

Documento del Gruppo di Lavoro SIPREC



*Presidente: Massimo Volpe*

# Prevenzione dell'Infarto del Miocardio nella Donna

## **Coordinamento Scientifico**

Maria Grazia Modena

Massimo Volpe

## **Comitato di Esperti componenti la Task Force**

Fabio Bellotto, Massimo Chiariello, Lauro Cortigiani, Francesco Cosentino,

Stefano Del Prato, Claudio Ferri, Enzo Manzato, Carlo Maria Rotella,

Antonio Tiengo, Bruno Trimarco, Diego Vanuzzo,

Paolo Verdecchia, Annibale Volpe,

Roberto Volpe, Augusto Zaninelli



**SIPREC**  
società italiana  
per la prevenzione  
cardiovascolare

### Consiglio Direttivo

Massimo VOLPE	<i>Presidente</i>
Gaetano CREPALDI	<i>Past President</i>
Maurizio Averna	
Paolo Bellotti	
Graziella Bruno	<i>Segretario</i>
Francesco Cosentino	
Cristina Giannattasio	
Enzo Manzato	<i>Tesoriere</i>
Maria Grazia Modena	
Giulio Nati	
Antonio Tiengo	<i>Vicepresidente</i>
Bruno Trimarco	
Diego Vanuzzo	



*Presidente: Massimo Volpe*

## Prevenzione dell'Infarto del Miocardio nella Donna

---

### Coordinamento Scientifico

Maria Grazia Modena

*Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia*

Massimo Volpe

*Università degli Studi di Roma «La Sapienza» - Presidente SIPREC*

---

### Comitato di Esperti

Fabio Bellotto

*Università degli Studi di Padova*

Massimo Chiariello

*Università degli Studi di Napoli «Federico II»*

Lauro Cortigiani

*Ospedale «Campo di Marte» di Lucca*

Francesco Cosentino

*Università degli Studi di Roma «La Sapienza»*

Stefano Del Prato

*Università degli Studi di Pisa*

Claudio Ferri

*Università degli Studi dell'Aquila*

Enzo Manzato

*Università degli Studi di Padova*

Carlo Maria Rotella

*Università degli Studi di Firenze*

Antonio Tiengo

*Università degli Studi di Padova*

Bruno Trimarco

*Università degli Studi di Napoli «Federico II»*

Diego Vanuzzo

*Agenzia Regionale della Sanità del Friuli Venezia Giulia*

Paolo Verdecchia

*Ospedale S. Maria della Misericordia di Perugia*

Annibale Volpe

*Università degli Studi di Modena*

Roberto Volpe

*Consiglio Nazionale delle Ricerche di Roma*

Augusto Zaninelli

*Università degli Studi di Firenze*

---

### Hanno contribuito alla stesura del documento

Fabio Angeli, Alessandro Bellis, Cristina Bianchi, Diletta Castaldo, Elena Conti, Barbara Cresci, Davide Grassi, Roberto Miccoli, Laura Pala, Giuseppe Penno, Mario Petretta, Cecilia Romani, Saula Vigili de Kreutzenberg

---

### Coordinamento Organizzativo



---

# Indice

Introduzione . . . . .	pag. 5
Epidemiologia della cardiopatia ischemica nella donna . . . . .	pag. 7
Valutazione del rischio cardiovascolare nella donna . . . . .	pag. 11
Fattori di rischio tradizionali ed emergenti . . . . .	pag. 15
<i>Stili di vita disfunzionali e fumo di sigaretta.</i> . . . . .	pag. 15
<i>Obesità e attività fisica.</i> . . . . .	pag. 19
<i>Diabete.</i> . . . . .	pag. 22
<i>Ipertensione arteriosa</i> . . . . .	pag. 25
<i>Dislipidemie</i> . . . . .	pag. 29
<i>Sindrome Metabolica.</i> . . . . .	pag. 31
<i>Malattie Autoimmuni</i> . . . . .	pag. 37
<i>Endocrinopatie e cardiopatia ischemica nella donna</i> . . . . .	pag. 39
<i>Menopausa e terapia ormonale</i> . . . . .	pag. 42
L'alimentazione nella prevenzione della cardiopatia ischemica. . . . .	pag. 44
Aspetti fisiopatologici della cardiopatia ischemica nella donna: «gender bias» o vere «gender differences»? . . . . .	pag. 47
Quadri clinici e diagnostica non invasiva . . . . .	pag. 51
<i>Quadri clinici</i> . . . . .	pag. 51
<i>Il Test Ergometrico nella donna</i> . . . . .	pag. 53
<i>Ecocardiografia da stress.</i> . . . . .	pag. 55
<i>Scintigrafia Miocardica ed imaging</i> . . . . .	pag. 57
Sinossi delle raccomandazioni cliniche e terapeutiche nella prevenzione della terapia cardiovascolare della donna . . . . .	pag. 61
Bibliografia essenziale . . . . .	pag. 64

---

---

# Introduzione

*L'Organizzazione Mondiale della Sanità (O.M.S.) nel 1947 ha definito la salute come «stato di benessere fisico, psichico e relazionale». Nel momento in cui anche uno solo di questi tre elementi è alterato, è possibile rilevare la presenza di uno stato di «malattia». Solo una congiunta attenzione medica, politica e sociale potrà pertanto garantire la tutela di un completo stato di salute, anche nella donna. Il doppio lavoro, la propensione femminile ad occuparsi prima dei bisogni e della salute degli altri, e poi di quelli propri, un interesse per la salute femminile prevalentemente circoscritto agli aspetti riproduttivi, e la limitata partecipazione delle donne agli studi clinici di efficacia dei nuovi farmaci sono tutti fattori che dimostrano come le donne siano ancora svantaggiate rispetto agli uomini nella tutela della loro salute. Peraltro, vivendo più a lungo degli uomini, le donne sono anche maggiormente soggette a patologie di tipo cronico, consumano più farmaci e svolgono un ruolo importante all'interno della famiglia nell'assicurare l'appropriatezza delle cure per il partner e per i figli.*

*Perché «genere» e salute della donna? In tutte le culture e i continenti le donne controllano minor potere e minori risorse economiche degli uomini. Questo fatto conferisce agli uomini un vantaggio economico, politico, educativo, ma anche nell'accesso all'utilizzazione del sistema sanitario e nella tutela della salute. Le donne, al contrario, hanno minore equità di utilizzo dei servizi sanitari pubblici di base ed avanzati, in una misura che i medici ed esse stesse spesso sottostimano.*

*Il problema è emergente se si considera che le malattie cardiache e l'ictus cerebrale rappresentano la principale causa di mortalità ed invalidità «femminile» nel mondo occidentale. Complessivamente uccidono più di 500.000 donne americane all'anno, numero pari al 41,3% della mortalità femminile complessiva, e 3 volte più elevato di quello attribuibile a tutti i tipi di tumori messi assieme. In Italia le donne che ogni anno muoiono per malattie cardiovascolari sono circa 120.000 e, nonostante questa evidenza, si tende a considerare ancora la malattia coronarica come specifica del sesso maschile; appare pertanto chiaro come sia corretta l'affermazione provocatoria secondo cui il maggior fattore di rischio cardiovascolare della donna, definito anche il «paradosso femminile», sia la sua mancata consapevolezza di essere a rischio come o più dell'uomo. Per molti anni, infatti, lo studio della malattia coronarica e dei suoi fattori di rischio ha interessato prevalentemente gli uomini, data la loro maggiore frequenza di malattia in età media, come pure la loro tendenza ad ammalare più precocemente delle donne e con maggiore rischio di morte. Nell'ultimo decennio si è invece consolidata una progressiva presa di coscienza scientifica e clinica della specificità della cardiopatia ischemica «rosa» quanto a substrati patologici e fisiopatologici, diversi dal semplice trasferimento al genere femminile dell'insieme dei meccanismi che caratterizzano la cardiopatia ischemica «azzurra». Peculiarmente diverse nella donna appaiono alcune caratteristiche di funzione cardiaca, fisiopatologia delle sindromi coronariche acute, modalità di espressione clinica, responsività ai diversi trattamenti, nonché prevalenza di complicanze in seguito ad interventi percutanei o chirurgici di rivascolarizzazione. Queste diversità sono emerse nonostante l'uso di strumenti predittivi e diagnostici e l'elaborazione di indici di riferimento siano ottimizzati per la cardiopatia ischemica del cuore maschile.*

*Consolidato è l'effetto dei fattori di rischio tradizionali sulla malattia cardiovascolare femminile. Ancora in fase di studio è invece la capacità predittiva di fattori di rischio genere-specifici, quali il numero di gravidanze, l'ovaio policistico, l'ipertensione gravidica con eclampsia e preeclampsia, il diabete gestazionale e la stessa menopausa. Per ultimo l'utilità di marcatori di danno d'organo, come l'ipertrofia ventricolare sinistra, e l'effetto, soprattutto addizionale, di diverse combinazioni dei fattori di rischio classici (ipertensione, dislipidemia, fumo e diabete nonché sindrome metabolica e obesità), è in corso di valutazione da parte di studi clinici che dovranno definirne l'utilità come predittori di rischio aggiuntivi.*

*La differente morbilità-mortalità femminile viene osservata non solo nell'ambito specifico della cardiopatia ischemica ma in un più vasto ambito di morbilità cardiovascolare e sistemica dalla quale non è pos-*

*sibile scindere e dissociare la cardiopatia ischemica stessa. Infatti alcune malattie più frequenti nel genere femminile quali le malattie autoimmuni, la patologia tiroidea, le malattie reumatologiche, le malattie scheletriche come l'osteoporosi e le malattie neuro-degenerative rendono il profilo delle comorbidità peculiare nella donna rispetto all'uomo. Tutte queste condizioni condividono peraltro un pabulum infiammatorio comune e il deficit di estrogeni. Il ruolo benefico di questi ormoni sull'organismo femminile tutto, ed in particolare sull'apparato cardiovascolare, è ben chiarito dalla protezione che essi conferiscono alla salute femminile fino alla menopausa. Il deficit estrogenico peri-menopausale può causare sintomi e vere patologie che solo un sano stile di vita può correggere. Non esistono allo stato attuale indicazioni per l'inizio di una terapia ormonale in menopausa con finalità di prevenzione cardiovascolare.*

*All'approfondimento di queste tematiche è dedicato questo documento, nell'obiettivo di fornire al medico uno strumento aggiornato, ma pratico, che lo porti alla conoscenza dell'universo femminile per una prevenzione mirata, obiettivo principale della Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare.*

***Maria Grazia Modena***

***Massimo Volpe***

## EPIDEMIOLOGIA DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA NELLA DONNA

### Messaggi Chiave

- Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte nelle donne italiane: 43,8% dei decessi.
- La cardiopatia ischemica è la principale causa di morte cardiovascolare nelle donne <75 anni.
- Le differenze Nord-Sud nella mortalità per cardiopatia ischemica nelle donne, hanno fatto registrare una maggiore mortalità al Nord nel 1970, ridottasi gradualmente fino a raggiungere i valori registrati al Centro-Sud negli anni 2000, quando si è assistito comunque ad un calo consistente in tutte le aree.
- Il numero di donne con cardiopatia ischemica cronica (prevalenza) aumenta per invecchiamento della popolazione e maggior sopravvivenza delle donne malate, anche se il numero di nuovi casi (incidenza) tende a diminuire grazie all'implementazione delle misure di prevenzione.
- Il tasso standardizzato di dimissioni ospedaliere per cardiopatia ischemica nelle donne (2,066 per mille) risulta al di sopra della media nazionale in Campania, Puglia, Calabria e Sicilia.
- Le donne colpite da infarto miocardico acuto hanno una maggiore mortalità, pur in presenza di una maggiore prevalenza di malattia coronarica lieve, e ricevono un minor numero di coronarografie, beta-bloccanti e statine.

Le malattie cardiovascolari rappresentano, anche in Italia, la principale causa di morte per le donne; sono responsabili del 43,8% di tutti i decessi (n=123.636 su un totale di 282.231 decessi nel 2006)<sup>(1)</sup> mentre i decessi per tumore sono pari al 24,3% del totale. Negli uomini, le malattie cardiovascolari rappresentano il 33,4%, ed i tumori il 34,9%, delle cause di morte (n=96.438 su un totale di 276.383 decessi nel 2006)<sup>(1)</sup>.

Nelle donne di età <75 anni, la cardiopatia ischemica (CI) costituisce la causa di morte più frequente (32,7%), seguita dalle malattie cerebrovascolari (27,5%). Nelle donne di età >75 anni invece, la prima causa di morte è rappresentata dalle malattie cerebrovascolari (30,0%) e il numero totale di decessi per malattie cardiovascolari è di circa il 60% maggiore rispetto agli uomini (110.006 vs

68.286). La *Figura 1* illustra il *trend* della mortalità per cardiopatia ischemica e per infarto miocardico acuto (IMA) dal 1980 al 2002 nelle donne, rispetto agli uomini. È da notare che per entrambi i generi c'è un decremento di mortalità nel tempo pari al 40% circa.

Se si considera invece l'andamento della mortalità per CI nelle sole donne dal 1970 al 2002 (*Figura 2*), esso è in ascesa fino alla metà degli anni '70, segue un *plateau* fra il 1976 e il 1978 e poi inizia una lenta e graduale discesa. È interessante notare che i tassi di mortalità più elevati si registrano nell'Italia Settentrionale e quelli più bassi nell'Italia Centrale con una differenza molto cospicua all'inizio degli anni '70 che si riduce gradualmente fino a diventare molto contenuta negli ultimi anni.

In passato si riteneva che condizioni socio-economiche, abitudini alimentari, stili di vita, clima, tradizioni, situazioni genetiche fossero in grado di spiegare, almeno in parte, le grandi differenze tra Nord e Sud. Il *Seven Countries Study*<sup>(2)</sup>, pur includendo solo uomini, aveva verificato come anche in Italia ci fosse una differenza tra aree del Nord e del Centro nella relazione tra consumo di grassi saturi e mortalità per infarto del miocardio. Il Progetto MONICA dell'Organizzazione Mondiale della Sanità<sup>(3)</sup>, condotto tra la metà degli anni '80 e '90, ha evidenziato che esistono diversi fattori correlati alla riduzione della mortalità per CI, fra questi soprattutto le terapie di fase acuta dell'IMA, il controllo farmacologico della pressione arteriosa e della colesterolemia, la diffusione nella popolazione di stili di vita più salutari, in particolare l'astensione dal fumo. I dati del Registro Nazionale degli Eventi Coronarici e Cerebrovascolari<sup>(4)</sup> mostrano come il tasso di eventi coronarici totali (fatali e non) risulti superiore negli uomini rispetto alle donne (*Figura 3*) nella fascia di età compresa fra i 35 e i 74 anni, coerentemente con quanto riportato in altri paesi, dove il genere femminile risulta «avvantaggiato» in termini di minore incidenza di eventi coronarici, specie in età pre-menopausale, con un «ritardo» di circa 10 anni rispetto all'incidenza maschile.

Tale vantaggio pare annullarsi dopo i 75 anni di età<sup>(5)</sup> (*Tabella 1*). Tuttavia la mortalità per eventi coronarici risulta superiore nelle donne rispetto agli uomini in tutte le fasce di età (*Tabella 2*)<sup>(4)</sup>.

Ulteriori dati provengono dall'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare<sup>(6)</sup>: uno studio condotto

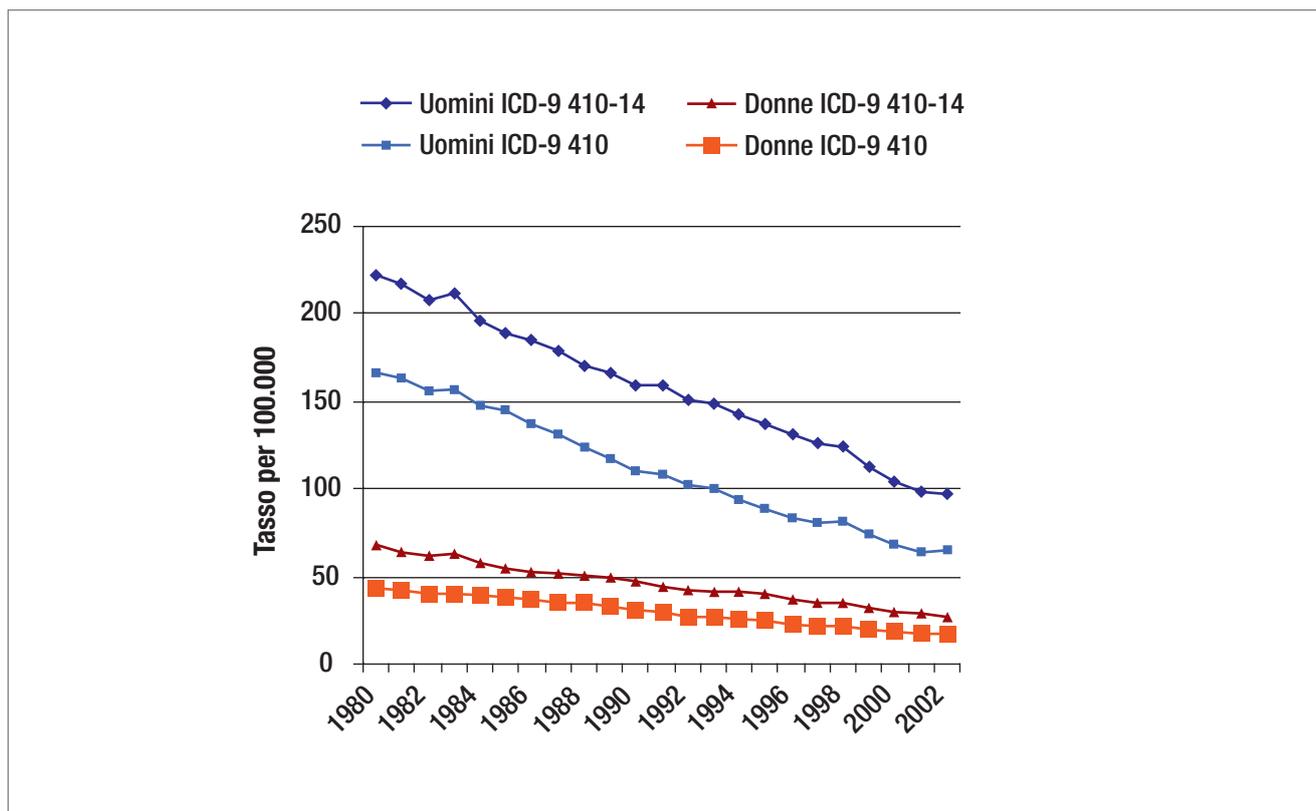


Figura 1. Mortalità per 100.000 persone per malattie ischemiche del cuore (codice ICD-9 410-14) e infarto miocardico acuto (codici ICD-9 410), uomini e donne 35-74 anni (dati standardizzati con la popolazione europea).

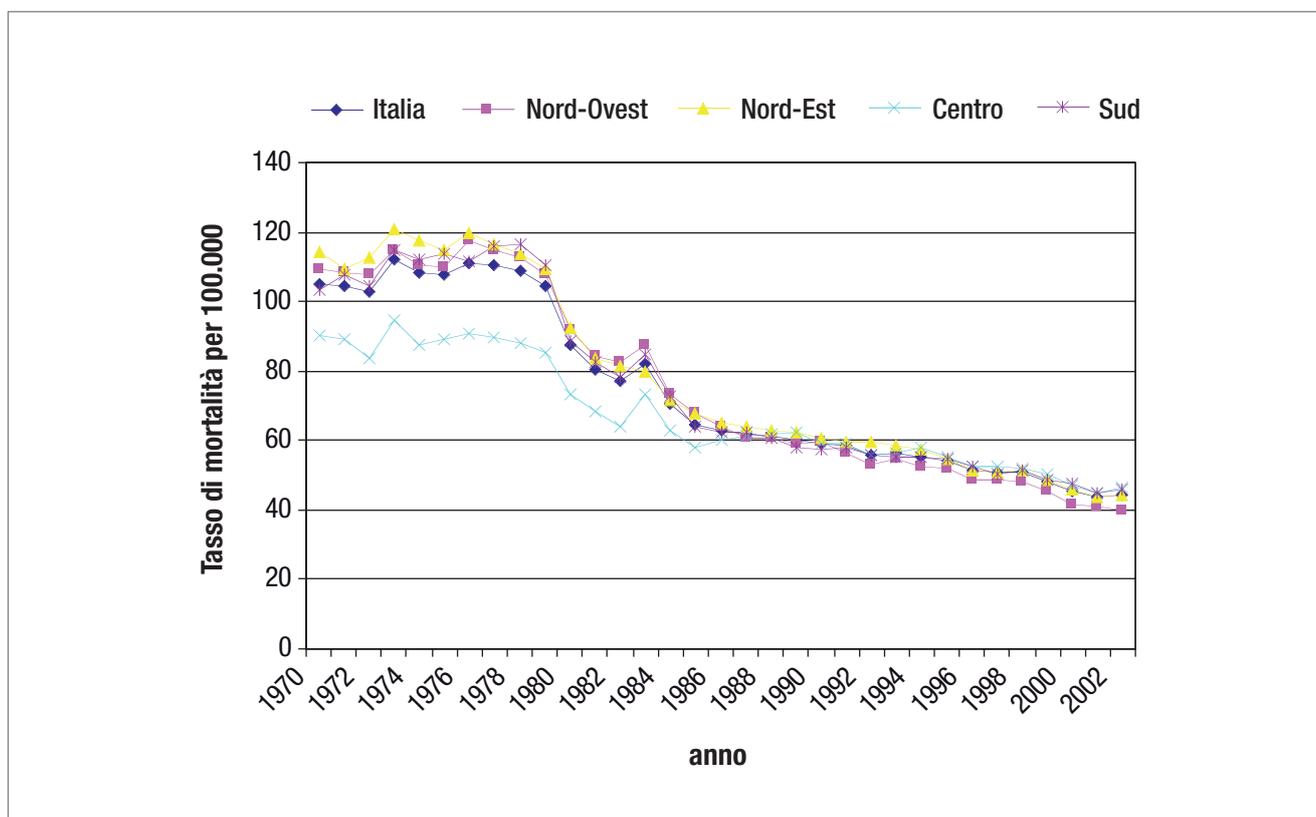
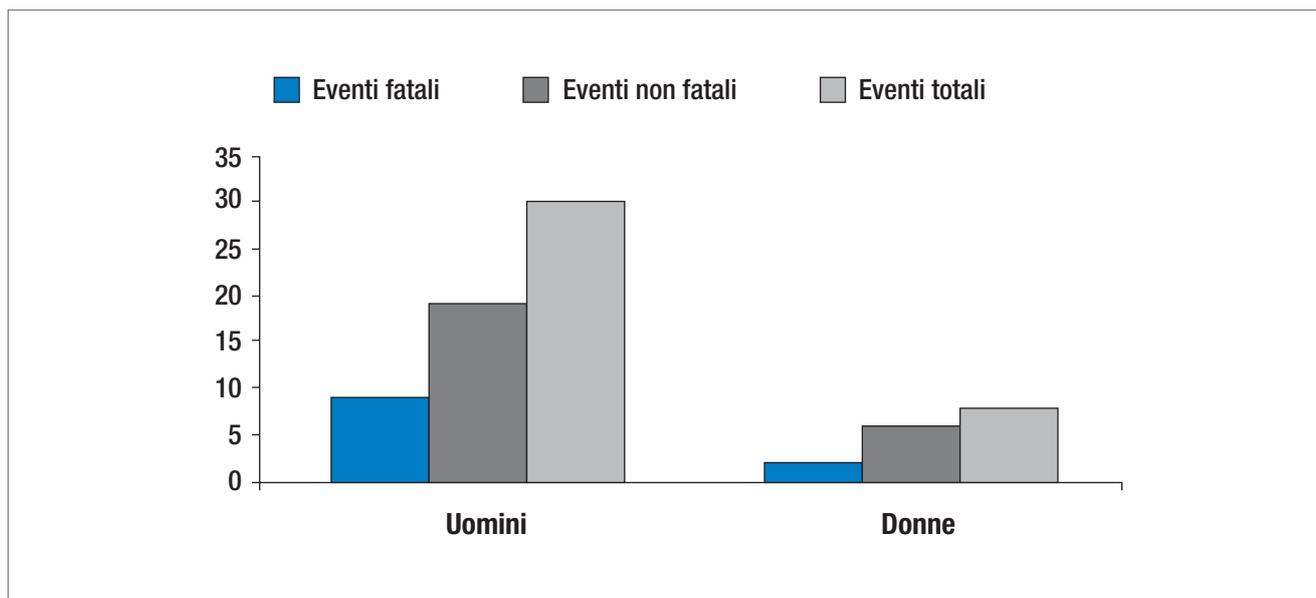


Figura 2. Mortalità per cardiopatia ischemica, donne, tutte le età. I tassi sono standardizzati con la popolazione mondiale standard, che permette la confrontabilità nel tempo, ma altera la dimensione per il singolo paese (Fonte: Ufficio di Statistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma).



**Figura 3.** Tassi di eventi coronarici (x 10000), negli uomini e nelle donne, 35-74 anni. I tassi sono standardizzati con la popolazione europea standard (Istituto Superiore di Sanità, Registro Nazionale degli Eventi Coronarici e Cerebrovascolari, [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)).

Donne %	<65	65-74	75-84	>85
RCT	17	33	46	58
Registri	24	39	51	66

**Tabella 1.** Percentuale di pazienti donne con STEMI, da RCT (VIGOUR) e da Registri (NRMI).

(Mod. da: Alexander KP et al., *Circulation* 2007)<sup>5)</sup>

Classe d'età	Mortalità uomini	(IC 95%)	Mortalità donne	(IC 95%)
35-44	20,6	(16,9-24,2)	32,2	(2,14-43,0)
45-54	20,4	(18,4-22,5)	31,3	(24,9-37,8)
55-64	28,7	(26,9-30,4)	33,6	(29,9-37,4)
65-74	44,0	(42,5-45,6)	47,6	(45,3-49,9)

**Tabella 2.** Mortalità (%) a 28 giorni per età e sesso dopo eventi coronarici. In parentesi gli intervalli di confidenza.

tra il 1998 e il 2002, ha permesso di stimare la prevalenza di malattie cardiache in un campione rappresentativo di donne di età compresa tra 35 e 74 anni e distribuite in tutta Italia: il 3,9% è risultato affetto da *angina pectoris*, il 2,5% da *claudicatio intermittens*, l'1,0% da ipertrofia ventricolare sinistra, lo 0,7% da fibrillazione atriale, lo 0,8 % da pregresso ictus, lo 0,6 % da pregresso TIA, lo 0,4%

da pregresso infarto. Per comprendere sia la dinamica della prevalenza (casi sopravvissuti) che dell'incidenza dell'IMA in Italia è stato usato un particolare modello statistico, definito MIAMOD<sup>(7)</sup>, basato sui dati reali di incidenza e mortalità dell'Area Friuli del Progetto MONICA<sup>(8)</sup>. Nelle donne si è stimato un aumento della prevalenza da circa 39.000 casi nel 1990 a circa 43.000 nel 2000.

Un altro indicatore dell'impatto della CI nei due generi è dato dalle dimissioni ospedaliere. È ora disponibile un *database* molto interessante, l'Atlante Sanitario<sup>(9)</sup>, realizzato dal gruppo di lavoro ERA (Epidemiologia e Ricerca Applicata), che raccoglie la frequenza, in tassi standardizzati per Regione (x 1.000), dei gruppi di diagnosi di dimissione ospedaliera. In Italia il tasso di dimissione per CI nelle donne è risultato nel 2005 di 2,066 per mille, a fronte del 6,279 per mille negli uomini; nello stesso periodo il tasso di dimissione per CI nelle donne (*Figura 4*) in Campania, Puglia, Calabria e Sicilia è risultato al di sopra della media nazionale, contribuendo ad avvalorare ulteriormente la tendenza recente ad un minore impatto della prevenzione cardiovascolare nelle donne del Sud.

Dai dati epidemiologici elencati si osserva come le donne presentino un infarto miocardico mediamente più tardi degli uomini, ma con una prognosi più severa.

Una delle motivazioni sembra legata alla minor probabilità delle donne ricoverate per sindrome coronarica acuta di essere sottoposte ad una diagnostica invasiva. Lo studio italiano BLITZ-2<sup>(10)</sup>, condotto nel 2003 in pazienti con sindrome coro-

narica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST, ha evidenziato come le donne siano state sottoposte a coronarografia in una percentuale del 37% inferiore rispetto agli uomini, con una differenza minore negli ospedali sprovvisti di emodinamica (-32%) rispetto a quelli dotati del servizio (-38%). Tale dato risulta confermato, da una recente re-analisi del Registro GRACE finalizzata allo studio delle differenze di genere che mostrava un ricorso a procedure invasive cardiologiche inferiore di circa il 18% nelle donne che negli uomini, oltre che una più elevata età media femminile alla presentazione, una maggiore frequenza di ipertensione, diabete e sintomi atipici, una probabilità doppia di presentare vasi normali o con lesioni lievi alla coronarografia rispetto agli uomini (12% vs 6%), una minore probabilità di malattia del tronco comune o coronarica trivasale (27% vs 32%), un minor numero di procedure di angioplastica-*stenting* ricevute (7% vs 17%), ma un numero simile di interventi di *by-pass* aorto-coronarico. Globalmente le donne ricevevano meno beta-bloccanti e statine e la prognosi a sei mesi era peggiore per le quelle con lesioni coronariche più avanzate rispetto agli uomini con le stesse caratteristiche.

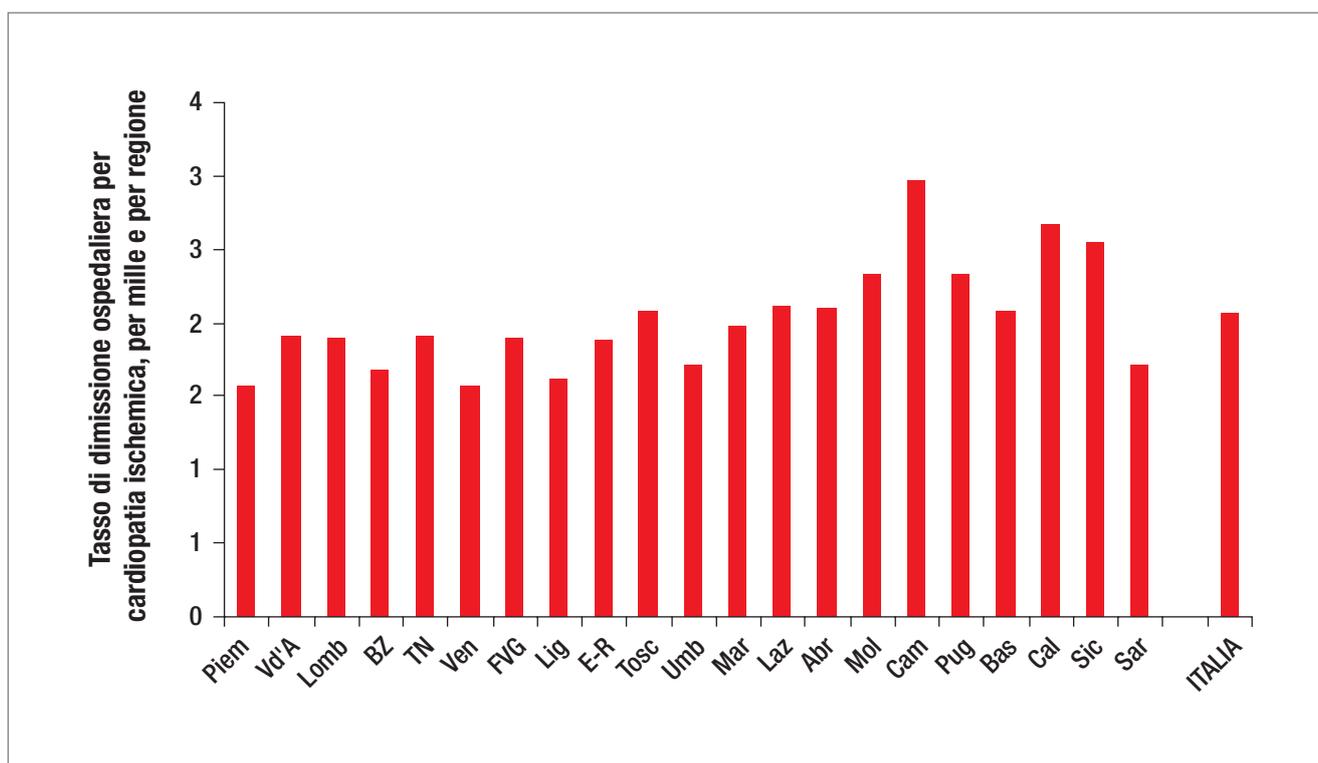


Figura 4. Tasso di dimissione ospedaliera per cardiopatia ischemica nel 2005 nella donna, per mille e per Regione.

## VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELLA DONNA

### Messaggi Chiave

- È necessario considerare i fattori di rischio in relazione al sesso: sono state infatti dimostrate differenze significative tra uomo e donna.
- La patologia cardiovascolare ha un'eziologia multifattoriale, pertanto è preferibile valutare il rischio globale piuttosto dei singoli fattori di rischio.
- Nella donna classificazione e stratificazione del rischio cardio- e cerebro-vascolare devono anche tener conto di variabili esclusive del genere femminile, come problemi di salute gestazionale o ginecologica e menopausa.
- Accanto ai fattori di rischio tradizionali, esistono nuovi fattori di rischio emergenti; tra questi rivestono particolare importanza, la flogosi e i *marker* infiammatori, l'insulino-resistenza e i livelli plasmatici di omocisteina.

### FATTORI DI RISCHIO MODIFICABILI

#### *Sovrappeso e obesità*

L'obesità è particolarmente frequente nelle popolazioni femminili occidentali ed è un fenomeno in crescita, specie nelle donne in post-menopausa<sup>(11)</sup>. Secondo il Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità, in media, in Italia il 30% delle donne in menopausa è obeso, il 40% in sovrappeso.

#### *Fumo di sigaretta*

Anche nelle donne il fumo è forte predittore indipendente di malattie cardiovascolari. Le donne che fumano anche meno di dieci sigarette al giorno presentano un rischio di morte cardiovascolare del 50% superiore rispetto alle donne non fumatrici; il rischio di infarto miocardico nelle donne che fumano più di 35 sigarette al giorno è 10 volte più alto delle non fumatrici<sup>(12)</sup>. Anche l'esposizione al fumo passivo aumenta il rischio di patologie cardiovascolari, infatti è stata notata una probabilità significativamente maggiore di sviluppare un infarto miocardico nelle mogli di uomini fumatori. Il tabagismo, inoltre, è in continuo aumento nelle donne, specie in quelle giovani di età >35 anni, ancora più soggette a rischio poiché il fumo agisce sinergicamente con l'uso di contraccettivi orali, contribuendo alla comparsa di una menopausa precoce<sup>(13)</sup>.

#### *Dislipidemia*

In Italia il 38% delle donne in menopausa ha una colesterolemia totale uguale o superiore a 240 mg/dl oppure è in trattamento specifico, e il 35% presenta valori moderatamente elevati, con colesterolemia totale compresa fra 200 e 239 mg/dl. Il valore medio del colesterolo HDL è 58 mg/dl, il valore medio del colesterolo LDL è 137 mg/dl<sup>(11)</sup>. Differenze di genere riguardano soprattutto il colesterolo HDL, che sembra essere inversamente associato al rischio di coronaropatia nelle donne piuttosto che negli uomini. Inoltre elevati livelli di trigliceridi aumentano il rischio relativo di malattia coronarica in modo maggiore nelle donne rispetto agli uomini, soprattutto nelle donne anziane.

#### *Iperensione*

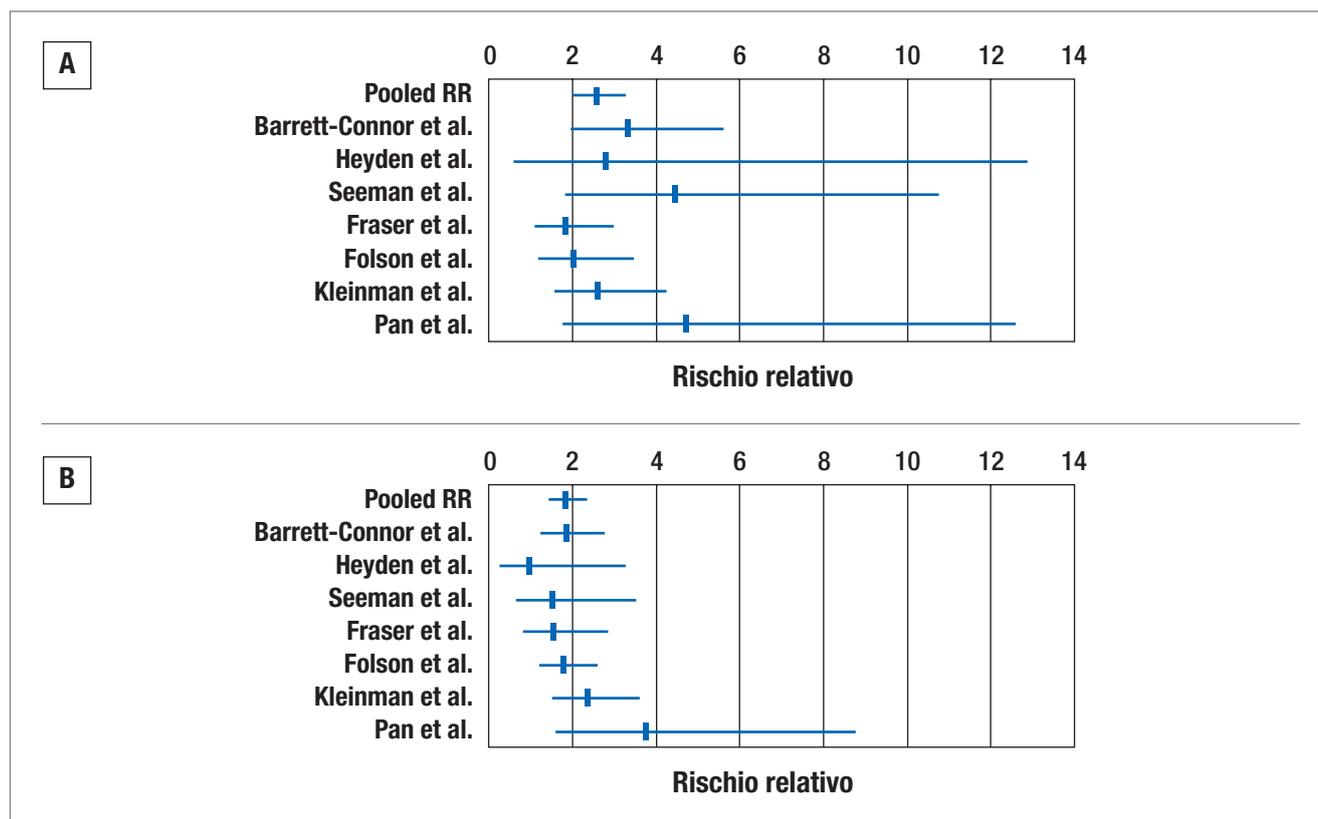
I valori pressori nel sesso femminile sono mediamente inferiori a quelli rilevati nel sesso maschile nelle fasce di età comprese fra i 30 e i 44 anni. Tuttavia con l'avanzare dell'età la pressione arteriosa tende ad aumentare più rapidamente nelle donne che negli uomini, al punto che dopo i 60 anni la prevalenza di ipertensione arteriosa risulta superiore nel sesso femminile<sup>(14)</sup>. I *trials* clinici suggeriscono un chiaro beneficio della terapia farmacologica anche nelle donne. Nessuna metanalisi ha sinora valutato i risultati del trattamento farmacologico antipertensivo in funzione del genere, ma la maggior parte degli studi non ha evidenziato differenze significative di benefici fra uomo e donna<sup>(15)</sup>.

#### *Diabete*

La donna diabetica presenta un rischio particolarmente alto di malattia coronarica rispetto agli uomini diabetici. Una metanalisi<sup>(16)</sup> ha calcolato non solo la stima sommaria del rischio relativo di morte coronarica nelle donne con diabete rispetto a quelle non diabetiche, ma anche, per confronto, il rischio rispetto agli uomini diabetici. Il rischio relativo di morte coronarica per diabete era di 2,58 per la donna e di 1,85 per l'uomo (*Figura 5*). Pertanto, l'impatto del diabete non solo annulla il «vantaggio femminile» nel rischio di morte coronarica, ma conferisce alle donne un aumento di rischio maggiore che agli uomini.

#### *Frequenza cardiaca*

Solo recentemente indicata come vero fattore di ri-



**Figura 5.** Rischio relativo corretto per i fattori di rischio di morte per coronaropatia, donne diabetiche rispetto a non diabetiche (A) e rischio relativo corretto per i fattori di rischio di morte per coronaropatia, uomini diabetiche rispetto a non diabetiche (B). Le linee più lunghe verticali rappresentano il rischio relativo, con IC 95%<sup>(16)</sup>.

schio modificabile<sup>(17)</sup>, pure in presenza di numerose evidenze sperimentali della sua associazione con il rischio cardiovascolare, una elevata frequenza cardiaca, anche indipendentemente dagli effetti della eventuale terapia beta-bloccante, è stata indicata come potente predittore di morbimortalità in prevenzione primaria e nell'ipertensione (studio Framingham), nell'angina cronica stabile (studio BEAUTIFUL), nell'infarto miocardico acuto (studio GISSI) e nello scompenso cardiaco (studio CIBIS). Nota è la sua associazione con aumentato consumo di ossigeno, lavoro cardiaco, ridotta durata della diastole e flusso coronarico, con aumentato *shear stress* vascolare ed ipertono adrenergico compensatorio.

Nella donna appare che la capacità predittiva indipendente di una frequenza cardiaca elevata manchi o sia controversa in prevenzione primaria ed in presenza di ipertensione arteriosa, e venga invece confermata nel caso di precedente diagnosi di coronaropatia stabile, infarto miocardico e scompenso. In donne sane appare invece che un significato possa essere rivestito da un inadeguato

recupero di frequenza cardiaca dopo test ergometrico (<15 battiti in 1 minuto), capace di predire il carico di aterosclerosi subclinica stimato dalla TC coronarica<sup>(18)</sup>.

## FATTORI DI RISCHIO NON MODIFICABILI

### Età

L'82% di tutte le manifestazioni di malattia cardiovascolare nella donna si verifica in pazienti di età superiore ai 75 anni<sup>(19)</sup>. L'età, noto fattore di rischio per coronaropatia già importante nella popolazione generale, lo diviene pertanto ancora di più nella donna, in cui diviene dominante: infatti il numero di eventi, proporzionale al numero di pazienti a rischio, fino all'età di 74 anni è maggiore negli uomini, mentre oltre i 75 anni è maggiore nella donna. Focalizzare la prevenzione sulla paziente anziana non deve tuttavia far perdere l'opportunità di modificare i meccanismi di malattia fin da una età più precoce, per esercitare una efficace prevenzione.

### *Storia familiare di cardiopatia ischemica prematura*

Diversi dati suggeriscono che il fattore di rischio familiarità per cardiopatia ischemica eserciti un peso differente tra uomo e donna.

Nel *Johns Hopkins Sibling Study*, condotto su circa 800 fratelli di pazienti con storia di cardiopatia ischemica prematura seguiti per 10 anni, la storia familiare di malattia coronarica prematura spiega l'ampia differenza (pari circa al 50%) rilevata tra eventi osservati ed attesi sulla base dei fattori di rischio nell'uomo, mentre nella donna il peso ascrivibile alla familiarità si riduce al 10% degli eventi totali<sup>(20)</sup>.

### **DAL SISTEMA A TABELLE AL CALCOLO DEL RISCHIO INDIVIDUALE**

L'identificazione delle donne a rischio cardiovascolare aumentato, candidate potenziali ad interventi più intensivi per la prevenzione degli eventi coronarici, ha conosciuto recentemente un'evoluzione metodologica che ha portato all'introduzione del concetto di rischio globale assoluto. Questo è un indicatore dell'incidenza della malattia, che offre opzioni multiple al trattamento delle donne con rischio aumentato: la modificazione di ciascuno dei singoli fattori può infatti influenzare in maniera chiaramente prevedibile il rischio assoluto. Prevedibile sulla base di livelli noti dei principali fattori di rischio, ma diverso dalla semplice somma dei rischi dovuti ai singoli fattori, è calcolato con l'utilizzo di funzioni matematiche che elaborano

dati derivanti da studi longitudinali, condotti su gruppi di popolazione seguiti nel tempo. La validità di uso di queste funzioni di rischio dipende dalle caratteristiche della popolazione che le ha generate e degli individui a cui vengono applicate. Da queste funzioni sono stati elaborati due strumenti di valutazione del rischio globale assoluto: le carte del rischio cardiovascolare<sup>(21)</sup> e il punteggio individuale<sup>(22)</sup>.

Le carte del rischio individuano classi di rischio globale assoluto calcolate per categorie di fattori di rischio (età, sesso, diabete, fumo, pressione sistolica e colesterolemia) mentre il punteggio individuale offre una valutazione più precisa, perché considera valori continui per alcuni fattori di rischio, cioè l'età, la colesterolemia totale ed HDL e la pressione arteriosa sistolica, includendo, inoltre, nella stima la terapia anti-ipertensiva, come indicatore di ipertensione arteriosa di vecchia data. La *Tabella 3* mette a confronto i due metodi per la stima del calcolo del rischio cardio- e cerebrovascolare.

### **NUOVI ED EMERGENTI FATTORI DI RISCHIO**

La flogosi (o infiammazione) può essere considerata come uno dei più importanti fra i nuovi fattori di rischio candidati per l'aterosclerosi. Diversi marcatori di infiammazione sono stati presi in considerazione negli ultimi anni.

*Marker* infiammatori, come la proteina C reattiva e il fibrinogeno, sono sintetizzati dal fegato per l'azione di stimolo di citochine (quali interleuchi-

	<b>Carta</b>	<b>Punteggio</b>
<b>Età</b>	40-69	35-69
<b>Fattori di rischio</b>	Età, Pressione arteriosa sistolica, Colesterolemia totale, Fumo, Diabete	Età, Pressione arteriosa sistolica, Colesterolemia totale, Colesterolemia HDL, Fumo, Diabete, Terapia anti-ipertensiva
<b>Pressione arteriosa sistolica, Colesterolemia totale, Colesterolemia HDL</b>	Categorico	Continuo
<b>Rischio</b>	Categorico	Continuo

**Tabella 3.** Strumenti di valutazione del rischio globale assoluto: carte del rischio cardiovascolare e punteggio individuale.

ne o citochine: IL-1 beta, IL-6 e TNF-alfa) prodotte durante il processo infiammatorio. Le citochine stimolano proteine della fase acuta che sembrano coinvolte nella riaccensione della risposta infiammatoria. Elevate concentrazioni di proteina C reattiva sono predittive di coronaropatia sia in donne sane che portatrici di malattia aterosclerotica manifesta<sup>(23)</sup> e così pure i livelli di fosfolipasi A2 associata alle lipoproteine (Lp-PLA2) sono risultati predittivi di ictus ricorrenti e di infarto miocardico<sup>(24,25)</sup>.

Altro fattore di rischio emergente è la presenza di sindrome metabolica, definita come la presenza di almeno 3 dei seguenti fattori: trigliceridi >150 mg/dl, colesterolo HDL <50 mg/dl, glicemia a digiuno >100 mg/dl, pressione arteriosa >130/85 mmHg, circonferenza vita >88 cm nella donna. La sua associazione con l'insorgenza di coronaropatia è dimostrata su ampie popolazioni (170.000 individui con *follow-up* di 26 anni), ed il peso di questa associazione appare ancora più rilevante nella donna, in cui determina un rischio di sviluppare diabete di 5 volte superiore, e morte cardiovascolare di 3 volte superiore rispetto all'uomo<sup>(26)</sup>. L'insulino-resistenza costituisce il substrato fisiopatologico della sindrome metabolica e riconosce probabilmente basi infiammatorie<sup>(27)</sup>. In particolare, un grado subclinico, basso ma sostenuto, di infiammazione endoteliale sarebbe la base patogenetica delle alterazioni funzionali e metaboliche osservabili nel sistema cardiovascolare della donna insulino-resistente.

L'asse adipociti-endotelio, dalla cui corretta funzione sembra derivare il controllo dell'omeostasi vascolare, sembra coordinare, tramite macrofagi attivati residenti nel tessuto adiposo l'invio di segnali infiammatori all'endotelio vascolare. L'insulto infiammatorio sbilancia l'emostasi verso lo stato pro-trombotico predisponendo ad eventi ischemici coronarici e cerebrali<sup>(28)</sup>.

I livelli plasmatici di omocisteina, derivata dall'aminoacido essenziale metionina, influenzati da polimorfismi genetici degli enzimi coinvolti nel suo metabolismo (cistationina b-sintetasi, 5-10 metilentetraidrofolato reductasi) e dall'apporto dietetico di vitamina B6, B12 e acido folico, sono stati associati ad infarto miocardico ed ictus in studi trasversali caso-controllo<sup>(29)</sup>. Tuttavia gli studi di intervento farmacologico mirato ad una riduzione dei livelli di omocisteina non hanno consistente-

mente dimostrato una riduzione degli eventi cardiovascolari, come mostrato dalla più recente reanalisi di questi studi, da parte della commissione Cochrane. I dati di 8 *trial* randomizzati controllati che hanno incluso 24.210 partecipanti, con basso rischio di *bias* di selezione, non supportano l'utilizzo di terapie di riduzione dell'omocisteina per la prevenzione degli eventi cardiovascolari: le terapie non influivano infatti sul rischio di infarto fatale o non fatale, ictus o morte per tutte le cause<sup>(30)</sup>.

## FATTORI DI RISCHIO GENERE-SPECIFICI

### *Salute gestazionale e ginecologica*

Il peso del diabete gravidico e dell'eclampsia come fattori di rischio cardiovascolari sarà descritto più avanti nei capitoli dedicati all'ipertensione, al diabete ed alle alterazioni endocrinologiche.

### *Il profilo di rischio nella donna italiana in menopausa*<sup>(31)</sup>

Il 49% delle donne italiane in menopausa presenta una ipertensione moderata/severa oppure è in trattamento farmacologico specifico. Il 70% delle donne in post-menopausa è in una condizione di ipertensione lieve.

Anche le dislipidemie sono molto frequenti: il 38% ha colesterolemia totale uguale o superiore a 240 mg/dl oppure è in trattamento. Il 35% presenta valori di colesterolemia compresa fra 200 e 239 mg/dl. Il 30% ha un livello basso di colesterolemia HDL (<50 mg/dl). Il 71% ha un livello elevato di colesterolemia LDL (>115 mg/dl). Il 24% ha un livello elevato di trigliceridemia (>150 mg/dl).

Per quello che riguarda lo stile di vita, il 48% delle donne in menopausa non svolge attività fisica durante il tempo libero ed il 14% fuma in media 12 sigarette al giorno.

Il 30% delle donne in menopausa è obeso, il 40% è in sovrappeso. L'indice di massa corporea è in media di 28 kg/m<sup>2</sup>. Il 10% è diabetico (glicemia ≥126 mg/dl). Il 6% presenta «scarsa tolleranza glucidica» (glicemia compresa tra 110 e 125 mg/dl). Il 33% è affetto da sindrome metabolica.

La prevalenza di malattie cardiovascolari nelle donne in menopausa (età media 62 anni) in Italia mostra che il 5,8% presenta angina, il 3% *claudicatio intermittens*, l'1,5% ipertrofia ventricolare sinistra, l'1,3% fibrillazione atriale, l'1,2% ictus,

l'1,2% attacchi ischemici transitori (TIA), lo 0,8% infarto del miocardio.

### CLASSIFICAZIONE E STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELLA DONNA IN ITALIA

Piuttosto che su schemi rigidi e capaci di predizione su termini temporali troppo lunghi come le carte del rischio, o su formule matematiche, come i punteggi individuali, la classificazione del rischio cardio- e cerebrovascolare, può essere articolata lungo un «*continuum*» in cui si individuano rapidamente 3 fasce di rischio, basso, intermedio, alto o altissimo sulla base dei rilievi anamnestici e laboratoristici:

*Rischio elevato o molto elevato:*

1. coronaropatia nota;
2. malattia cerebrovascolare o vascolare periferica;
3. aneurisma aorta addominale;
4. uremia terminale o nefropatia cronica;
5. diabete;
6. rischio calcolato con la carta o il punteggio del «Progetto Cuore» dell'Istituto Superiore della Sanità  $\geq 20\%$ .

*Rischio medio:*

1. uno o più fattori di rischio (fumo, inattività fisica, errate abitudini alimentari, obesità, soprattutto adiposità centrale, storia di malattia cardiovascolare prima dei 55 anni in un familiare uomo e prima dei 65 anni in un familiare donna, ipertensione, dislipidemia);
2. evidenza di malattia vascolare subclinica (per esempio calcificazioni coronariche);
3. sindrome metabolica;
4. scarsa capacità di esercizio al *treadmill test* e/o ridotto recupero della frequenza cardiaca dopo sforzo.

*Rischio basso:*

1. nessun fattore di rischio, rischio calcolato con la carta o il punteggio del «Progetto Cuore» dell'Istituto Superiore della Sanità  $< 10\%$ , stile di vita sano.

L'inquadramento della paziente in una di queste tre fasce comporta diverse e sostanziali decisioni di intervento farmacologico e non. Soprattutto nella fascia più numerosa, quella del rischio medio, la personalizzazione degli interventi appare come la strada più naturale da perseguire per ridurre il rischio stesso.

### FATTORI DI RISCHIO TRADIZIONALI ED EMERGENTI

#### STILI DI VITA DISFUNZIONALI E FUMO DI SIGARETTA

##### Messaggi Chiave

- Un'alimentazione ipercalorica e ricca in grassi animali, il fumo di sigaretta attivo e passivo, e la sedentarietà hanno un ruolo patogenetico nell'ambito della patologia cardiovascolare.
- Esistono numerose evidenze epidemiologiche riguardanti l'elevata prevalenza di stili di vita disfunzionali e i loro effetti dannosi sulla durata media di vita.
- Esistono differenze di genere riguardanti le motivazioni che inducono a stili di vita disfunzionali con particolare riferimento al tabagismo e alla possibilità di prevenzione primaria e secondaria.

Lo stile di vita è in grado di influire su *timing* e qualità dell'invecchiamento, potendo prevenire o assecondare lo sviluppo di molte malattie, influenzando su qualità e durata della vita<sup>(32)</sup>.

Nelle patologie cardiovascolari, e in particolare nella cardiopatia ischemica, è ormai acclarato il ruolo patogenetico di un'alimentazione ricca in grassi saturi ed ipercalorica, del fumo di sigaretta attivo e passivo, e della sedentarietà<sup>(33)</sup>. Con alcune differenze nei due sessi, tali abitudini comportamentali possono favorire la comparsa di ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa, obesità e sindrome metabolica, intolleranza glucidica, diabete e quindi delle manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi<sup>(33,34)</sup>.

Nonostante i notevoli avanzamenti farmacologici e tecnologici realizzati nei Paesi industrializzati, vi è oggi consapevolezza che i maggiori progressi nella prevenzione della cardiopatia ischemica come obiettivo di salute pubblica saranno raggiunti, piuttosto che con l'utilizzo di farmaci e procedure, attraverso il controllo dei fattori di rischio<sup>(35)</sup> (*Figura 6*), in particolare aiutando gli individui a raggiungere e mantenere negli anni stili di vita più sani<sup>(36)</sup>. Nonostante ciò sia sufficientemente dimostrato ed universalmente noto, l'adesione a stili di vita adeguati per il controllo dei fattori di rischio risulta ancora estremamente deludente: il *Reduction of Atherothrombosis for Continued Health*

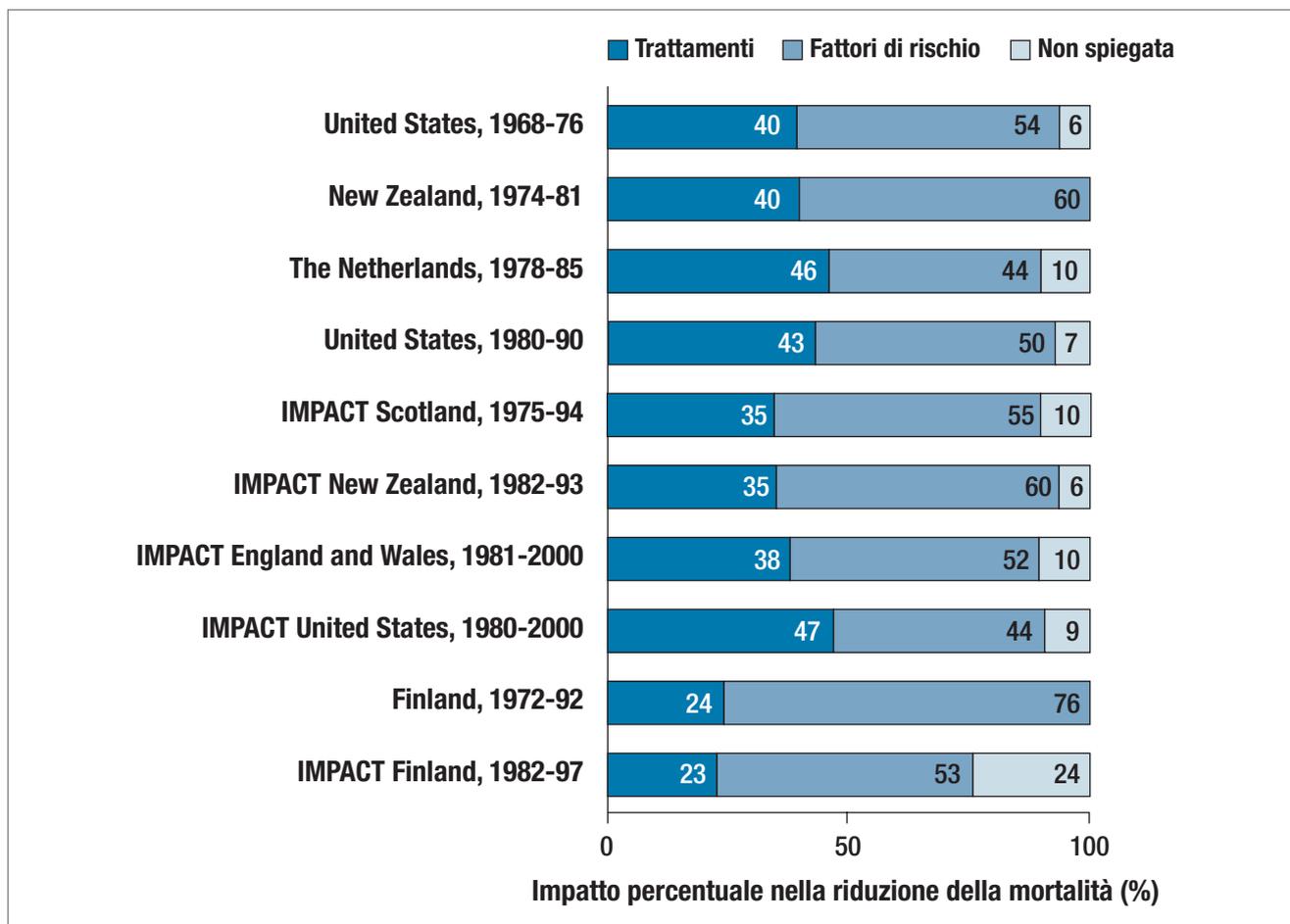


Figura 6. Riduzione delle morti per CAD stimata ed osservata negli USA dal 1980 al 2000, in relazione a terapie e riduzione dei fattori di rischio.

(Mod. da: Ford ES et al., *N Engl J Med* 2007)<sup>(35)</sup>

(REACH) Registry ha evidenziato la grande diffusione di stili di vita sfavorevoli, che potremmo definire «disfunzionali», in molte regioni del mondo, ma anche quanto essi siano tuttora sottostimati e, soprattutto, sottotrattati<sup>(37)</sup>.

Negli ultimi decenni si è assistito, nel mondo «occidentale», ad una drastica riduzione dell'attività fisica lavorativa a causa di processi di meccanizzazione, associata al contemporaneo aumento della quantità di cibo disponibile ad un costo (energetico) sempre minore. Alla sproporzione che si è così venuta a determinare tra calorie consumate per procurare il nutrimento e calorie assunte è sostanzialmente legato l'incremento di malattie aterogene quali diabete mellito, ipercolesterolemia, obesità ed ipertensione nelle civiltà «occidentali» e, nell'ultimo decennio, anche nelle economie «emergenti»<sup>(38)</sup>. Tali dati suggeriscono la necessità di un approccio preventivo comune su scala mondiale, attuato allo scopo di prevenire le

malattie cardiovascolari quali principale causa di morte nel mondo.

Le differenze di genere, per quanto riguarda la sedentarietà, dipendono sia da diversità biologiche che comportamentali riferibili ai differenti ruoli sociali: le donne tendono ad essere leggermente meno attive fisicamente sul piano lavorativo, dedicandosi alla cura dei figli, degli anziani non autosufficienti e della casa, praticando nel contempo meno dei maschi attività *ricreative* e *sportive*. La diversità nei ruoli sociali, oggi meno evidente che in passato, tende a mantenersi nelle aree economicamente meno progredite, ad esempio nell'Italia meridionale e nelle aree a più basso reddito, associandosi ad un più modesto grado di istruzione e di indipendenza dall'uomo.

Nella donna fertile la frequente inattività fisica ricreativa, già evidente nelle adolescenti, viene bilanciata dal più favorevole profilo ormonale al cessare del quale, con la menopausa, si assiste

spesso ad un repentino incremento del peso e della circonferenza addominale<sup>(39)</sup>. Infatti, se la maggior parte delle patologie cardiovascolari si rende manifesta nell'età adulta, i segni prodromici della malattia sono spesso evidenti già nell'infanzia e nell'adolescenza: stili di vita disfunzionali quali sedentarietà, tabagismo ed alimentazione inappropriata iniziano spesso in tale delicata fase della vita, determinando le alterazioni metaboliche che accompagneranno le adolescenti sino alla maturità<sup>(40)</sup>.

Il fumo è oggi considerato la maggior causa prevenibile di mortalità e morbilità in entrambi i sessi: l'*INTERHEART study* attribuisce al fumo il 29% degli infarti nel Nord Europa ponendo i fumatori ad un rischio approssimativamente doppio rispetto ai non fumatori<sup>(38)</sup>.

Nel *Nurses' Health Study*, che ha arruolato 120.000 infermiere sane, il fumo di 4-5 sigarette giornaliere ha raddoppiato il rischio di malattia coronarica mentre quello di 20 sigarette lo ha aumentato di 6 volte<sup>(41)</sup>. È interessante notare come l'aumento del consumo di tabacco si associ costantemente a processi di emancipazione: anche nel nostro Paese ciò è coinciso con i «movimenti di liberazione della donna» - iniziati nella seconda metà degli anni '60 - che hanno comportato un aumento della per-

centuale di fumatrici dal 7,7% del 1965 al 25,9% degli anni '90, mentre nella popolazione maschile si registrava un andamento contrario; fortunatamente, è segnalata negli ultimi anni una lieve riduzione della percentuale di fumatori in entrambi i generi (*Figura 7*).

È verosimile che il basso numero di donne fumatrici nel mondo in via di sviluppo sia attribuibile a ragioni socio-culturali o religiose (nel 2005 fumavano in Turchia il 40,6% dei maschi e solamente il 13,5% delle femmine), ma il loro prevedibile incremento è già evidenziabile in alcuni continenti. In India l'aumento del consumo di tabacco ha comportato un aumento della mortalità complessiva determinando una speranza di vita ancora più sfavorevole nelle donne che negli uomini (8 anni in meno di vita nelle donne rispetto a 6 anni in meno negli uomini) già a partire dai quarant'anni di età<sup>(42)</sup> (*Figura 8*).

È possibile che la maggiore «pericolosità» del fumo nelle donne sia legata al ridotto calibro delle arterie coronariche in queste ultime rispetto agli uomini<sup>(43)</sup>.

Nella maggior parte dei Paesi, ma con alcune significative eccezioni rappresentate dall'Europa e dal Nord America<sup>(44)</sup>, l'uomo fuma comunque con maggior frequenza ed un numero maggiore di si-

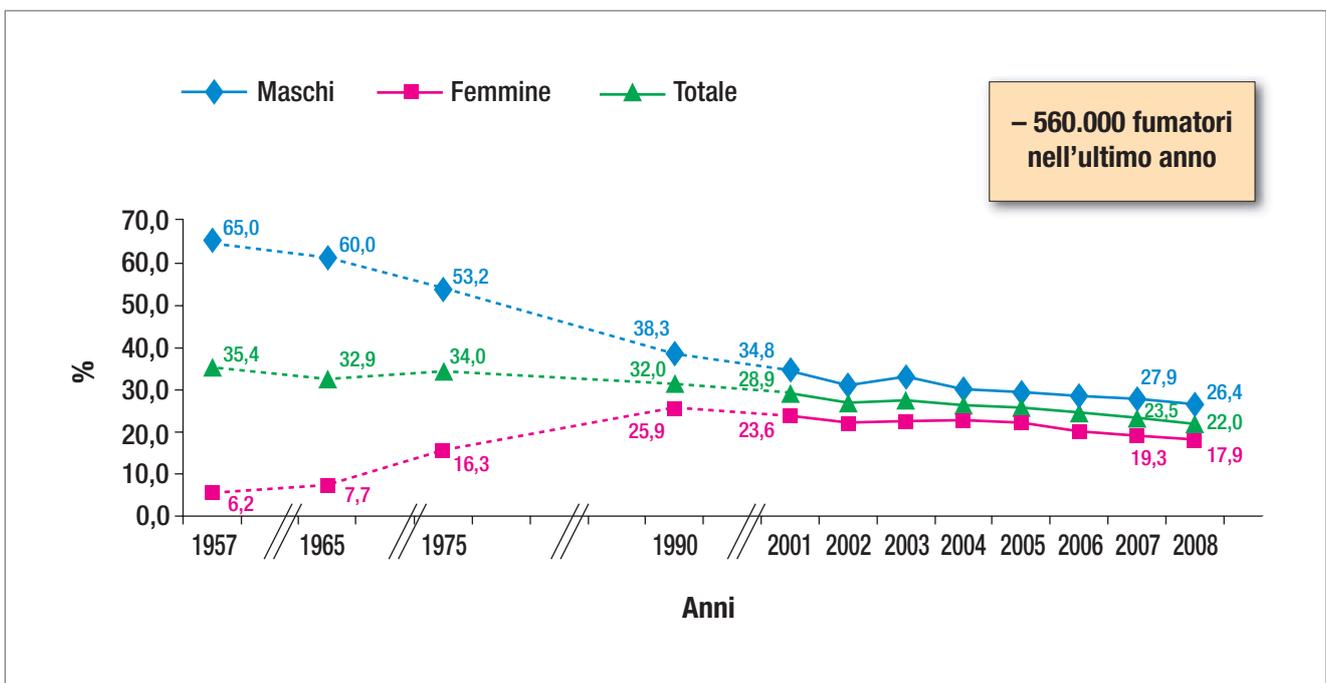
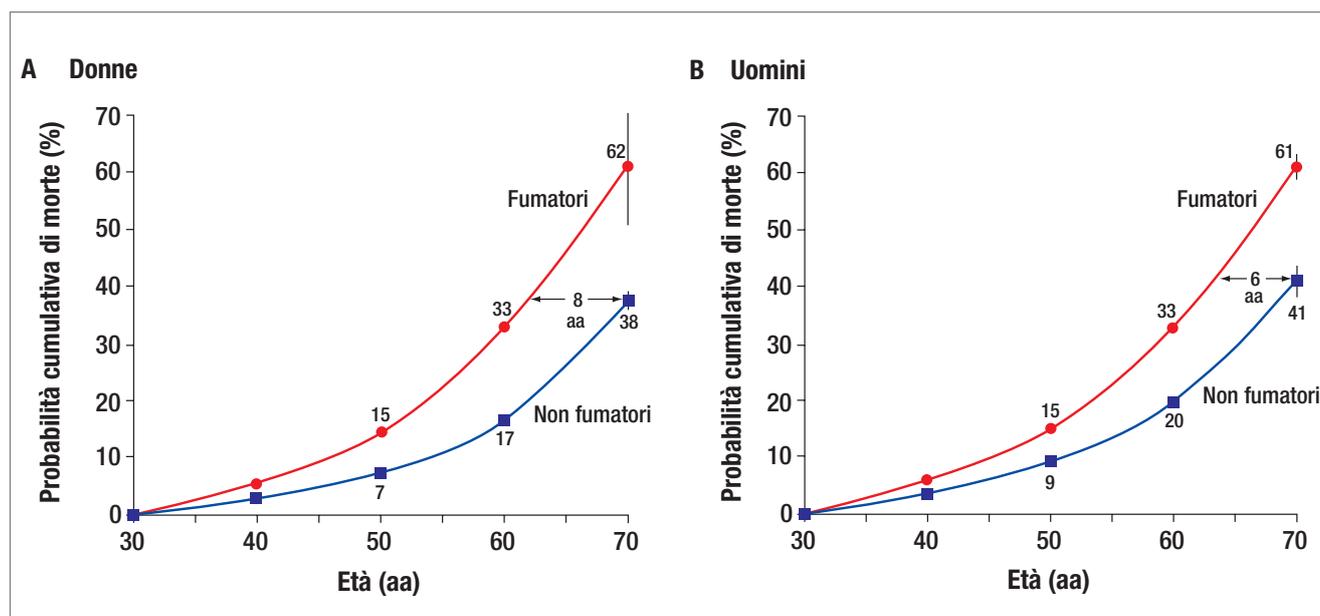


Figura 7. Prevalenza dei fumatori secondo le indagini DOXA anni: 1957-2008.



**Figura 8.** Risultati di uno studio caso-controllo di decessi per fumo in India rappresentativo a livello nazionale. Probabilità cumulativa di morte per qualsiasi causa tra i fumatori e non fumatori di età compresa tra i 30 e i 69 anni. Tutti i valori sono stati aggiustati per età, livello di istruzione, utilizzo o meno di alcol per le donne (Grafico A) e per gli uomini (Grafico B).

garette rispetto alla donna. Emergono però differenze sostanziali relative alle *motivazioni* che conducono al tabagismo: nella donna, scarsa autostima, dipendenza socio-economica dal maschio (padre, partner) e scarsa attività fisica ricreativa si associano molto frequentemente al consumo di tabacco come elemento di *crescita* e di riconquista di un certo *status* sociale. Inoltre, poiché ancora oggi il fumo può essere considerato un blando «farmaco anoressizzante» facilmente reperibile sul mercato, il considerare essenziale un'immagine fisica centrata sulla magrezza rappresenta certamente un'ulteriore spinta ad iniziare il consumo di nicotina, specialmente nelle adolescenti<sup>(45)</sup> e una maggior difficoltà nello smettere nelle donne mature.

I tre principali costituenti dello stile di vita *disfunzionale* - scarsa propensione all'attività fisica, abuso alimentare ed abitudine tabagica, si trovano molto spesso associati: è stato recentemente dimostrato come sovrappeso o obesità, da un lato, e disturbi mentali o tabagismo, dall'altro, coesistano ancora più spesso nel genere femminile che in quello maschile<sup>(46)</sup> e come, in entrambi i sessi ma soprattutto nelle giovani donne, alcolismo, tabagismo ed inattività fisica si associno frequentemente

a disturbi del sonno, oltre che a sovrappeso ed obesità<sup>(47)</sup>.

Il controllo degli stili di vita disfunzionali rappresenta un traguardo essenziale per ogni strategia preventiva efficace e dovrebbe essere iniziato, in prevenzione primaria, nella fase dell'adolescenza e, in prevenzione secondaria, nella fase immediatamente successiva ad un evento acuto.

Tuttavia uno studio recente ha mostrato come un sostegno all'adesione a stili di vita corretti sia efficace in termini di prevenzione primaria, anche se portato in età successiva: in una popolazione di 28.000 adulti di età comprese tra i 40 ed i 65 anni dell'*EPIC-Postdam Study*, rivalutati ad un *follow-up* medio di 7,8 anni, il rischio di incidenza di una malattia cronica (diabete, infarto, ictus, tumore) si riduceva progressivamente con l'incremento nel numero degli stili di vita salutari (astensione dal fumo, BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>, attività fisica > 3,5 h/settimana, elevato consumo di frutta, vegetali, cereali integrali e basso consumo di carni): i soggetti con il numero maggiore, pari a quattro, di stili di vita corretti avevano una probabilità inferiore del 93% di sviluppare diabete, dell'81% di sviluppare infarto miocardico, del 50% di sviluppare ictus, e del 36% di sviluppare cancro<sup>(48)</sup>.

## OBESITÀ E ATTIVITÀ FISICA

### Messaggi Chiave

- La donna risulta protetta, in età fertile, dalla componente ormonale estrogenica.
- Dopo la menopausa, le modifiche del quadro ormonale sono correlate a: aumento di colesterolo totale ed LDL, riduzione di colesterolo HDL, aumentato rischio di sviluppare diabete mellito, aumento del peso corporeo e della pressione arteriosa.
- Nella donna, è necessario quindi istituire una efficace strategia di prevenzione primaria volta a ridurre i fattori di rischio, in primis obesità e sedentarietà, ed incentivare l'astensione dal fumo.
- La correzione dello stile di vita, mediante l'introduzione di dieta sana ed equilibrata ed un esercizio fisico moderato e costante, rappresenta dunque il cardine della strategia preventiva.

L'aterosclerosi si manifesta in modo diverso nell'uomo e nella donna. Nella donna, infatti, la formazione di placche aterosclerotiche inizia prevalentemente dopo la menopausa perché il sesso femminile è protetto, durante la vita fertile, dagli ormoni sessuali. Il quadro ormonale, in particolare la sua componente estrogenica, influenza l'evoluzione della malattia aterosclerotica modulando i fattori di rischio coronarici. La presenza degli estrogeni nel corso della vita fertile crea un profilo lipidico favorevole, che contrasta la formazione della placca aterosclerotica. Il calo estrogenico che fa seguito alla menopausa produce invece un aumento del colesterolo totale e LDL, cui si associano una riduzione della frazione HDL e una ridotta sensibilità all'insulina, che a sua volta condiziona un maggior rischio di sviluppare diabete mellito. Il quadro ormonale post-menopausale si associa inoltre ad un aumento significativo della pressione arteriosa e del peso corporeo. Rispetto all'età fertile, il pannello adiposo si ridistribuisce secondo un modello androide, con aumento del rapporto vita/fianchi, aumentando la resistenza insulinica e quindi favorendo l'insorgenza degli eventi cardiaci.

Sarebbe dunque utile attuare una prevenzione primaria condivisa, volta alla riduzione dei fattori di rischio, specie il fumo, l'obesità e la sedentarietà, che svolgono il ruolo più importante.

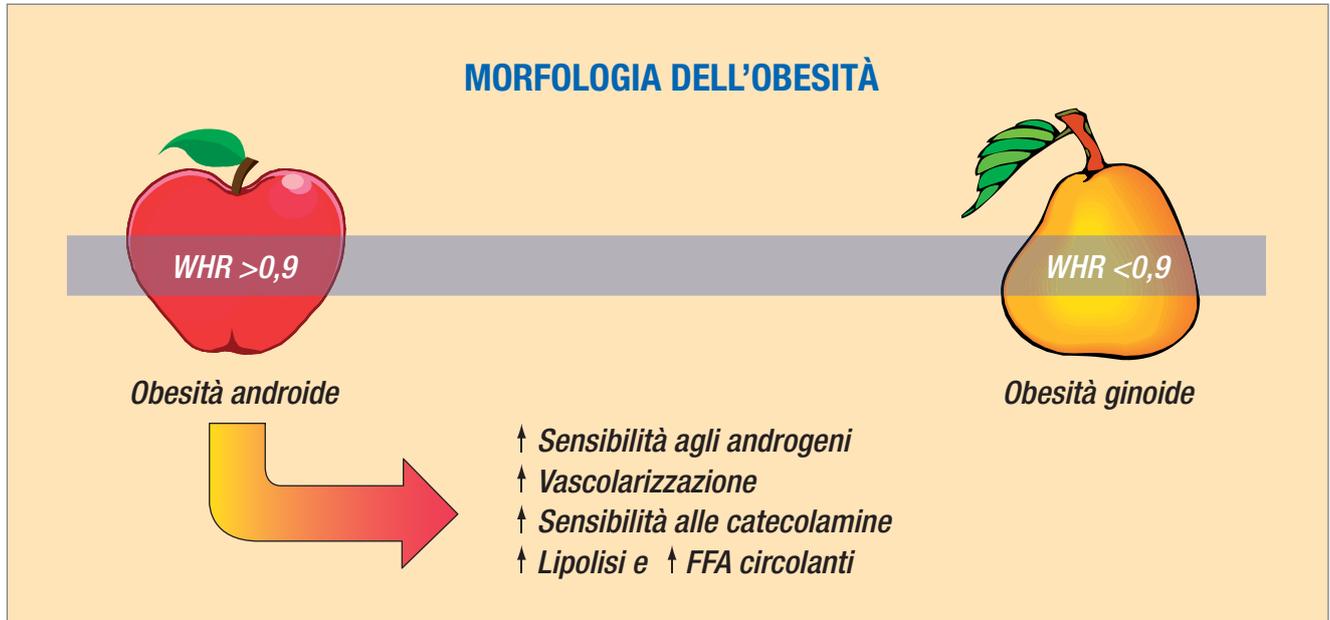
L'obesità consiste in una eccedenza ponderale la cui stima secondo il calcolo dell'indice di massa corporea (BMI, *Body Mass Index*) risulti superiore a 30 kg/m<sup>2</sup>. Nell'obesità esiste una iperinsulinemia, inizialmente fenomeno di compenso di una alterata trasduzione del segnale insulinico (insulino-resistenza), che nel lungo termine diviene però maladattativa, e favorisce l'accrescimento del tessuto adiposo, come confermato dal legame dimostrato tra iperinsulinismo ed obesità. Già nel 1947, era stato affermato che esistono due forme differenti di obesità a seconda della ripartizione del tessuto adiposo: l'obesità «androide», ossia addominale, con una predominanza dei depositi grassi a livello dell'addome in contrapposizione all'obesità «ginoide» o femorale, caratterizzata da un eccesso di grasso a livello delle cosce (*Figura 9*). È importante qui precisare come l'accumulo di adiposità a livello addominale possa verificarsi anche nei soggetti normopeso.

L'iperinsulinismo associato all'obesità è esso stesso un fattore di rischio per la malattia vascolare in modo indipendente dalla dislipidemia che lo accompagna. Infatti, l'insulina può favorire la lesione delle pareti arteriose sia in modo diretto, sia indirettamente tramite alcuni fattori della coagulazione. La stessa insulino-resistenza, che precede ed accompagna l'iperinsulinismo, si associa ad alterazioni complesse della coagulazione e della fibrinolisi tra cui un incremento dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1), che aumenta il rischio aterogeno mediante una riduzione della capacità fibrinolitica. Il diabete mellito tipo 2, caratterizzato da insulino-resistenza, si associa ad alterazioni dell'assetto coagulativo rilevanti per la morbilità e mortalità cardiovascolare. Esiste un complesso rapporto fra insulino-resistenza, adiposità viscerale ed aterosclerosi coronarica e sue manifestazioni cliniche, mediato da alterazioni dell'assetto glicometabolico, lipidico-coagulativo ed infiammatorio (*Figura 10*).

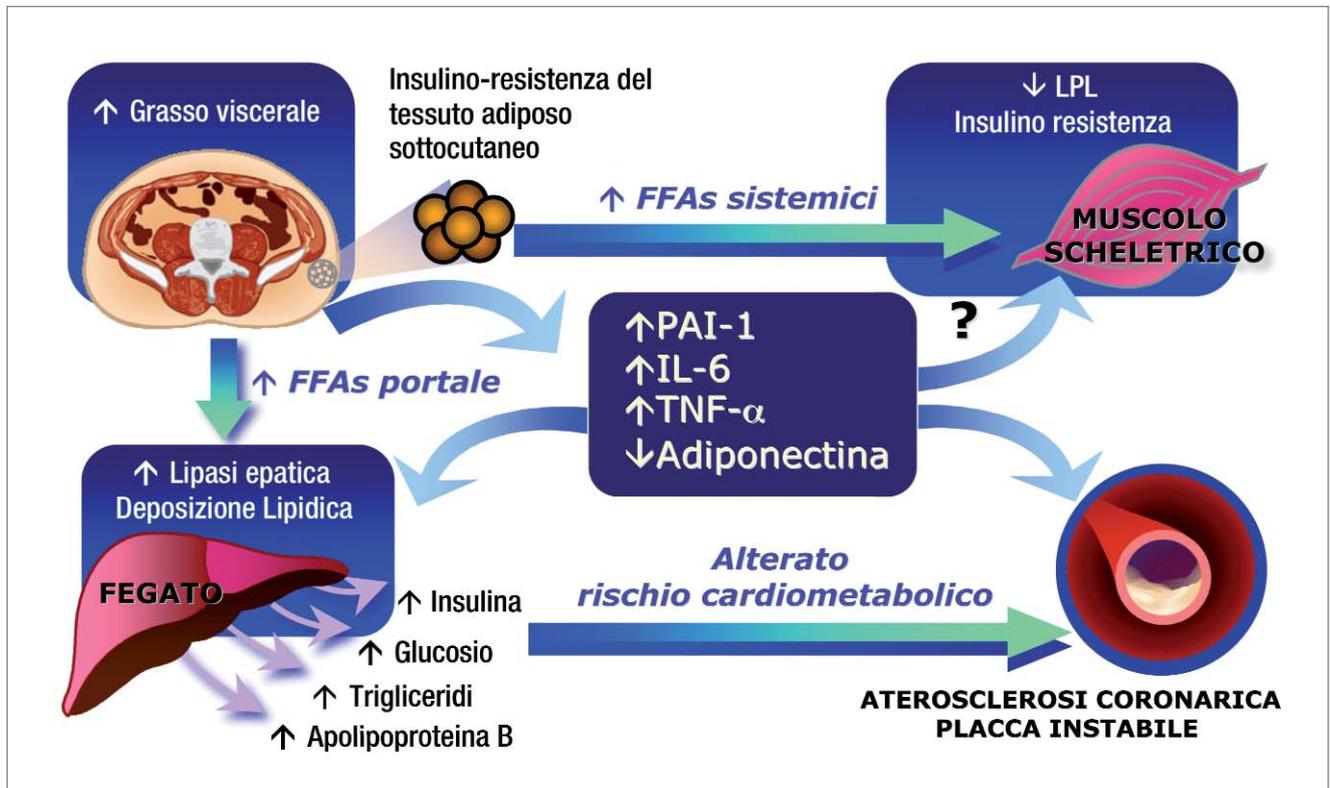
Esistono studi che evidenziano una diretta correlazione fra misura della circonferenza della vita e mortalità cardiovascolare<sup>(49)</sup>. L'alimentazione necessita quindi di una correzione quantitativa e qualitativa e un ruolo preventivo importantissimo è rivestito da un esercizio fisico regolare, intenso, e di durata adeguata. Questo rimane uno strumento importante per la riduzione del peso corporeo e dell'insulino-resistenza. Inoltre la capacità di

eseguire esercizio fisico è in aggiunta un potente predittore di mortalità<sup>(50)</sup>. Anche nella donna, obesità e sedentarietà contribuiscono all'insorgenza della cardiopatia ischemica.

Nel *Nurses' Health Study* (39.000 donne seguite per 20 anni) la categoria più a rischio di malattia coronarica era rappresentata da donne con attività fisica pressoché inesistente (<1 ora/settimana) e il



**Figura 9.** Classificazione dell'obesità in base alla distribuzione del grasso viscerale. WHR: *waist-hip ratio*, rapporto vita-fianchi.



**Figura 10.** Grasso viscerale e rischio cardiometabolico. LPL: lipoproteinelipasi; FFAs: acidi grassi liberi; PAI-1: inibitore dell'attivatore tissutale del plasminogeno-1; IL-6: interleuchina-6; TNF- $\alpha$ : fattore di necrosi tumorale- $\alpha$ .

terzile più alto di rapporto vita-fianchi e di circonferenza vita (Figura 11)<sup>(51)</sup>.

Attività fisica e BMI nelle popolazioni femminili sembrerebbero alterare in maniera indipendente il rischio di cardiopatia ischemica; tuttavia non è completamente chiarito il loro effetto combinato. Alcuni studi hanno dimostrato che l'attività fisica potrebbe avere maggiore importanza rispetto al BMI nella prevenzione<sup>(52)</sup>, mentre altri hanno mostrato un maggior rischio associato all'incremento del BMI<sup>(53)</sup>. L'importanza dell'attività fisica è ben sottolineata dal già citato *Nurses' Health Study*<sup>(51)</sup>, ma anche dal più recente database del *Women's Health Study*<sup>(54)</sup>, che mostra come l'associazione del rischio per cardiopatia ischemica e obesità venga ridotta in maniera significativa, seppur non completamente eliminata, dall'incremento dell'attività fisica. L'allenamento determina infatti una serie di cambiamenti nella composizione corporea e nella capacità ossidativa muscolare: si ottiene una riduzione del grasso corporeo, specie addominale, un miglioramento della capacità di utilizzo del glucosio e la riduzione dei fattori di rischio cardiovascolari associati. Se l'esercizio è aerobico, di lunga durata e ripetuto costantemente nel tempo, determina una iperplasia muscolare migliorando anche la sensibilità all'insulina, in associazione al miglioramento della dislipidemia, dell'ipertensione

e della ipercoagulabilità, con conseguenti effetti benefici complessivi nella riduzione del rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica. Le caratteristiche dell'attività fisica devono essere la regolarità e la costanza; un allenamento semplice è rappresentato dalla camminata a passo sostenuto (circa 5 km/h) per almeno 30-45 minuti al giorno, per almeno 5 giorni alla settimana. Tutte le Linee Guida, comunque, raccomandano l'effettuazione di esercizio aerobico (camminata veloce, bicicletta, nuoto, ecc.) per almeno 45 minuti per almeno tre volte alla settimana, e possibilmente tutti i giorni. Anche in questo caso, la prescrizione non deve essere rigida e deve tener conto della motivazione e delle preferenze del paziente. È fondamentale presentare l'attività fisica non come un obbligo pesante, ma come un elemento piacevole della vita, oltre che salutare. La piacevolezza costituisce un elemento fondamentale per aumentare l'*empowerment*. Ogni terapia va motivata: il fulcro della *compliance* del paziente è la motivazione. La motivazione deve diventare un obiettivo dell'educazione del paziente diabetico: attraverso l'informazione e la conoscenza il paziente prende coscienza della patologia e anche dei cambiamenti da attuare per contrastarla. Inoltre è necessario fornire nel programma di educazione, strumenti per attuare i cambiamenti e monitorizzare tutto il processo.

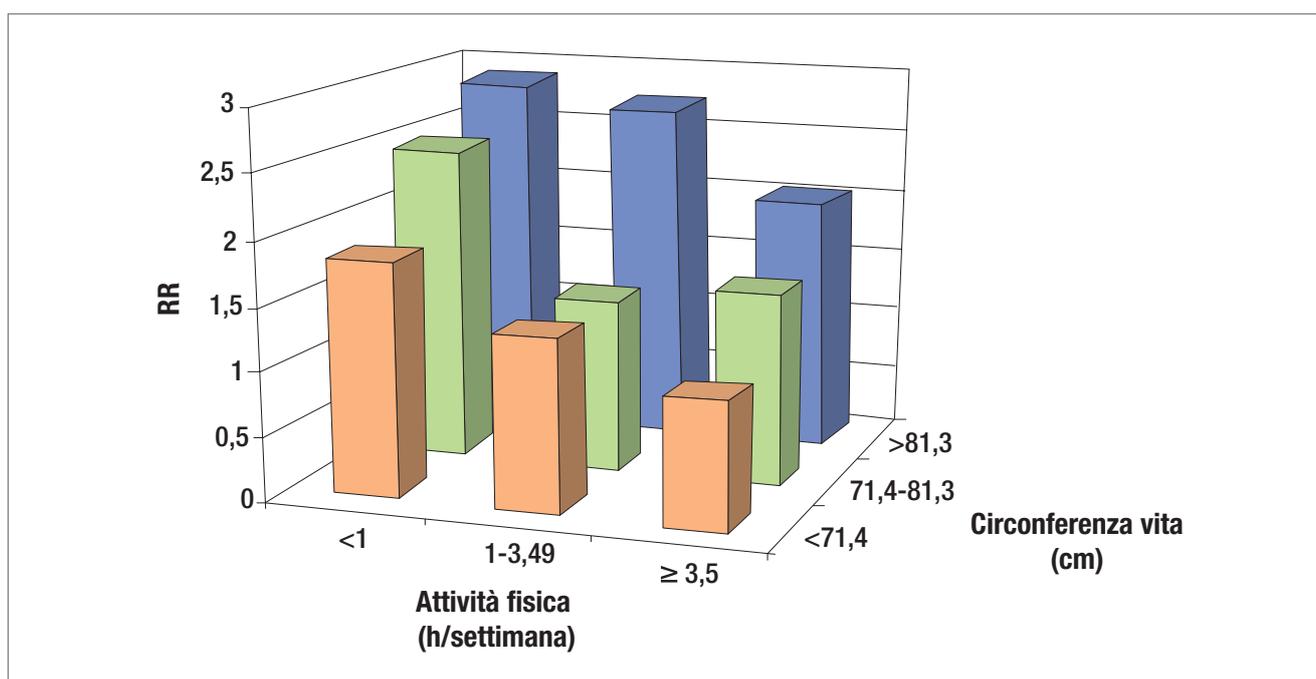


Figura 11. Associazione fra inattività fisica, obesità viscerale e CHD.

(Mod. da: Li TY et al., *Circulation* 2006)<sup>(51)</sup>

## DIABETE

### Messaggi Chiave

- Si stima che il numero totale di donne affette da diabete tipo 2 sia più alto del 10% rispetto agli uomini.
- Uno stile di vita inadeguato condiziona in maniera importante lo sviluppo di diabete anche nel genere femminile.
- Anche gli ormoni sessuali giocano un ruolo nella patogenesi del diabete nella donna. In particolare, elevati livelli di testosterone sembrano aumentare il rischio di diabete, mentre gli estrogeni sembrano avere effetto protettivo.
- Le donne con pregresso diabete gestazionale presentano un aumentato rischio di sviluppare diabete tipo 2, un peggior profilo cardiovascolare e una più elevata incidenza di eventi cardiovascolari.
- Nel diabete il profilo di rischio cardiovascolare appare peggiore nel genere femminile. Il diabete sembra annullare la protezione genere-specifica della pre-menopausa nei confronti degli eventi coronarici.
- Le donne diabetiche hanno un rischio maggiore di eventi cardiovascolari ed una prognosi peggiore rispetto alle donne non diabetiche.
- La presentazione clinica degli eventi coronarici nelle donne diabetiche è spesso atipica.
- Le donne diabetiche sono generalmente trattate in modo meno intensivo rispetto agli uomini sia in prevenzione primaria e secondaria che nella fase acuta dell'infarto miocardico.
- Per migliorare la prevenzione cardiovascolare nelle donne sarebbe auspicabile effettuare un adeguato *screening* (mediante OGTT) e un'efficace prevenzione del diabete oltre che delle sue complicanze macrovascolari.

Un numero crescente di evidenze suggerisce che la presentazione, la diagnosi, l'evoluzione e la prognosi delle malattie cardiovascolari e della cardiopatia ischemica possono differire tra sesso maschile e femminile<sup>(55,56)</sup>. Come già menzionato, l'incidenza della mortalità per cause cardiovascolari è più frequente nella donna, con un rischio ancor più evidente nella donna diabetica rispetto a quella non-diabetica. Questo dato diventa ancor più eclatante se si considera che, mentre nell'uo-

mo diabetico la mortalità (compresa quella cardiovascolare) si è ridotta del 43% dal 1971 al 2000, nelle donne con diabete non si è avuta alcuna riduzione della mortalità né per tutte le cause né per quella cardiovascolare. Queste osservazioni suggeriscono, quindi, come il diabete giochi un ruolo centrale nel rischio cardiovascolare soprattutto nel sesso femminile<sup>(57)</sup>.

### *Epidemiologia del diabete nella donna*

Non è chiaro se la prevalenza del diabete sia maggiore nel sesso femminile. Mentre alcuni dati indicano un numero di donne affette da diabete del 10% superiore rispetto all'uomo, indagini epidemiologiche americane ed europee non avallerebbero questa osservazione. Esiste, tuttavia, una differenza genere-specifica dei valori di glicemia a digiuno e dopo curva da carico orale di glucosio (OGTT) che condiziona lo *screening* e la diagnosi di diabete e di pre-diabete. In particolare la tendenza a valori di glicemia a digiuno più bassi nella donna riduce la capacità diagnostica di questo parametro, mentre il numero di donne con ridotta tolleranza ai carboidrati (IGT) sembra essere più elevato di circa il 20% rispetto agli uomini. Questo giustifica l'uso dell'OGTT nello *screening* del diabete, in particolare nella popolazione femminile<sup>(57)</sup>.

### *Stile di vita e rischio di diabete nella donna*

Nella donna lo stile di vita influisce in modo marcato sul rischio di diabete tipo 2. L'incidenza di diabete è doppia nelle donne con sovrappeso-obesità, fumatrici, che seguono dieta a basso contenuto di fibre e acidi grassi polinsaturi e ad alto contenuto di grassi saturi e che assumono alimenti ad elevato indice glicemico e non praticano regolare attività fisica. Anche le ore trascorse davanti alla televisione, l'attività svolta nel tempo libero, il vivere da sole e lo stato sociale sono elementi che condizionano il rischio di diabete.

Numerosi studi hanno dimostrato la fattibilità e l'efficacia di programmi di prevenzione del diabete basati sulla modifica dello stile di vita in soggetti ad alto rischio (ridotta tolleranza ai carboidrati o pregresso diabete gestazionale). In particolare, il controllo del peso corporeo dovrebbe essere un obiettivo primario, dato che l'eccesso di adiposità è il più importante determinante del diabete nella donna.

### **Quadro ormonale e rischio di diabete e patologie cardiovascolari nella donna**

In alcuni studi, il livello circolante di ormoni sessuali e della loro proteina di trasporto (*Sex Hormone Binding Globulin* - SHBG) è stato associato allo sviluppo del diabete, con effetti opposti nei due generi<sup>(58)</sup>. Elevati livelli di testosterone conferirebbero protezione verso lo sviluppo di diabete negli uomini, mentre nella donna costituiscono un fattore di rischio; al contrario, l'estradiolo sarebbe protettivo nella donna, per divenire fattore di rischio nell'uomo. La SHBG sembra avere un effetto maggiormente protettivo nella donna rispetto all'uomo (Tabella 4).

Queste osservazioni non stupiscono se si tiene conto del ruolo che SHBG ed i recettori degli ormoni sessuali (in particolare i recettori per gli estrogeni - ER) svolgono sull'omeostasi glucidica, modulando l'espressione genica del trasportatore trans-membrana del glucosio a livello del tessuto muscolare (GLUT4). In particolare, ER $\beta$  reprime l'espressione genica per GLUT4, favorendo lo sviluppo di insulino-resistenza, mentre ER $\alpha$  ne favorisce l'espressione migliorando, quindi, la sensibilità insulinica. Inoltre SHBG ed i recettori degli ormoni sessuali influenzano la distribuzione del tessuto adiposo e la secrezione di adipochine, partecipando così allo sviluppo di insulino-resistenza. I recettori per gli androgeni sono maggiormente espressi nel tessuto adiposo viscerale piuttosto che in quello sottocutaneo ed ER $\alpha$  sembra promuovere il recettore degli androgeni  $\alpha$ 2 nel tessuto adiposo sottocutaneo ma non in quello intra-addominale, contribuendo alla differente distribuzione del grasso corporeo che si osserva fra uomini e donne. Inoltre, nelle donne con insulino-resistenza e obesità addominale aumenta la produzione adipocitaria di citochine pro-infiammatorie. Infine, gli ormoni sessuali e gli estrogeni, in particolare, giocano un ruolo rilevante nella nota prote-

zione contro l'aterosclerosi nelle donne in età fertile, protezione che, però, viene a perdersi in presenza di diabete.

### **Dal diabete gestazionale al diabete tipo 2 ed alla malattia cardiovascolare**

Il diabete gestazionale (GDM) complica il 2-4% di tutte le gravidanze e si presenta più frequentemente nelle donne obese e con familiarità per diabete tipo 2. Una pregressa diagnosi di GDM aumenta il rischio di sviluppare diabete tipo 2, che si manifesta nel 20-60% delle donne dopo 5 anni dalla gravidanza. Le donne con pregresso GDM presentano più frequentemente anche altri fattori di rischio cardiovascolare come obesità, ipertensione, dislipidemia e sindrome metabolica e hanno un aumentato rischio di aterosclerosi subclinica<sup>(59)</sup>.

Studi osservazionali e due recenti studi prospettici su ampie coorti e con *follow-up* mediano fino a 12 anni, hanno documentato che le donne con pregresso GDM o sola documentata IGT dopo OGTT, hanno un aumentato rischio di eventi cardiovascolari rispetto alle donne con normale regolazione glucidica in gravidanza<sup>(60,61)</sup>. Sicuramente lo sviluppo successivo di diabete tipo 2 nelle donne con pregresso GDM, o la loro predisposizione a patologie metaboliche come l'insulino-resistenza ed un aumentato grado di flogosi vascolare, spiegano gran parte dell'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari in queste giovani donne, rafforzando la necessità di un'accurata prevenzione del diabete.

### **Diabete e malattia cardiovascolare nella donna**

Numerosi studi hanno valutato l'impatto genere-specifico del diabete sulle malattie cardiovascolari<sup>(62)</sup>, osservando che la presenza di diabete aumenta il rischio di patologie coronariche soprattutto nella donna e che in presenza di diabete la prognosi dopo infarto acuto del miocardio (IMA) è

	Uomo	Donna
Testosterone	↓	↑
Estradiolo	↑	↓
SHBG	↑	↓

**Tabella 4.** Rischio di diabete. Aumento (↑) o riduzione (↓) genere-specifico del rischio di diabete in relazione ad elevati livelli di ormoni sessuali o SHBG (*sex hormone binding globulin*).

peggiore nel genere femminile<sup>(63)</sup>.

Nello studio INTERHEART è stato dimostrato come il diabete sia un fattore di rischio coronarico soprattutto nelle donne ed una meta-analisi di 37 studi prospettici ha documentato che le donne diabetiche presentano un rischio di mortalità cardiovascolare aumentato del 50% rispetto agli uomini diabetici<sup>(38,64)</sup>. Inoltre, diversamente da quanto osservato nel genere maschile, le donne diabetiche sembrano presentare un rischio di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause superiore a quello delle donne non diabetiche con precedente IMA (Figura 12).

L'aumentato impatto del diabete sulle patologie cardiovascolari nel genere femminile trova diverse spiegazioni<sup>(63)</sup>. In primo luogo, il diabete, nella donna, condiziona un peggiore profilo di rischio con livelli di glicemia più elevati rispetto agli uomini, con un peggiore controllo della pressione arteriosa e del profilo lipidico ed una maggiore prevalenza della sindrome metabolica. Il più alto rischio cardiovascolare associato al diabete nelle donne sembra anche riflettere un differente grado di intensità del trattamento dei fattori di rischio. Vari studi hanno documentato che le donne diabetiche ricevono con minore frequenza un trattamento con farmaci anti-ipertensivi, con statine o

aspirina rispetto agli uomini<sup>(65)</sup>. Recenti dati italiani provenienti dallo studio MIND-IT, confermano che tra i pazienti diabetici ad alto rischio cardiovascolare seguiti nei centri diabetologici, l'uso di aspirina nelle donne è meno frequente rispetto a quanto osservato negli uomini, nonostante un profilo di rischio peggiore<sup>(66)</sup>.

### Implicazioni diagnostiche e terapeutiche genere-specifiche

Dato che il diabete rappresenta forse il principale fattore di rischio cardiovascolare nella donna, la sua prevenzione, diagnosi e cura rivestono un ruolo fondamentale nella prevenzione delle malattie cardiovascolari. Un accurato *screening* del diabete dovrebbe essere eseguito in tutte le donne obese, con familiarità per diabete, con pregressa diagnosi di GDM o parto di figlio macrosomico (>4 kg), con sindrome dell'ovaio policistico o in presenza di altri fattori di rischio cardiovascolari, dislipidemia ed ipertensione arteriosa in particolare. Inoltre, indipendentemente dalle sopraddette condizioni, uno *screening* dovrebbe essere effettuato in tutte le donne oltre i 45 anni di età e comunque in tutte le donne dopo lo sviluppo della menopausa. Lo *screening* dovrebbe preferire il carico orale di glucosio (OGTT), dato che nella don-

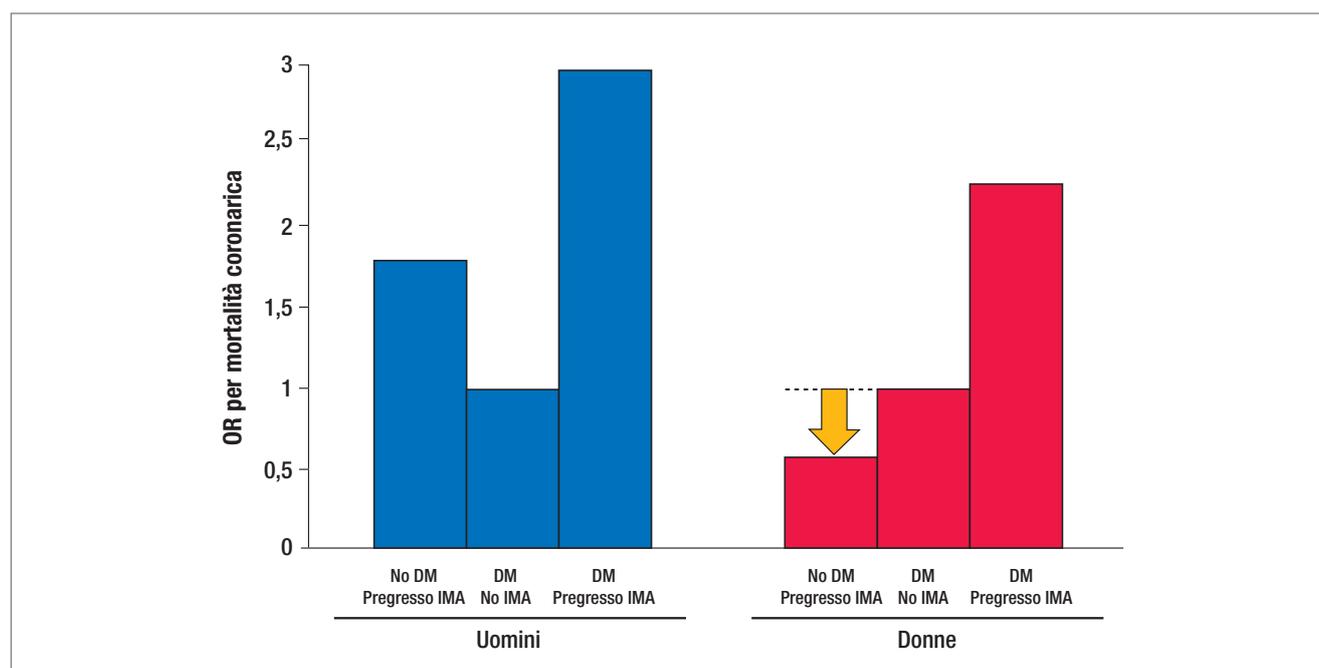


Figura 12. Rischio di mortalità coronarica in uomini e donne con o senza diabete mellito (DM) o pregresso infarto acuto del miocardio (IMA). Le donne diabetiche sembrano presentare un rischio di mortalità coronarica superiore a quello delle donne non diabetiche con precedente IMA.

na la glicemia a digiuno tende ad essere più bassa rispetto a quella dell'uomo. Particolare attenzione va posta nel *follow-up* delle donne con pregresso GDM, dato il peggiore profilo di rischio cardiovascolare e l'elevato rischio di diabete tipo 2 e malattia coronarica.

Un accurato *screening* cardiovascolare dovrebbe, comunque, essere praticato in tutte le donne diabetiche, a prescindere dall'età e dalla presenza o assenza della ciclicità mestruale, ponendo particolare enfasi in quelle donne che presentano un profilo di rischio peggiore. Infine, non va sottovalutata la possibile atipicità della presentazione dell'IMA e della sindrome coronarica acuta nella donna diabetica, che impone una costante e attenta disamina di tutti i sintomi riferiti dalla paziente diabetica e la rivalutazione periodica dell'elettrocardiogramma. Questo anche alla luce della evidenza che tuttora la donna diabetica viene trattata in modo meno intensivo rispetto all'uomo diabetico e che le donne raggiungono i *target* terapeutici meno frequentemente degli uomini. A tale proposito non è ancora chiaro se gli obiettivi terapeutici (glicemia a digiuno e post-prandiale, colesterolo LDL ed HDL, e pressione arteriosa) debbano essere gli stessi nell'uomo e nella donna, né se l'efficacia dei trattamenti farmacologici sia genere-dipendente. Infine, rimane da valutare se l'utilità della modulazione degli effetti dipendenti dagli ormoni sessuali possa motivare indicazioni terapeutiche genere-specifiche.

## IPERTENSIONE ARTERIOSA

### Messaggi Chiave

- L'ipertensione arteriosa costituisce una delle principali condizioni associate allo sviluppo di IMA nella donna.
- L'ipertensione arteriosa rappresenta nell'uomo un vero e proprio fattore di rischio tradizionale.
- Nella donna la presenza di ipertensione arteriosa può suggerire una patologia coronarica subclinica, come indicatore della disfunzione endoteliale che riflette modifiche fisiopatologiche predisponenti all'IMA.
- Una terapia eziologica basata sull'acquisizione di uno stile di vita più salutare e sulla riduzione dello stress ossidativo vascolare mediante farmaci

agenti sul sistema renina-angiotensina appare, al momento, una strategia efficace per la prevenzione dell'IMA anche nel sesso femminile.

- Forme specifiche di ipertensione nella donna, come l'ipertensione gravidica e l'eclampsia (10% delle gravidanze), sono associate ad un rischio di malattia cardiovascolare futura nella donna tra 2 e 8 volte superiore, e richiedono pertanto attente misure di valutazione, terapia e prevenzione secondaria.

Lo studio INTERHEART<sup>(38,64)</sup> ha dimostrato come, nel sesso femminile, il *trend* di crescita esponenziale dell'infarto del miocardio (IMA) nelle decadi più avanzate di età sia legato al progressivo incremento dei fattori di rischio cardiovascolare. In particolare, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, il consumo di alcool e la ridotta attività fisica sono risultati più comunemente associati a IMA sia nel sesso femminile che in quello maschile (Tabella 5). L'ipertensione arteriosa è inoltre maggiormente correlata alla patologia coronarica nelle donne giovani rispetto alle anziane.

### Quali valori di Pressione Arteriosa sono da considerare pericolosi?

Dati originati da estrapolazioni di *trials* condotti in popolazioni composte in maggioranza da individui di sesso maschile, mostrano concordemente come ad alto rischio le pazienti con ipertensione arteriosa sistolica conclamata (>140 mmHg). Non è invece ancora ben chiaro quale significato attribuire ai valori di pressione arteriosa diastolica (PAD) ed a quelli sistolici che rientrano nel cosiddetto stadio di «pre-ipertensione», secondo l'ultima classificazione del JNC-7, o di pressione «normale» e «normale-alta», secondo quella del ESH/ESC. Riguardo al primo quesito uno studio francese, che ha coinvolto un ampio campione di donne di media età (n=48.480; 49,7±6,9 anni), ha dimostrato come il ruolo della PAD nella mortalità cardiovascolare vari in base al sesso ed ai valori di pressione arteriosa sistolica (PAS)<sup>(67)</sup>. In entrambi i sessi, in presenza di valori di PAS <140 mmHg, la PAD non ha costituito un determinante di mortalità cardiovascolare. Negli uomini con ipertensione sistolica (PAS >140 mmHg), è stata osservata una curva di correlazione a «forma di U» tra mortalità cardiovascolare e valori di PAD. I più alti tassi di morte

Fattori di Rischio	Sesso	Odds ratio IC 95%	Rischio Attribuibile nella Popolazione (IC 95%)	Valore P
Rapporto ApoB/ApoA1	♀	3,30 (2,85-3,82)	43,1 (38,2-48,1)	0,20
	♂	2,87 (2,63-3,13)	46,6 (43,3-50,0)	
Fumo	♀	2,86 (2,47-3,32)	15,5 (13,5-17,5)	0,06
	♂	3,04 (2,84-3,26)	46,3 (44,1-48,4)	
Fumo pregresso	♀	1,04 (0,88-1,22)	2,5 (0,6-4,5)	<0,0001
	♂	1,61 (1,49-1,74)	18,1 (15,2-21,1)	
Ipertensione	♀	2,95 (2,66-3,28)	35,8 (33,0-38,6)	0,0001
	♂	2,32 (2,16-2,48)	19,5 (18,1-21,0)	
Diabete	♀	4,26 (3,68-4,94)	19,1 (17,2-21,0)	<0,0001
	♂	2,67 (2,43-2,94)	10,1 (9,2-11,0)	
Obesità Addominale	♀	2,26 (1,98-2,57)	35,9 (30,3-41,5)	0,03
	♂	2,24 (2,08-2,42)	32,1 (28,8-35,4)	
Fattori Psicosociali	♀	3,49 (2,40-5,09)	25,7 (18,4-33,1)	0,02
	♂	2,58 (2,11-3,15)	21,7 (17,0-26,4)	
Inattività Fisica	♀	2,07 (1,77-2,43)	37,3 (28,0-46,6)	<0,0001
	♂	1,30 (1,20-1,41)	22,9 (17,8-27,9)	
Assunzione Alcool	♀	2,42 (2,00-2,93)	46,9 (36,9-56,9)	<0,0001
	♂	1,13 (1,06-1,21)	10,5 (6,3-14,8)	
Dieta ad Alto Rischio	♀	1,78 (1,54-2,04)	25,5 (18,4-32,6)	0,20
	♂	1,68 (1,56-1,82)	26,8 (22,6-31,1)	

**Tabella 5.** Confronto dei rischi attribuibili nella popolazione di sviluppare infarto del miocardio tra donne e uomini. ApoB/ApoA1: rapporto apolipoproteina B/A1. (Mod. da: Anand SS et al., Eur Heart J 2008)<sup>(65)</sup>

cardiovascolare sono stati registrati in uomini con valori di PAD <90 mmHg (ipertensione sistolica isolata) e >110 mmHg (Figura 13).

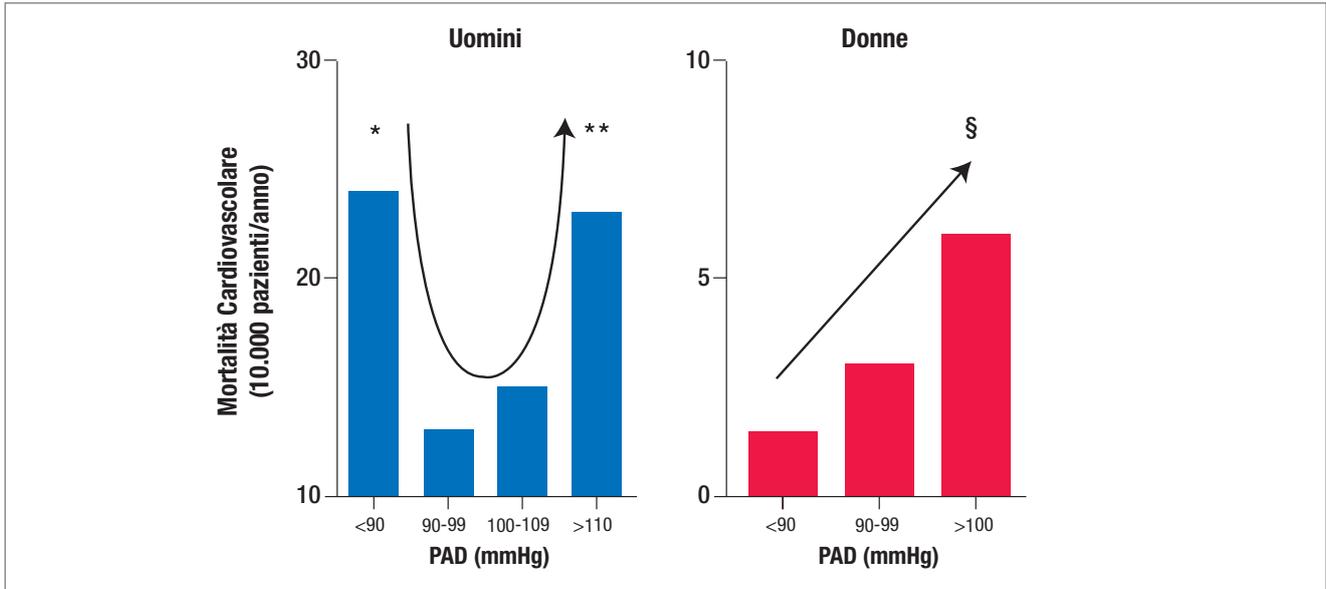
Al contrario, nelle donne con ipertensione sistolica, la PAD è risultata positivamente correlata con la mortalità cardiovascolare: donne con ipertensione sistolica isolata sono esposte ad un più basso rischio rispetto a quelle con ipertensione arteriosa sisto-diastolica (Figura 13).

La spiegazione di questo diverso comportamento della PAD nei due sessi risiede nelle determinanti arteriose della PAS e della PAD. Infatti, la PAS aumenta consensualmente all'incremento delle resistenze vascolari periferiche e della rigidità delle arterie di grande calibro; al contrario un incremento nelle resistenze arteriose e arteriolarie periferiche determina un aumento dei valori di PAD, laddove la rigidità delle arterie di ampio calibro può contribuire ad una riduzione di questi.

Pertanto, negli uomini con ipertensione sistolica è

possibile individuare due principali classi di rischio, una con bassi valori di PAD, in cui prevale la rigidità delle arterie di grosso calibro, ed un'altra con PAD elevata, in cui la principale alterazione è costituita dall'aumento delle resistenze periferiche; al contrario, nelle donne l'aumento della rigidità vascolare arteriosa si manifesta fisiologicamente più tardi, quindi è esclusivamente l'incremento delle resistenze periferiche ad aumentare il rischio di eventi cardiovascolari. Questi risultati, peraltro, confermano l'osservazione secondo cui, nel sesso femminile, la disfunzione endoteliale svolge un ruolo predominante rispetto alle modificazioni anatomiche nel determinismo della patologia coronarica.

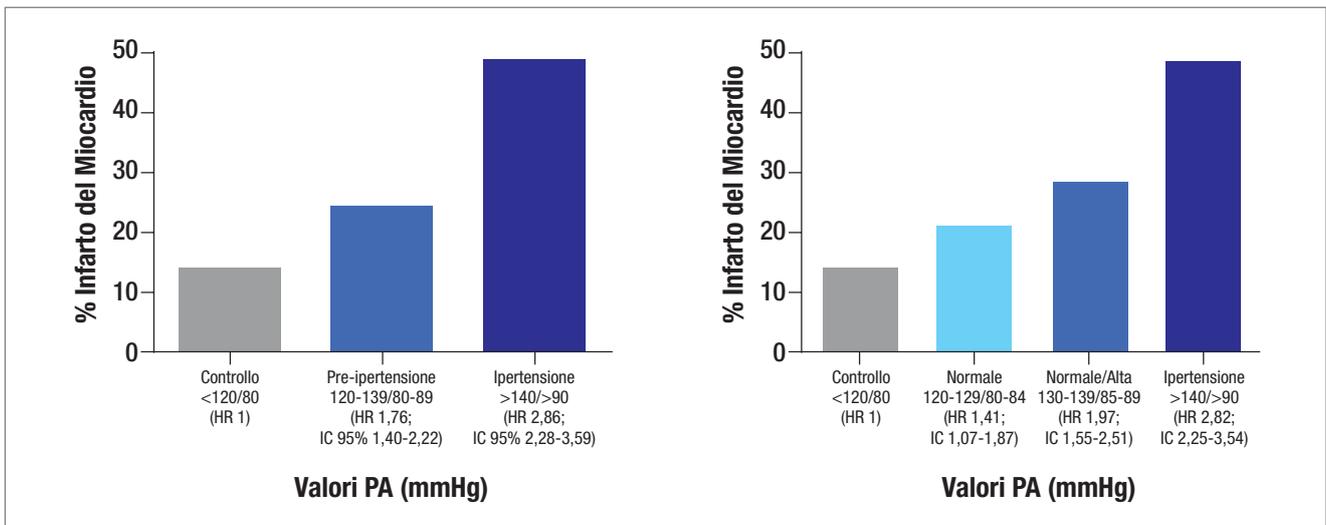
Un più recente studio ha chiarito il rischio da attribuire alle pazienti con valori di PAS classificabili come «pre-ipertensione»<sup>(68)</sup>. In una popolazione di circa 60.000 donne, suddivise in tre gruppi secondo i criteri JNC7 (pressione normale, pre-iperten-



**Figura 13.** Tassi di mortalità cardiovascolare, aggiustati per età e pressione arteriosa sistolica (PAS), per uomini e donne con PAS  $\geq 150$  mmHg e variabili valori di pressione arteriosa diastolica (PAD). Per uguali valori di PAS, una relazione a forma di «U» tra PAD e mortalità cardiovascolare è stata osservata nel sesso maschile; al contrario, in quello femminile, tale relazione è stata di tipo lineare.

\* $p < 0,02$ ; \*\* $p < 0,001$  vs PAD 90-99 mmHg; § $p < 0,01$ .

(Mod. da: Benetos A et al., J Am Coll Cardiol 2001)<sup>(67)</sup>



**Figura 14.** Prevalenza di infarto del miocardio in una popolazione femminile stratificata in differenti classi di valori pressori secondo le classificazioni del JNC-6 (destra) e 7 (sinistra). In parentesi sono indicati i valori dei rapporti di rischio (*hazard ratio*: HR) per patologia coronarica con i rispettivi intervalli di confidenza (IC) al 95%.

sione, ipertensione), l'incidenza a 10 anni di eventi cardiovascolari è risultata del 3,63% per le normotese, del 7,11% per le «pre-ipertese» e del 14,16% per le ipertese.

Il rapporto di rischio per IMA (dopo aggiustamento per BMI, età, diabete mellito, dislipidemia) è risultato più elevato nelle pazienti del gruppo «pre-ipertensione» rispetto a quelle del gruppo normotese (Figura 14). Le curve di Kaplan-Meier hanno

mostrato chiaramente un aumento dell'incidenza dell'endpoint composto (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus cerebrale, scompenso cardiaco) per le pazienti con «pre-ipertensione» rispetto alle normotese. Questo trend è stato rispettato anche quando le pazienti sono state classificate secondo i criteri del JNC-6 (Figura 14).

In conclusione, questi dati indicano che, nel sesso femminile, oltre all'ipertensione conclamata, i va-

lori di PAS classificati come «pre-ipertensione» e un incremento della PAD >90 mmHg costituiscono importanti predittori di futura insorgenza di patologia ischemica cardiaca e la loro riduzione dovrebbe, perciò, rappresentare un punto cruciale nella prevenzione cardiovascolare. Va infine sottolineato come nelle Carte del Rischio Italiane del Progetto Cuore, l'impatto della pressione arteriosa elevata nelle donne risulti generalmente basso, soprattutto nelle decadi di vita più giovani. Questa categorizzazione di «basso rischio cardiovascolare» per la donna ipertesa, non deve tuttavia ostacolare la comprensione della necessità di iniziare il trattamento.

Nell'ottica dell'impatto del «rischio proiettato» rispetto agli anni attesi di vita, il rischio di eventi legato agli elevati valori pressori nella donna giovane, aumenta infatti esponenzialmente e le conseguenze del ritardo nell'inizio del trattamento, legato ad una sottostima del rischio cardiovascolare totale, potrebbero essere drammatiche.

### ***Quale terapia anti-ipertensiva utilizzare nel sesso femminile?***

L'impostazione di una terapia anti-ipertensiva, per la prevenzione dell'IMA nella donna, non può prescindere dalla necessità di antagonizzare l'aumentato stress ossidativo vascolare e le alterazioni pro-aterogene che da esso derivano. È, inoltre, importante che il trattamento venga iniziato precocemente e che il *target* pressorio da raggiungere sia fissato a valori <120/80 mmHg, ossia inferiori a quelli della pre-ipertensione, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare.

In uno studio randomizzato effettuato su una popolazione composta per il 60% da individui di sesso femminile con diagnosi di pre-ipertensione e/o ipertensione in stadio 1, cambiamenti virtuosi dello stile di vita (riduzione dell'assunzione di sale, perdita di peso, aumento dell'attività fisica) hanno ridotto di circa il 14% il rischio di malattia coronarica, calcolato secondo le equazioni di rischio derivate dallo studio Framingham<sup>(69)</sup>.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica, molecole in grado di ridurre l'entità dello stress ossidativo determinato dall'attivazione del sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori e sartani) rappresentano classi farmacologiche che rispondono ai requisiti di prevenzione di eventi cardiovascolari

maggiori in pazienti ipertese<sup>(70,71)</sup>.

Recentemente anche aliskiren, un inibitore diretto della renina, ha mostrato una significativa capacità nel ridurre la massa ventricolare sinistra in soggetti di sesso femminile con pre-ipertensione e/o ipertensione in stadio 1<sup>(72)</sup>, ma il suo utilizzo non rientra ancora nelle indicazioni delle Linee Guida internazionali. L'importanza dell'assetto ormonale femminile nello sviluppo dell'ipertensione arteriosa nella donna è tipicamente sostenuto dal sistematico incremento dei valori pressori e dalle conseguenze di questo incremento che si verificano nelle donne nella post-menopausa.

### ***Eclampsia***

Si stima che la presenza di ipertensione in gravidanza si registri circa nel 10% delle gravidanze nel mondo. Comprende uno spettro di condizioni, con eclampsia, pre-eclampsia, ipertensione cronica ed ipertensione gestazionale. Diversamente dagli altri disturbi ipertensivi in gravidanza, la pre-eclampsia, che ne rappresenta il 50%, è una patologia multisistemica, la cui caratteristica è la comparsa precoce di proteinuria, ed il cui meccanismo fisiopatologico è una grave e diffusa disfunzione endoteliale con aumentati stress ossidativo, infiammazione, trombofilia, che interessa anche severamente la placenta, e può essere assimilata ad una vera «malattia vascolare». È associata allo sviluppo post-gravidico di ipertensione e malattia renale, ma anche ad aumentata incidenza di malattia cardio- e cerebrovascolare. L'entità di questo rischio viene quantificata in un rischio di circa 2 volte superiore per la semplice ipertensione in gravidanza o la pre-eclampsia, di 3 volte superiore per l'eclampsia, di 8 volte superiore per l'eclampsia con parto prematuro.

Un altro aspetto da tenere nella massima considerazione nella donna durante la gravidanza, è la gestione specifica della terapia antiipertensiva e dei suoi «*target*», soprattutto nel primo trimestre. Richiede una terapia che può prevedere antiadrenergici centrali (alfa-metildopa), alfa-bloccanti, beta-bloccanti e idralazina, ma controindica i farmaci ACE-inibitori per il loro effetto teratogeno. Una storia gestazionale di disturbi di tipo ipertensivo deve pertanto assicurare uno stretto *follow-up* medico sia in gravidanza come dopo il parto, per la prevenzione «secondaria» della malattia cardio- e cerebrovascolare<sup>(73)</sup>.

## DISLIPIDEMIE

### Messaggi Chiave

- Colesterolo LDL, colesterolo HDL e trigliceridi sono fattori predittivi del rischio cardiovascolare nella donna.
- Gli ormoni (naturali o esogeni) hanno importanti influenze sui lipidi della donna.
- Le statine sono efficaci nel ridurre il rischio cardiovascolare nella donna in prevenzione primaria (nei soggetti ad alto rischio) e in prevenzione secondaria (sempre).
- La terapia farmacologica per ridurre il colesterolo LDL (oltre alle modificazioni dello stile di vita) è indicata nella donna se<sup>(14)</sup>:
  - colesterolo LDL >100 mg/dl in presenza di coronaropatia, di altra patologia aterosclerotica cardiovascolare o diabete mellito;
  - colesterolo LDL >130 mg/dl in presenza di fattori di rischio multipli e un rischio assoluto di eventi tra il 10 ed il 20%;
  - colesterolo LDL >160 mg/dl in presenza di fattori di rischio multipli se il rischio assoluto di eventi è <10%;
  - colesterolo LDL >190 mg/dl indipendentemente dalla presenza o assenza di altri fattori di rischio o di malattia cardiovascolare.

La fisiopatologia del metabolismo lipidico presenta alcune significative differenze tra i due sessi. A partire dalla pubertà e poi per tutta la vita le donne hanno valori di colesterolo HDL superiori di circa 10 mg/dl rispetto agli uomini di pari età, mentre l'LDL colesterolo resta inferiore a quello degli uomini fino alla menopausa per divenire poi maggiore<sup>(74)</sup>.

Diversi studi hanno esaminato le variazioni delle concentrazioni plasmatiche delle lipoproteine durante il *ciclo mestruale*, ma non sono abbastanza consistenti per numerosità o non hanno misurato contemporaneamente ai lipidi le concentrazioni degli ormoni che caratterizzano le due fasi del ciclo, luteinica e follicolare<sup>(75)</sup>. Si può ritenere che durante la fase luteinica, nella prima metà del ciclo, vi siano dei valori di colesterolo totale e in particolare LDL più bassi rispetto alla fase follicolare. La differenza di colesterolo LDL può arrivare fino al 10%, sebbene venga generalmente riportata una differenza compresa tra il 4 ed il 6%. Questa

differenza percentuale suggerisce che nella valutazione del rischio cardiovascolare o degli effetti di un intervento terapeutico (dietetico o farmacologico) sul colesterolo LDL può diventare rilevante conoscere se la determinazione dei valori lipidici sia stata fatta nella prima o nella seconda metà del ciclo mestruale. Nella prima metà del ciclo si osservano in genere valori più elevati di colesterolo HDL, fino anche all'11%. Ovviamente queste variazioni si ripercuotono poi anche sul calcolo del rapporto tra colesterolo LDL ed HDL. Queste variazioni delle concentrazioni delle lipoproteine potrebbero essere spiegate sul piano fisiopatologico da un aumento della attività del recettore epatico per le LDL e da un aumento della produzione di apo-AI epatica per effetto dell'azione degli estrogeni.

L'assunzione di ormoni estroprogestinici a scopo contraccettivo può comportare variazioni significative delle concentrazioni plasmatiche dei lipidi, in genere aumenti dei trigliceridi (talora aumenti marcati) e di colesterolo LDL, con riduzione del colesterolo HDL<sup>(76,77)</sup>. Queste variazioni sono legate non solo al tipo, al dosaggio ed alla via di somministrazione degli ormoni, ma anche alle caratteristiche genetiche della donna che tali ormoni assume. Infatti, in presenza di forme familiari di iperlipidemia anche modeste (ma pur sempre rilevabili con un'accurata anamnesi) gli incrementi dei valori lipidici possono farsi particolarmente importanti.

Dopo la menopausa si osserva in genere un aumento del colesterolo totale ed LDL ed un incremento dei trigliceridi. I valori di colesterolo HDL sembrano modificarsi di poco, ma possono ridursi per effetto di un incremento del peso corporeo o per l'aumento dei trigliceridi<sup>(74)</sup>.

La terapia estrogenica dopo la menopausa porta ad una riduzione del colesterolo LDL e dell'Lp(a) (quest'ultima solo per l'assunzione per via orale) con un aumento del colesterolo HDL e dei trigliceridi. I progestinici eventualmente associati portano ad un minor aumento di colesterolo HDL e trigliceridi con efficacia variabile a seconda del composto utilizzato. Questi effetti sui lipidi della terapia ormonale sostitutiva in post-menopausa non sono comunque direttamente correlabili al rischio cardiovascolare, essendo questo determinato anche da altri fattori non lipidici<sup>(74)</sup>.

Negli studi osservazionali, sia negli uomini che

nelle donne, gli elevati valori di colesterolo totale ed LDL e i bassi valori di colesterolo HDL sono predittivi di un maggior rischio cardiovascolare<sup>(77)</sup> (Figura 15).

I bassi valori di colesterolo HDL e l'aumento dei trigliceridi sembrano avere un valore predittivo maggiore nelle donne che negli uomini<sup>(74)</sup>. Queste considerazioni valgono sia nelle donne sane che in quelle già colpite da malattia coronarica<sup>(74)</sup>. Anche il rapporto tra apo-B ed apo-AI risulta essere associato in modo diretto con il rischio di infarto miocardico nella donna, come nell'uomo<sup>(38)</sup>.

Sulla base degli studi di intervento si ritiene che le donne dovrebbero essere incoraggiate ad adottare

opportuni stili di vita (alimentazione ed attività fisica) al fine di ottenere un colesterolo LDL <100 mg/dl, HDL >50 mg/dl e trigliceridi <150 mg/dl<sup>(14)</sup>. Questi suggerimenti sono classificati come utili ed efficaci, ma si basano su evidenze limitate.

La risposta ipolipemizzante ai farmaci non è diversa tra uomini e donne. La dimostrazione di efficacia dei farmaci ipolipemizzanti in termini di prevenzione cardiovascolare nella donna è limitata quasi esclusivamente alle statine, ed anche per questa classe di farmaci i dati disponibili negli studi randomizzati riguardano un numero di donne inferiore (talora di molto) rispetto agli uomini<sup>(78)</sup>. Tuttavia lo studio HPS ha incluso 5.082 donne di

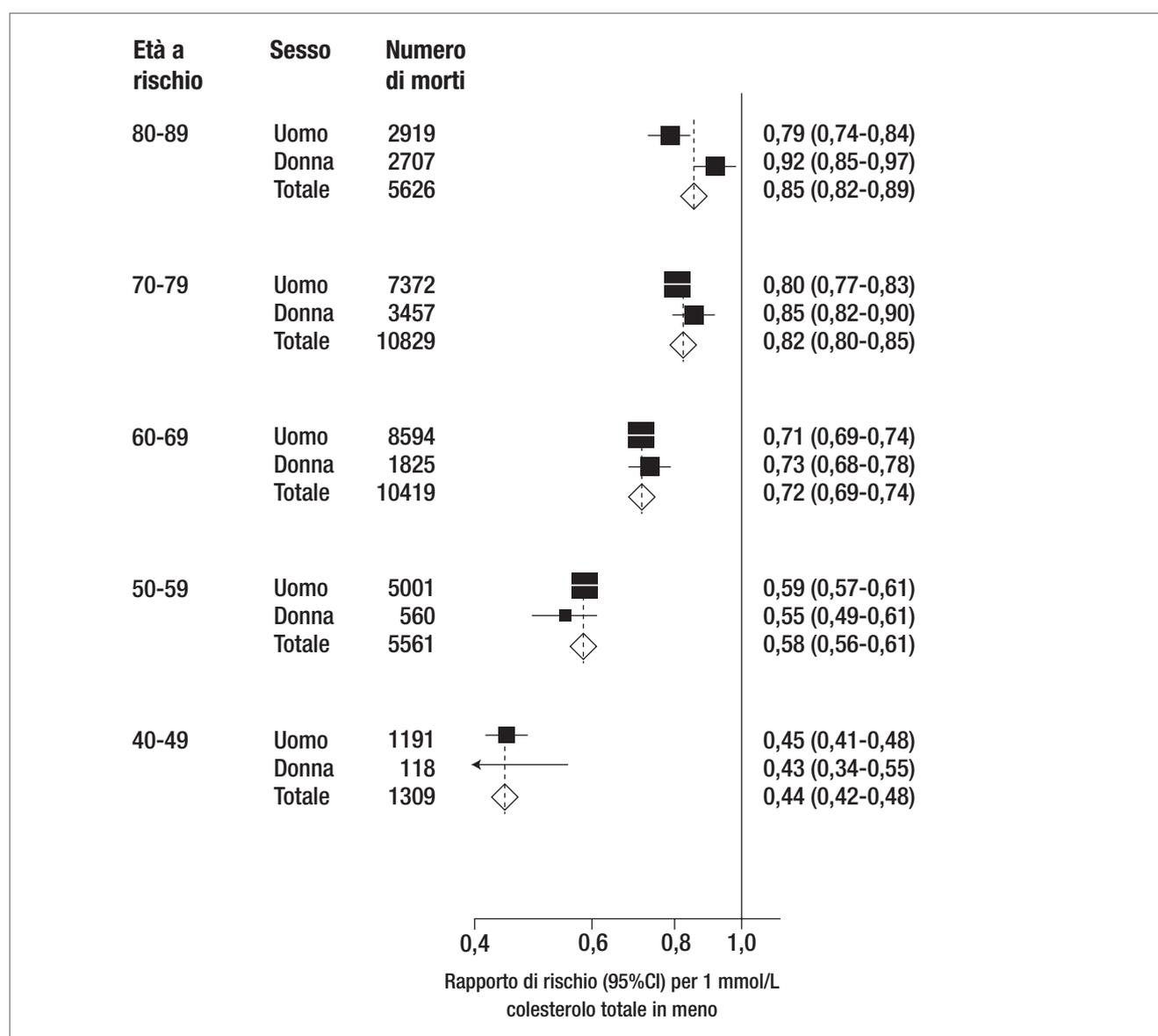


Figura 15. Incremento del rischio relativo di infarto per ogni 38,7 mg/dl di colesterolo totale in meno.

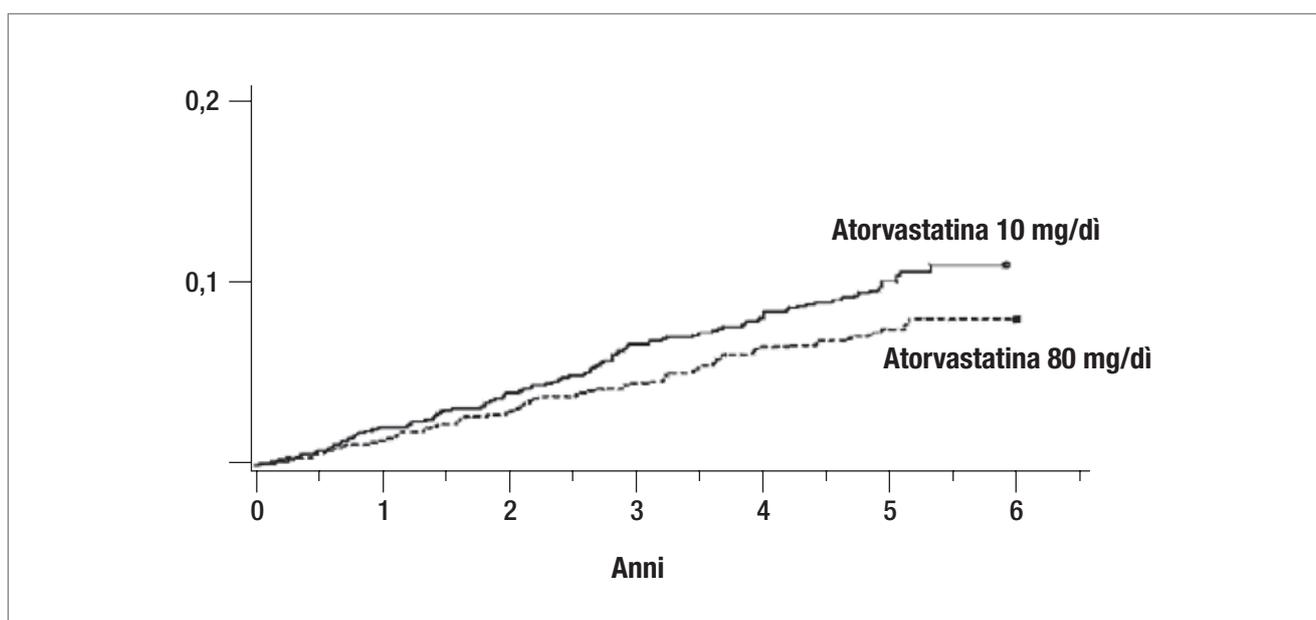
(Mod. da: Prospective Studies Collaboration. Lewington S et al., Lancet 2007)<sup>(77)</sup>

mostrando che gli eventi cardiovascolari maggiori erano ridotti dal 17,7% al 14,4% con la terapia con simvastatina<sup>(79)</sup>. Purtroppo non è possibile stabilire quanto di questa riduzione sia da attribuire alla prevenzione primaria e quanto alla secondaria. Per quanto riguarda specificamente la prevenzione primaria nelle sole donne fino al marzo 2008 non si disponeva di dati sufficienti per dimostrare l'utilità dell'uso delle statine<sup>(80)</sup>. Nel recente studio JUPITER di prevenzione primaria, su 6.801 donne con più di 2 mg/l di proteina C reattiva e meno di 130 mg/dl di colesterolo LDL, veniva dimostrata una riduzione significativa dell'*endpoint* primario cardiovascolare grazie alla terapia con 20 mg al giorno di rosuvastatina<sup>(81)</sup>. Ben dimostrati sono i benefici delle statine nelle donne affette da coronaropatia; meno supportati da studi clinici, ma pur sempre dimostrati, i benefici delle statine nelle donne con altre vasculopatie o diabete mellito. In questi casi le attuali Linee Guida indicano di raggiungere un colesterolo LDL <100 mg/dl<sup>(14)</sup>. Nelle donne con coronaropatia stabile la terapia con 80 mg al giorno di atorvastatina si è dimostrata più efficace in termini di prevenzione cardiovascolare rispetto a quella con 10 mg al giorno<sup>(82)</sup> (Figura 16). Sarà utile ricordare che le statine non dovrebbero essere usate durante la gravidanza, nelle donne che intendono concepire o che allattano.

## SINDROME METABOLICA

### Messaggi Chiave

- La presenza di almeno 3 delle condizioni elencate nella *Tabella 6* definisce il quadro della sindrome metabolica: dislipidemia aterogena, ipertensione arteriosa, alterato metabolismo glucidico ed obesità.
- Insulino-resistenza ed obesità viscerale sono i principali meccanismi patogenetici.
- La sindrome metabolica è associata a rischio 5 volte maggiore di diabete e 3 volte maggiore di morte cardiovascolare secondaria ad infarto o ictus. La diagnosi di sindrome metabolica consente quindi di identificare in epoca precoce soggetti a rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari.
- Più del 50% delle donne sopra i 60 anni presenta sindrome metabolica. La riduzione dei livelli di estrogeni in menopausa contribuisce infatti allo sviluppo di obesità viscerale, dislipidemia, insulino-resistenza e intolleranza glucidica, ipertensione, iperattività simpatica, stato proinfiammatorio.
- L'obesità viscerale è la condizione responsabile della relazione fisiopatologica esistente tra insulino-resistenza e sindrome metabolica nel sesso femminile.



**Figura 16.** Incidenza cumulativa di eventi cardiovascolari maggiori nelle donne con coronaropatia stabile trattate con 80 o con 10 mg al giorno di atorvastatina (HR=0,73; IC 95% = 0,54-1,00; p=0,049).

(Mod. da: Wenger NK et al., Heart 2008)<sup>(82)</sup>

**Definizione e criteri diagnostici**

La sindrome metabolica viene comunemente definita come l'associazione di più fattori di rischio per lo sviluppo di malattia aterosclerotica<sup>(83)</sup>. Nonostante le differenti definizioni dei criteri diagnostici riportati in *Tabella 6* la presenza di almeno tre delle seguenti condizioni definisce il quadro della sindrome metabolica: dislipidemia aterogena (bassi livelli di colesterolo HDL, elevati livelli di trigliceridi, apolipoproteina B ed LDL piccole e dense), livelli tendenzialmente elevati di pressione arteriosa sistolica e diastolica, alterata glicemia a digiuno e obesità addominale (*Tabella 6*).

Tale associazione di fattori proaterogeni risulta comune anche ad altre condizioni patologiche quali la steatosi epatica, la sindrome dell'ovaio policistico, la sindrome delle apnee notturne, la calcolosi biliare e alcune forme di neoplasia<sup>(84)</sup>.

I principali meccanismi patogenetici alla base della sindrome metabolica sono da ricondurre principalmente all'insulino-resistenza (o scarsa sensibilità insulinica) e all'obesità viscerale.

L'insulino-resistenza, condizione in cui l'insulina determina un effetto biologico inferiore a quello atteso, è largamente rappresentata nel paziente con sindrome metabolica ed è associata ad un alto rischio di sviluppare diabete di tipo 2 nel breve termine. L'obesità e l'inattività fisica rappresentano condizioni predisponenti lo sviluppo di sindrome metabolica e rappresentano forse il meccanismo principale alla base dell'epidemia della sindrome che si sta osservando in questi anni<sup>(85)</sup>. Altri fattori in grado di precipitare lo sviluppo della sindrome sono rappresentati da età avanzata, squilibri ormonali, come quelli osservati in corso della menopausa, e alterazioni di carattere genetico<sup>(84)</sup>.

	<b>WHO (1998)</b>	<b>NCEP (2001)</b>	<b>IDF (2005)</b>
Definizione	IGT, IGF, diabete tipo 2, o bassa sensibilità insulinica e $\geq 2$ dei seguenti fattori di rischio	$\geq 3$ dei seguenti fattori di rischio:	Circonferenza addome: >94 cm (uomini) >80 cm (donne) e $> 2$ dei seguenti fattori di rischio:
Obesità	BMI >30 e/o Rapporto vita/fianchi >0,9 (uomini), >0,85 (donne)	Circonferenza addome: $\geq 120$ cm (uomini) $\geq 88$ cm (donne)	
Lipidi	Trigliceridi $\geq 150$ mg/dl e/o HDL <35 mg/dl (uomini), <39 mg/dl (donne)	Trigliceridi $\geq 150$ mg/dl  HDL <40 mg/dl (uomini) <50 mg/dl (donne)	Trigliceridi $\geq 150$ mg/dl o trattamento ipolipemizzante  HDL <40 mg/dl (uomini) <50 mg/dl (donne) o trattamento anti-dislipidemico
Glucosio	IGT, IFG, o diabete di tipo 2	$\geq 100$ mg/dl	>100 mg/dl
Pressione arteriosa	$\geq 140/90$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg	Pressione sistolica >130 mmHg o pressione diastolica 85 mmHg o trattamento anti-ipertensivo
Altro	Microalbuminuria		

**Tabella 6.** Sindrome Metabolica: definizioni Internazionali. IGT: intolleranza glucidica; IGF: iperglicemia a digiuno; BMI: indice di massa corporea; WHO: Organizzazione Mondiale della Sanità; NCEP: National Cholesterol Education Program; IDF: International Diabetes Federation.

### ***Sindrome metabolica e rischio cardiovascolare***

I pazienti con diagnosi di sindrome metabolica presentano un rischio raddoppiato di malattia aterosclerotica.

Una recente meta-analisi che ha incluso oltre 170.000 individui ha dimostrato come la sindrome metabolica fosse associata ad un rischio relativo di eventi cardiovascolari e morte pari a 1,78 con un rischio ancora più elevato per il sesso femminile (RR 2,63)<sup>(86)</sup>. Inoltre, la presenza della sindrome risultava associata ad un aumento del rischio indipendentemente dai fattori di rischio tradizionali (RR 1,54); tale osservazione suggerisce che il rischio associato alla sindrome non è equivalente al rischio cumulativo dei fattori di rischio cardiovascolare. Nei soggetti non diabetici con sindrome metabolica si osserva un aumento del rischio di sviluppare diabete pari a 5 volte.

Alcuni Autori hanno posto in dubbio l'utilità della diagnosi di sindrome metabolica nelle gestione della prevenzione e nella definizione del rischio cardiovascolare individuale, focalizzando l'attenzione sulla valutazione individuale dei fattori di rischio cardiovascolare. In realtà, la coesistenza dei fattori di rischio nell'ambito della sindrome metabolica conferisce un rischio ben più elevato di quello derivante dalla semplice «somma» dei singoli fattori; infatti, l'insieme di più fattori determina l'instaurarsi di insulino-resistenza, a cui si associa uno stato pro-infiammatorio e pro-trombotico sistemico che sfugge alla semplice determinazione del rischio cardiovascolare mediante gli *score* e le carte del rischio attualmente in uso (*Figura 17*).

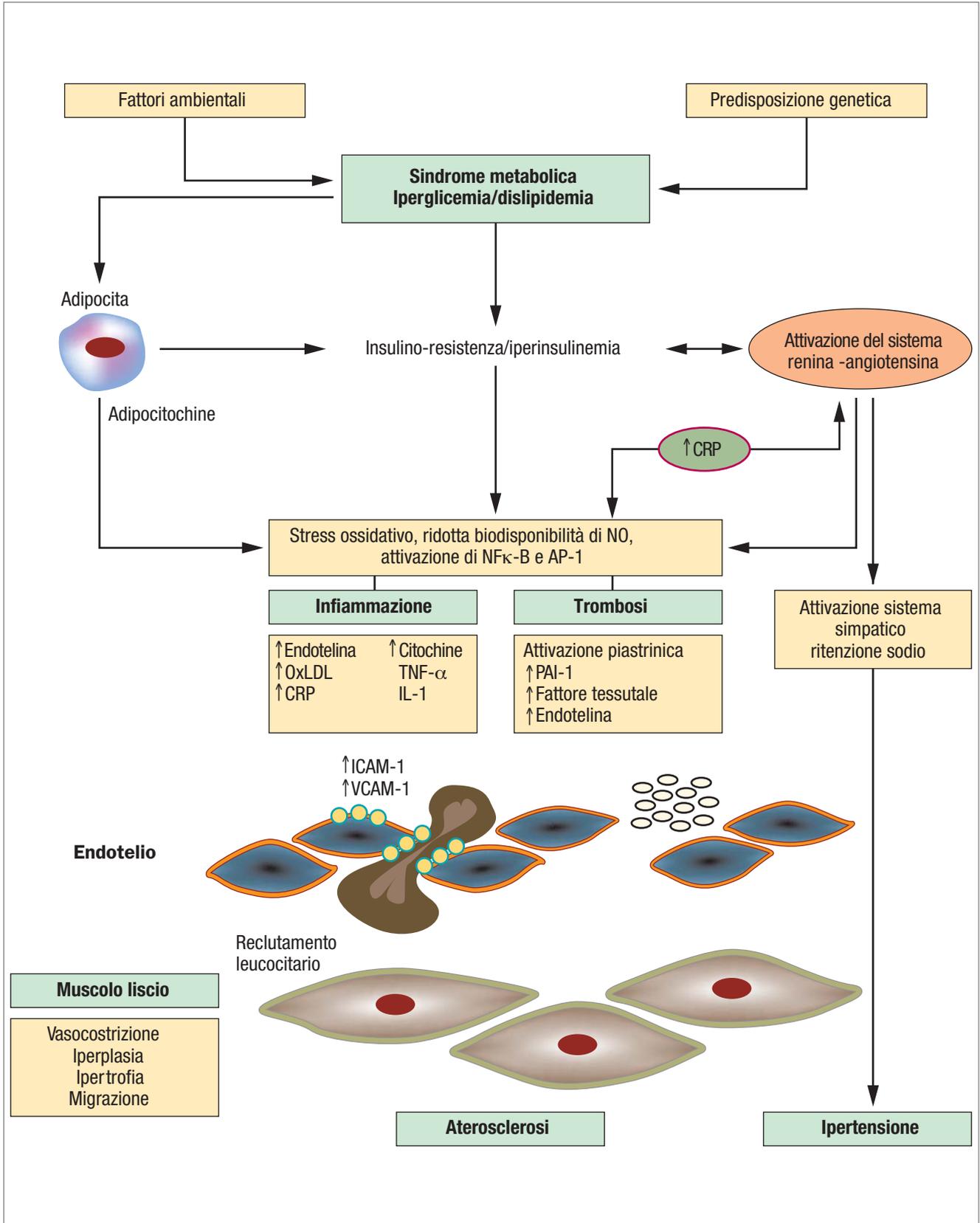
La diagnosi di sindrome metabolica consente quindi di identificare in epoca precoce soggetti a rischio di sviluppare malattie cardiovascolari. Inoltre, nell'adottare i criteri diagnostici occorre tenere conto della loro semplice applicabilità che prevede l'esecuzione di pochi e mirati esami di laboratorio di *routine* e di semplici misure antropometriche. Per tale ragione la definizione più ampiamente utilizzata è quella proposta dal NCEP-ATP III nel 2001 e poi rivista nel 2003 per quanto riguarda il *cut-off* di glicemia a digiuno (*Tabella 6*). Un ulteriore vantaggio derivante dall'individuazione di un *cluster* di fattori di rischio, quale si osserva nella sindrome, è rappresentato dalla maggiore attenzione posta verso una precoce correzione dello stile di vita.

### ***Prevalenza della sindrome metabolica***

La prevalenza della sindrome metabolica è in aumento esponenziale in tutto il pianeta<sup>(85)</sup>. Tale aumentata prevalenza rispecchia l'incremento parallelo dell'obesità, previsto ancora in crescita nella prossima decade<sup>(87)</sup>. In Europa la prevalenza della sindrome metabolica nella popolazione adulta non diabetica, definita mediante i criteri ATP III, varia dal 17 al 46%. Tuttavia la prevalenza della sindrome è strettamente legata ai criteri impiegati per la sua diagnosi. Uno degli aspetti più dibattuti nell'ambito delle varie classificazioni diagnostiche è rappresentato dall'aggiustamento della circonferenza vita in base alle caratteristiche demografiche della popolazione in esame. Nel nostro Paese, i dati derivanti da studi di popolazione mostrano una prevalenza della sindrome, definita mediante i criteri ATP III, variabile dal 2 al 31% negli uomini adulti e dall'1 al 35% per le donne adulte<sup>(88)</sup>. Tra gli anziani di età pari a 65-84 anni la prevalenza può superare il 50%, specie tra le donne e ancora più tra i diabetici, dove può raggiungere l'80%<sup>(89)</sup>.

### ***La sindrome metabolica nella donna***

Numerosi studi osservazionali e prospettici hanno mostrato un impatto e una distribuzione differenti della malattia cardiovascolare nei due sessi; infatti, come è stato sopra ricordato, il sesso femminile sembra sviluppare eventi cardiovascolari 10 anni dopo rispetto a quello maschile con un marcato incremento di incidenza nella fascia di età che nella maggior parte dei casi corrisponde all'inizio del periodo menopausale. Proiezioni future stimano come solo in Europa il 55% delle donne andrà incontro ad un decesso per malattia cardiovascolare rispetto al 43% stimato per il sesso maschile. Tale dato appare ancora più allarmante se pensiamo che il tumore al seno rappresenta oggi solo il 3% dei decessi nel sesso femminile<sup>(90)</sup>. Nelle decenni future l'obiettivo primario sarà pertanto incrementare la consapevolezza del rischio cardiovascolare nella donna attraverso una appropriata e continua divulgazione dei contenuti della prevenzione da parte della comunità medico-scientifica verso la popolazione generale. Tra i fattori di rischio cardiovascolare a cui la donna risulta esposta nel corso della vita, l'età, il sesso e l'eventuale substrato genetico non risultano modificabili, mentre gran parte dei fattori di rischio quali l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, l'obesità, l'intolleranza gluci-



**Figura 17.** La sindrome metabolica favorisce il processo aterosclerotico attraverso diversi meccanismi. L'aumento dei livelli di apolipoproteina B-100 secondario all'insulino-resistenza promuove la formazione della placca; analogamente bassi livelli di colesterolo HDL assieme ad un aumento dei valori pressori e ad uno stato disglicemico accelerano tale processo determinando lo sviluppo di infiammazione vascolare. La secrezione di citochine infiammatorie da parte di macrofagi attivati e linfociti determina un rimodellamento della placca fino alla sua eventuale rottura, la quale coincide con lo sviluppo di un evento cardiovascolare maggiore (angina instabile, infarto miocardico).

dica, il fumo di sigaretta, il diabete mellito e la sedentarietà rappresentano condizioni ampiamente reversibili. È interessante notare come tra questi, i primi 4 rappresentino componenti della sindrome metabolica, condizione associata ad un rischio 5 volte maggiore di sviluppare diabete e 3 volte maggiore di sviluppare morte cardiovascolare secondaria ad infarto o ictus<sup>(91)</sup>. Il rischio cardiovascolare associato alla sindrome metabolica risulta in gran parte modificabile tramite la correzione dello stile di vita. In particolare l'obesità addominale e la condizione di insulino-resistenza ad essa correlata possono a loro volta contribuire alla progressione della dislipidemia, ad un aumento dello stress ossidativo e quindi alla disfunzione endoteliale e infiammazione vascolare che portano ad uno stato protrombotico e ad aterosclerosi accelerata, in associazione a tutta una serie di alterazioni di carattere metabolico<sup>(92)</sup>.

Secondo le definizioni di sindrome metabolica riportate rispettivamente dall'ATP III e dall'IDF (*Tabella 6*), la prevalenza di sindrome metabolica nella donna in post-menopausa nello studio EUROASPIRE è risultata rispettivamente pari al 56% e al 72%, rispetto al 40% e 59% del sesso maschile<sup>(93)</sup>. Una così alta prevalenza è supportata dal fatto che la menopausa si associa ad un aumento della sedentarietà nonché ad un significativo incremento della quota di obesità viscerale facilitata dalla carenza di estrogeni, che contribuisce allo sviluppo di dislipidemia, insulino-resistenza con ridotta tolleranza glucidica, aumento dei livelli pressori, iperattività simpatica e stato proinfiammatorio e protrombotico. È stato infatti parallelamente osservato come queste alterazioni di carattere metabolico risultino maggiormente prevalenti nella post-menopausa e negli uomini con età superiore a 50 anni<sup>(94)</sup> e la prevalenza della sindrome metabolica, già elevata durante la transizione menopausale, subisca un ulteriore incremento del rischio di sindrome metabolica nel periodo post-menopausale (studio SWAN)<sup>(95)</sup>.

L'insulino-resistenza e l'obesità viscerale sembrano rivestire un ruolo primario nella patogenesi della sindrome metabolica nella fase post-menopausale, che, dopo una riduzione progressiva durante la fase di transizione, è distinta da un indice di sensibilità insulinica nettamente inferiore a quello del periodo pre-menopausale, indipendentemente dalla presenza di obesità e dai livelli plasmatici di glicemia

e insulina a digiuno (*Figura 18*)<sup>(96)</sup>.

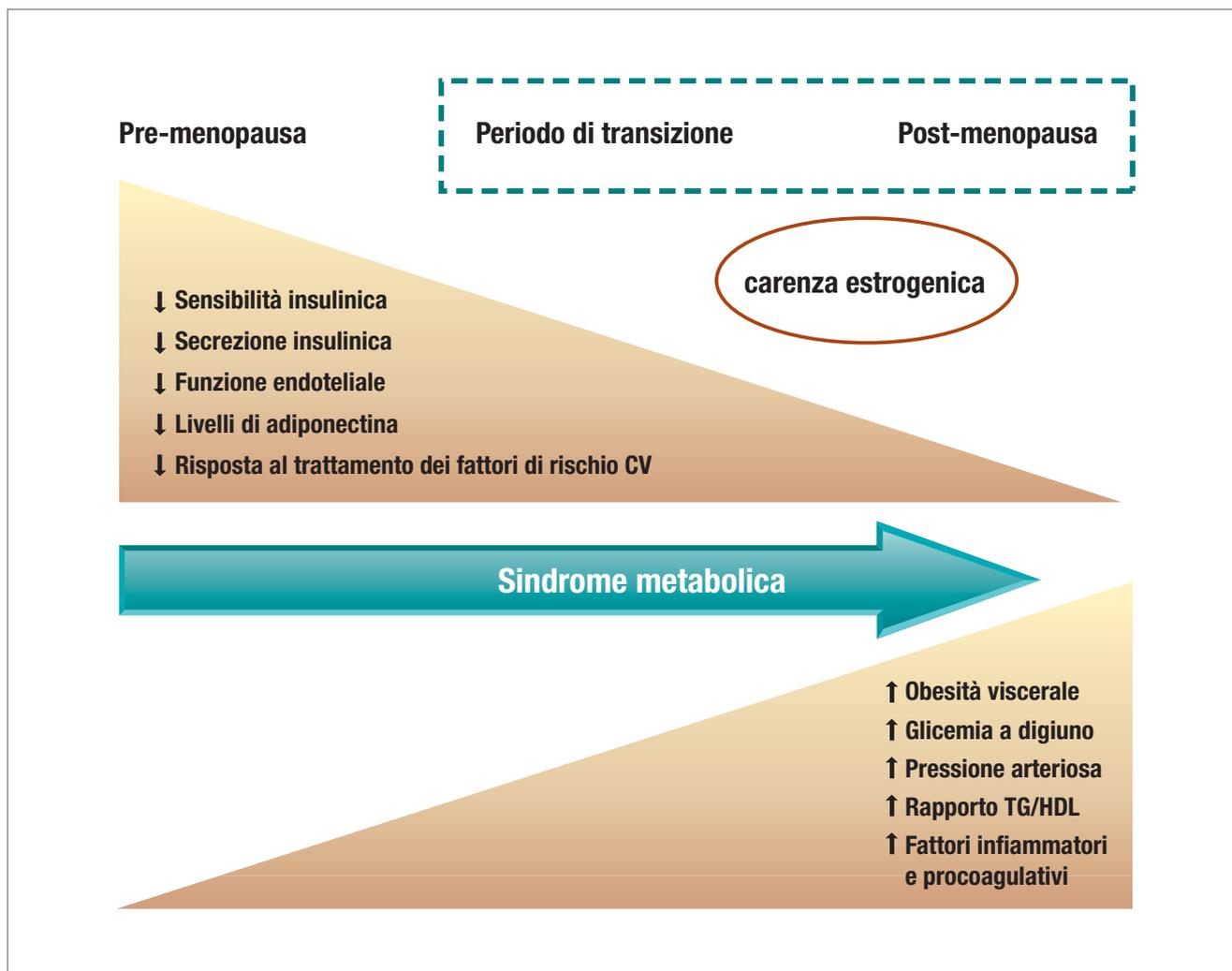
A conferma del ruolo centrale della carenza estrogenica nella genesi di tale fenomeno, nell'uomo non si sono osservate simili variazioni della sensibilità insulinica nella stessa fascia di età. Uno studio longitudinale su 543 donne nel periodo perimenopausale seguite per 6 anni, ha registrato un incremento assoluto di massa grassa di 3,4 kg e un aumento della circonferenza vita pari a 5,7 cm<sup>(97)</sup>.

A conferma della relazione esistente tra menopausa e alterazioni metaboliche, tali parametri risultano proporzionalmente correlati ai livelli plasmatici di FSH. Inoltre, l'aumento del grasso viscerale è inversamente correlato alla sensibilità insulinica ed associato ad un aumento dei trigliceridi, acidi grassi liberi e LDL piccole e dense<sup>(98)</sup>.

L'obesità viscerale è la condizione responsabile della relazione fisiopatologica esistente tra insulino-resistenza e sindrome metabolica nel sesso femminile<sup>(99)</sup> e associata ad un'aumentata produzione di adipochine quali leptina, adiponectina e resistina. Tali proteine, sintetizzate dagli adipociti, si legano a recettori presenti prevalentemente a livello cerebrale, endoteliale e della parete vascolare.

Uno studio recente ha dimostrato come nel passaggio dalla pre-menopausa al periodo post-menopausale, i livelli di leptina si elevavano progressivamente indicando come il grasso viscerale possa determinare uno stato pro-infiammatorio e pro-coagulativo come quello osservato nelle pazienti con sindrome metabolica, attraverso la secrezione di tale peptide. Al contrario, i livelli plasmatici di adiponectina sono risultati più bassi nel periodo post-menopausale e inversamente correlati con la sensibilità insulinica<sup>(100)</sup>. Lo stato infiammatorio sistemico, osservato nella post-menopausa, è associato ad un peggioramento della funzione endoteliale valutata come dilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale. La disfunzione endoteliale, presente sin dalle prime fasi del periodo menopausale, si associa ad un maggiore sviluppo di ipertensione arteriosa dopo un *follow-up* di 3,6 anni<sup>(101)</sup>. Inoltre, un recente studio prospettico ha dimostrato come lo sviluppo di sindrome metabolica nella donna in post-menopausa risulti associato ad una minore efficacia del trattamento antipertensivo, valutata in termini di ipertrofia ventricolare sinistra e miglioramento della funzione endoteliale<sup>(102)</sup>.

Considerato il ruolo centrale della carenza estrogenica nel determinare le modificazioni di caratte-



**Figura 18.** Relazione fisiopatologica tra insulino-resistenza, obesità viscerale e Sindrome Metabolica in età pre- e post-menopausale.

re metabolico osservate nella menopausa, diversi studi hanno valutato l'impatto della terapia ormonale sostitutiva sui vari componenti della sindrome metabolica. Tuttavia, pur riducendo gli estrogeni l'obesità addominale, la resistenza insulinica, lo sviluppo di nuovi casi di diabete, il rapporto colesterolo LDL/HDL, i valori pressori e gli indici infiammatori<sup>(103)</sup>, essi aumentavano la proteina C e riducevano la proteina S, mostrando un potenziale effetto protrombotico<sup>(104)</sup>. Inoltre la componente progestinica era associata ad un aumento del grasso viscerale, ad una sua distribuzione secondo un pattern di tipo androide e allo sviluppo di insulino-resistenza<sup>(105)</sup>: pertanto l'effetto complessivo totale della terapia ormonale post-menopausa sembra essere quello di un aumento degli eventi trombotici arteriosi e venosi (dati degli studi WHI ed HERS, *vedi Pag. 42*), tanto che non ne viene più

raccomandato l'inizio e ne viene consigliata la sospensione in alcune categorie a rischio.

Più del 50% delle donne al di sopra dei 60 anni presenta gli attuali criteri diagnostici della sindrome metabolica con un aumento del rischio cardiovascolare che suscita forti preoccupazioni di natura sociale ed economica. Uno sforzo programmatico deve concentrarsi su educazione alimentare, attività fisica e implementazione delle strategie terapeutiche raccomandate dalle Linee Guida per fronteggiarne il costo sanitario e sociale. I farmaci utilizzati dovrebbero essere in grado di controllare i fattori di rischio, di migliorare e non peggiorare l'insulino-resistenza e, possibilmente, di agire anche su altre condizioni associate alla sindrome metabolica, come LDL piccole e dense, microalbuminuria, stress ossidativo, disfunzione endoteliale e stato pro-coagulativo.

## MALATTIE AUTOIMMUNI

### Messaggi Chiave

- L'autoimmunità è causa di diverse malattie croniche che, considerate nel loro insieme, interessano la donna in percentuale tre volte superiore rispetto a quella dell'uomo.
- Le malattie autoimmuni sembrano associate ad un incrementato rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare, verosimilmente in ragione dello stato infiammatorio sottostante, della non rara trombofilia concomitante, della scarsa attenzione per patologie diverse dalla principale e, infine, per il frequente uso di farmaci che possono favorire l'insorgenza di eventi cardiovascolari.
- La necessità di operare una attenta prevenzione cardiovascolare, in caso di concomitante patologia autoimmunitaria, deve sempre essere attentamente presa in esame e, ovviamente, ponderata in base alle caratteristiche individuali della paziente.
- In assenza di trial specifici, nella paziente con malattia su base autoimmune l'obiettivo terapeutico da realizzare è di ridurre precocemente i diversi fattori di rischio cardiovascolare presenti, come nella popolazione generale.
- Naturalmente, tra i meccanismi aterogenetici in gioco nelle patologie su base autoimmune vanno sempre considerati e combattuti:
  - l'uso di farmaci capaci di favorire eventi cardio e cerebrovascolari (steroidi, FANS, etc.);
  - la scarsa attenzione del medico e del paziente nei confronti di patologie diverse da quella «principale» e, quindi, nei confronti della correzione del rischio cardiovascolare.

Per malattia autoimmunitaria o autoimmune si intende una condizione patologica provocata principalmente da una reazione immunitaria diretta in tutto oppure in parte contro costituenti propri, «scambiati» per agenti estranei.

In questo contesto, ogni costituente dell'organismo, liquido o cellula che sia, in condizioni normali è protetto dall'aggressione da parte del «proprio» sistema immunitario grazie al meccanismo della «tolleranza immunologica» e/o della assenza di contatto tra sistema immune ed antigene. In presenza di una predisposizione genetica, tuttavia, il sistema immunitario, stimolato da fattori ambientali ampiamente ignoti (ad esempio: alcuni

microrganismi), può innescare una reazione infiammatoria anomala, rivolta verso strutture proprie (da qui il termine, in parte improprio, di «autoimmunità»).

Le diverse malattie autoimmuni possono coinvolgere virtualmente tutti gli organi e tessuti dell'organismo: sistema osteoarticolare, nervoso, gastrointestinale, endocrino, cardiovascolare, genito-urinario, cute e/o tessuto connettivo (da cui il termine, oggi desueto, di «collagenopatie» con cui le malattie autoimmuni erano un tempo definite)<sup>(106-110)</sup>.

Nel corso della vita, circa il 3% della popolazione può andare incontro ad una diagnosi di malattia autoimmune<sup>(106)</sup>. Stime più recenti hanno elevato questa prevalenza fino al 5-8%<sup>(107)</sup>, ma è verosimile che le malattie autoimmuni, soprattutto nelle loro forme fruste e nella donna, siano sovente non diagnosticate e/o scambiate per altre patologie.

In questo contesto, le malattie su base autoimmunitaria sono condizioni patologiche di particolare rilievo per la donna<sup>(107)</sup>. L'autoimmunità, infatti, è causa di più di 80 malattie croniche ed interessa il genere femminile in almeno il 75% dei casi. Per alcune di esse, come le tiroiditi, il lupus eritematoso sistemico (LES) e la sindrome di Sjögren, l'85-90% dei pazienti colpiti è di sesso femminile<sup>(107-110)</sup> (*Tabella 7*). In accordo con ciò, tra le donne le malattie autoimmuni rappresentano una delle prime dieci cause di morte<sup>(107,108)</sup> e la quarta causa di disabilità<sup>(109,110)</sup>.

### *Malattie autoimmunitarie e rischio cardiovascolare*

L'aterogenesi è un processo infiammatorio a bassissima intensità, tale da richiedere decenni per estrinsecarsi clinicamente<sup>(111-114)</sup>. Una qualunque flogosi, pertanto, può aggravare il processo aterosclerotico, tanto accelerandone l'evoluzione quanto favorendo la comparsa di complicanze acute<sup>(111,113-115)</sup> (*Tabella 8*)<sup>(111-113)</sup>.

In modo particolare, l'artrite reumatoide ed il LES comportano un incrementato rischio di manifestare una coronaropatia. Ciò soprattutto, ma non soltanto, a causa di un'aumentata espressione di fattori di rischio cardiovascolare di tipo tradizionale<sup>(111-115)</sup> e/o della presenza di condizioni più o meno combinate all'attività di malattia [incrementati livelli di proteine della fase acuta, *tumor necrosis factor* (TNF)-alfa e/o fattore reumatoide, presenza di anticorpi antifosfolipidi, etc.], che possono favorire ed accelerare

Tiroide di Hashimoto	10:1
Lupus eritematosus sistemico (LES)	9:1
Sindrome di Sjögren	9:1
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (secondaria)	9:1
Cirrosi biliare primitiva	9:1
Epatiti autoimmuni	8:1
Sclerodermia (Sclerosi sistemica)	3:1
Artrite reumatoide	2,5:1
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (primitiva)	2:1
Porpora trombocitopenica autoimmune	2:1

Tabella 7. Rapporto Femmine:Maschi nello sviluppo delle principali malattie autoimmuni.

(Mod. da: American Autoimmune Related Disease Association. <http://www.aarda.org/>)<sup>(110)</sup>

Malattie	Evidenze disponibili	Fattori coinvolti
Artrite reumatoide	Elevata prevalenza di coronaropatia, incremento dell'aterosclerosi subclinica (studi ecografici su IMT a livello carotideo).	Elevata prevalenza di fattori di rischio classici per aterosclerosi. Metotrexate (incrementa l'omocisteina plasmatica). Terapia con corticosteroidi o FANS.
Lupus eritematosus sistemico	Elevata prevalenza di coronaropatia, incremento dell'aterosclerosi subclinica (alcuni studi ecografici su IMT a livello carotideo, calcio coronarico e scintigrafia miocardica).	Elevata prevalenza di fattori di rischio classici per aterosclerosi, terapia con corticosteroidi, presenza di aPLs.
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (aPLs)	Trombofilia, incremento dell'aterosclerosi subclinica (studi ecografici su IMT a livello carotideo) elevata prevalenza di aPLs in pazienti con malattia microvascolare, presenza di aPLs predittiva di futura malattia cardiovascolare nella popolazione generale.	Trombofilia e ruolo proaterogenetico diretto dell'aPLs.
Sclerodermia (Sclerosi sistemica)	Elevata prevalenza di malattia microvascolare. Pochi gli studi sull'aterosclerosi.	Incremento dello stato di stress ossidativo, presenza di anticorpi anti-cellule endoteliali.
Vasculiti sistemiche	Incremento dell'aterosclerosi subclinica (studi ecografici su IMT a livello carotideo nella granulomatosi di Wegener). Poco studiate altre malattie.	Flogosi vascolare cronica, lesività diretta su macro- e microvasi.
Sindrome di Sjögren	Suggerita, non provato definitivamente l'elevato rischio cardiovascolare.	Sconosciuti.

Tabella 8. Aumentato rischio di manifestare aterosclerosi e/o fattori ad essa correlati nelle malattie autoimmuni. IMT: spessore intima-media; aPLs: anticorpi antifosfolipidi; FANS: antinfiammatori non steroidei.

(Mod. da: Shoenfeld Y et al., *Circulation* 2005)<sup>(111)</sup>

l'aterogenesi e/o le sue complicanze<sup>(110,113,114)</sup>.

La presenza di anticorpi antifosfolipidi, sia come sindrome primitiva che secondaria alla comparsa di una malattia autoimmune, è notoriamente combinata a trombofilia e può determinare eventi ischemici tanto coronarici, quanto in qualunque altro distretto vascolare<sup>(111)</sup>. In questo contesto, vari studi hanno dimostrato un'elevata prevalenza di positività per il *lupus anticoagulant* ed anticorpi antifosfolipidi in soggetti colpiti da ictus, soprattutto in giovane età e nelle donne<sup>(115,116)</sup>.

In base a quanto sopra, particolare attenzione va prestata nei confronti della prevenzione cardiovascolare nelle pazienti affette da malattie autoimmuni (soprattutto artrite reumatoide, LES, e sindrome da anticorpi antifosfolipidi), da considerare come pazienti caratterizzate da elevato rischio cardiovascolare<sup>(110-113)</sup>. Ciò «particolarmente», ma non «solamente», nelle pazienti che, per motivi legati alla malattia autoimmune, debbano essere trattate con farmaci in grado di favorire la comparsa di fattori di rischio cardiovascolare e/o aumentare in altro modo il rischio cardiovascolare individuale.

## ENDOCRINOPATIE E CARDIOPATIA ISCHEMICA NELLA DONNA

### Messaggi Chiave

- Un eccesso o un difetto ormonale possono favorire la comparsa di cardiopatia ischemica e di infarto del miocardio nella donna.
- Come le «fisiologiche» modificazioni ormonali che si instaurano in menopausa riducono la «protezione» presente in età fertile nei confronti della cardiopatia ischemica, specifiche disendocrinopatie, maggiormente prevalenti nel sesso femminile, come l'ipotiroidismo o il morbo di Cushing, pongono la donna che ne è affetta a maggior rischio di IMA.
- Il corretto trattamento dell'ipercortisolismo, dei distiroidismi e dei deficit di ormoni gonadici ed ipofisari, oltre che dei fattori di rischio metabolici, frequentemente associati a queste disendocrinopatie, costituisce pertanto un'importante azione preventiva dell'infarto del miocardio nella donna (*Tabella 9*).

Disendocrinopatia	Fattori di rischio (FR) CV associati	Prevalenza di IMA	Intervento
Menopausa	Potenzialmente tutti presenti	Aumentata	Prevenzione primaria Eventuale screening CI*
PCOS	Obesità Sindrome metabolica Insulino-resistenza	Incerta	Terapia specifica Trattare i FR
Acromegalia	Ipertensione Insulino-resistenza/diabete, iperlipidemia	Incerta	Terapia specifica Trattare i FR
Ipotiroidismo	Ipertensione Ipercolesterolemia	Aumentata	Screening CI*
Iperitiroidismo	<i>Possibile slatentizzazione di CI preesistente</i>		Terapia specifica adeguata Sorveglianza
Iperaldosteronismo	Ipertensione Sindrome Metabolica	Aumentata	Terapia specifica Trattare i FR
Malattia di Cushing	Ipertensione Diabete Iperlipidemia	Aumentata	Terapia specifica Screening CI*
Feocromocitoma	Ipertensione	Incerta	Terapia specifica Sorveglianza

\* Screening CI può avvalersi di tests diagnostici sequenziali: ECG, ECG da sforzo, tests di imaging anatomico e funzionale.

**Tabella 9.** Disendocrinopatie e IMA nella donna. CI: malattia ischemica coronarica; PCOS: sindrome dell'ovaio policistico.

Le malattie endocrine interessano frequentemente il sistema cardiovascolare, in quanto molti ormoni, regolando molteplici organi e sistemi, interessano in maniera diretta o indiretta anche la fisiopatologia cardiovascolare.

In molti casi la risposta adattativa del sistema cardiovascolare all'azione ormonale si esaurisce nei limiti fisiologici ed è pertanto difficile da evidenziare; in alcune condizioni, invece, è proprio la risposta cardiovascolare all'iper- o iposecrezione ormonale a svelare e suggerire la presenza di patologia endocrina. La *Tabella 10* riassume le manifestazioni che le principali disendocrinopatie inducono a livello del sistema cardiovascolare (CV). Tra queste, il diabete mellito (come già discusso in precedenza) è senz'altro la principale malattia endocrina associata a cardiopatia ischemica, soprattutto per l'importante prevalenza nella popolazione generale. Saranno di seguito considerate altre disendocrinopatie e condizioni ormonali, spesso prevalenti nel sesso femminile, come le patologie a carico della tiroide, dei surreni e delle gonadi, che possono svolgere un ruolo fisiopatologico causale nello sviluppo della cardiopatia ischemica nella donna.

### *Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS)*

La Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS) è la disendocrinopatia più frequente nelle donne in età riproduttiva e sebbene i fattori di rischio cardiovascolare classici (dislipidemia, obesità centrale, in-

sulino-resistenza, diabete mellito) siano maggiormente prevalenti nelle donne affette da PCOS, i dati relativi ad un'aumentata incidenza di IMA in queste pazienti sono contrastanti. Infatti, mentre alcuni studi hanno riscontrato nella PCOS un rischio relativo di IMA aumentato, altri, pur riconoscendo nella PCOS una maggiore aggregazione di fattori di rischio, non hanno evidenziato un rischio maggiore di IMA rispetto ai controlli. Obesità ed insulino-resistenza sembrano i principali mediatori dell'aumentato rischio coronarico nella PCOS. È tuttavia imperativo ricercare i fattori di rischio modificabili per CVD nelle giovani donne affette da PCOS e attuare un approccio terapeutico finalizzato al loro controllo<sup>(17)</sup>.

### *Patologia ipofisaria: Acromegalia e Ipopituitarismi*

L'acromegalia si associa a cardiomegalia (ipertrofia biventricolare) per un'azione diretta dell'ormone della crescita (GH) e del suo mediatore, l'*insulin-like growth factor-1* (IGF-1) sui miociti e sul tessuto interstiziale del miocardio, con conseguente predisposizione all'insufficienza cardiaca prevalentemente di tipo diastolico e alla mortalità cardiovascolare in relazione alla durata dell'endocrinopatia. La frequente coesistenza di ipertensione arteriosa, insulino-resistenza, diabete e iperlipidemia può giustificare anche un'accelerata aterosclerosi coronarica, ma apparentemente in misura non superiore a causa dell'endocrinopatia, rispetto a

Endocrinopatia	Manifestazione cardiovascolare				
	Insufficienza cardiaca	Cardiomegalia	CI	Iperensione arteriosa	Aritmie
Ipertiroismo	+	+	-	S	A
Ipotiroidismo	-	+ <sup>1</sup>	+	D	V
Diabete mellito	++	-	++	D	-
Acromegalia	+	++	+	D	-
Feocromocitoma	+	+	+-	S/D	A/V
Carcinoide	++	+	-	-	-
Malattia di Addison	-	↓	-	↓	-
Malattia di Cushing	+	-	++	D	-

<sup>1</sup> Secondaria prevalentemente a versamento pericardico

**Tabella 10.** Endocrinopatie che coinvolgono il sistema cardiovascolare. + può manifestarsi; ++ comunemente osservata; - non osservata; ↓ atrofia cardiaca e ipotensione diastolica; S sistolico; D diastolico; V ventricolare; CI malattia aterosclerotica cardiovascolare.

quanto predetto dalla valutazione dello *score* di rischio di Framingham<sup>(118)</sup>.

L'ipopituitarismo è caratterizzato da una prematura mortalità, dovuta a cause cardiovascolari o polmonari, soprattutto nel sesso femminile. Il difetto di ormone della crescita (GH) sembra essere il fattore eziologico determinante, anche se un grave difetto di gonadotropine sembra giocare un ruolo aggiuntivo. Il documentato aumento di mortalità cardiovascolare in queste pazienti può essere giustificato dalla coesistenza di obesità viscerale, iperlipidemia, ipertensione arteriosa e disfunzione endoteliale.

### **Patologia tiroidea: Iper-tiroidismo e Ipotiroidismo**

La patologia tiroidea interessa prevalentemente il sesso femminile e frequentemente si associa a interessamento del sistema cardiovascolare. L'ipertiroidismo viene spesso svelato dai sintomi cardiaci, e spesso coinvolge il sistema elettrico del cuore, mentre lo scompenso cardiaco ad alta portata rappresenta il quadro clinico classico di questa disendocrinopatia. Non vi è invece un'associazione importante tra ipertiroidismo e aterosclerosi coronarica. Tuttavia una condizione di ipertiroidismo, attraverso un incremento del lavoro cardiaco, potrebbe slantizzare e destabilizzare un sottostante quadro di aterosclerosi coronarica, in precedenza subclinica<sup>(119)</sup>.

Al contrario, concordi sono gli studi di associazione tra ipotiroidismo, aterosclerosi coronarica e IMA. Nell'ipotiroidismo, talora anche subclinico, si osservano frequentemente ipercolesterolemia e nel 20% dei casi ipertensione arteriosa diastolica; l'associazione di queste alterazioni è indicata come meccanismo responsabile dell'aumentata frequenza di malattia aterosclerotica nell'ipotiroidismo e ad essa possono essere associati meccanismi immunologici legati all'autoimmunità tiroidea.

L'ipotiroidismo si manifesta spesso in soggetti di età avanzata, in cui la coronaropatia può già essere presente. Uno studio angiografico coronarico ha dimostrato che pazienti ipotiroidee inadeguatamente trattate presentavano una progressione dell'aterosclerosi coronarica più marcata rispetto alle donne con adeguata terapia ormonale sostitutiva<sup>(119)</sup>.

In presenza di una patologia tiroidea nella donna è dunque sempre opportuna una valutazione cardiaca.

### **Patologia surrenalica: Iperaldosteronismo, Cushing e Feocromocitoma**

L'iperaldosteronismo primario (IAP), è riscontrabile nel 5-12% dei soggetti ipertesi. Studi osservazionali nell'uomo hanno dimostrato un'associazione significativa tra aldosterone e sviluppo e gravità dell'ipertensione, insufficienza cardiaca congestizia, coronaropatia, insufficienza renale cronica e sindrome metabolica o sue singole componenti. L'IMA è più frequente nei pazienti con IAP rispetto ai controlli e rispetto ai soggetti con ipertensione arteriosa essenziale<sup>(120)</sup>.

La sindrome di Cushing, che interessa prevalentemente il sesso femminile, nella sua storia naturale è caratterizzata da un'aumentata mortalità e morbilità cardiovascolare per cardiopatia ischemica ed infarto del miocardio. L'accelerata aterosclerosi coronarica può essere giustificata dalla frequente presenza di diabete, ipertensione arteriosa e iperlipidemia. Il paziente con sindrome di Cushing può presentare alterazioni elettrocardiografiche correlate alla eccessiva produzione di cortisolo. Le complicanze cardiovascolari determinano nei pazienti con Cushing un tasso di mortalità 4 volte superiore a quella attesa nella popolazione generale. Il trattamento dell'ipercortisolismo non è in grado, anche a distanza di 5 anni, di far regredire l'aumentata prevalenza di alterazioni cardiovascolari e dei fattori di rischio aterogeni, metabolici o emodinamici associati alla patologia<sup>(121)</sup>.

Il feocromocitoma è caratterizzato da un aumentato rilascio in circolo di norepinefrina che induce un aumento delle resistenze vascolari con associata disfunzione del ventricolo sinistro e lo sviluppo di una cardiomiopatia. L'eccesso di catecolamine può determinare ispessimento della tunica media delle coronarie e vasospasmo, con riduzione acuta della perfusione coronarica. In letteratura sono descritti alcuni casi di infarto miocardico in corso di feocromocitoma, in assenza di significative lesioni coronariche, e possibile insorgenza della nota e reversibile cardiomiopatia da stress o sindrome dell'«*apical ballooning*».

### **Altre patologie endocrine<sup>(122)</sup>**

L'iperparatiroidismo può favorire la comparsa di malattia cardiovascolare per un'azione diretta del paratormone sulle cellule muscolari cardiache e sull'endotelio e per i suoi effetti sulla calcemia.

L'ipercalcemia infatti induce alterazioni dell'EKG

di tipo ischemico e nel lungo termine determina depositi di calcio a livello miocardico e valvolare. L'iposurrenalismo o morbo di Addison, prevalente nel sesso femminile, si associa ad alterazioni a livello cardiaco e del circolo arterioso, correlate all'ipovolemia ed all'iperpotassemia; queste alterazioni peraltro non sembrano favorire la comparsa di cardiopatia ischemica.

La sindrome da carcinoide con eccesso di serotonina è frequente causa di mortalità cardiaca per lesioni fibrotiche valvolari ed endocardiche. Non sembra associarsi a lesioni coronariche aterosclerotiche.

## MENOPAUSA E TERAPIA ORMONALE

### Messaggi Chiave

- La menopausa promuove lo sviluppo di fattori di rischio favorenti l'aterosclerosi (aumento di colesterolo totale, colesterolo LDL, omocisteinemia, pressione arteriosa).
- Durante il periodo fertile l'incidenza di infarto miocardico nella donna è decisamente inferiore rispetto all'incidenza maschile. In menopausa invece il rischio aumenta, fino a sovrapporsi a quello dell'uomo.
- In base ai dati attuali, la terapia ormonale sostitutiva (HRT) non risulta indicata per la riduzione del rischio cardiovascolare nelle donne dopo il raggiungimento dell'età fisiologica di menopausa, per l'aumentato rischio di eventi cardiovascolari e tromboembolici ad essa connesso, più marcato nel corso del primo anno di somministrazione, dimostrato da ampi studi randomizzati controllati (WHI, HERS, WISDOM). La possibilità di effetti cardiovascolari positivi in caso di terapia iniziata precocemente, emersa da una rianalisi dello studio WHI è oggetto della verifica di un trial attualmente in corso (KEEPS) e non può ancora essere raccomandata.
- Tuttavia la HRT può essere indicata (*American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice 2008*) per il sollievo dei sintomi vasomotori della menopausa precoce, in donne in buona salute cardiovascolare ed a basso rischio di eventi cardiaci avversi alla dose efficace più bassa possibile, per la minor durata di tempo possibile e con una rivalutazione continua di indicazione su base periodica.

### Menopausa e rischio cardiovascolare

La menopausa è una fase fisiologica della vita della donna dovuta a cambiamenti dell'assetto ormonale ed associata ad un aumento delle LDL e dell'incidenza di sindrome metabolica, che come si è già accennato è un fattore di rischio maggiore per la patologia cardiovascolare<sup>(123)</sup> (*Figura 19*).

Tali modificazioni metaboliche sono maggiori se la menopausa è precoce o chirurgica<sup>(124)</sup>, condizioni in cui la sindrome metabolica risulta essere ancora più frequente<sup>(125)</sup>. Durante il periodo fertile l'incidenza di infarto del miocardio nella donna è decisamente inferiore rispetto all'incidenza maschile, mentre in menopausa, conseguentemente alle suddette alterazioni, il rischio aumenta fino a sovrapporsi a quello dell'uomo. Se la menopausa è precoce o chirurgica il rischio di patologia coronarica subisce un ulteriore incremento<sup>(126)</sup>.

### Terapia ormonale e rischio cardiovascolare

La terapia sostitutiva con estrogeni e/o progestinici (HRT) è stata a lungo utilizzata in tutto il mondo per alleviare la sintomatologia menopausale e per la prevenzione dell'osteoporosi<sup>(127)</sup>. Dal punto di vista fisiopatologico è noto che gli estrogeni riducono il livello ematico di colesterolo LDL e di lipoproteina (a), aumentando invece i livelli di colesterolo HDL e migliorando la sensibilità all'insulina<sup>(127)</sup>. D'altro canto aumentano i livelli ematici di proteina C reattiva, producono un effetto pro-coagulante, e attivano le metalloproteinasi tissutali. Questi effetti potrebbero indurre instabilità della placca ateromatosa e occlusione arteriosa, alla base della patologia ischemica coronarica<sup>(127)</sup> (*Figura 20*).

Effetti differenti sono stati ottenuti utilizzando vie di somministrazione non parenterali, soprattutto per via transdermica. Infatti l'estradiolo transdermico ha un minor impatto sui lipidi e sulla proteina C reattiva<sup>(128)</sup>. Studi osservazionali effettuati quasi totalmente con terapia orale avevano inizialmente suggerito effetti protettivi della terapia ormonale sostitutiva sul rischio di patologia cardiovascolare<sup>(129)</sup>. Tuttavia ampi *trial* randomizzati controllati (oltre 27.000 pazienti in totale) di somministrazione di terapia sostitutiva orale, non hanno evidenziato (HERS) benefici cardiovascolari<sup>(130)</sup> o al contrario hanno dimostrato un incremento del rischio cardiovascolare (WHI, WISDOM)<sup>(131,132)</sup>. Tuttavia una rianalisi per sottogruppi dello studio WHI suggeriva che la somministrazione precoce

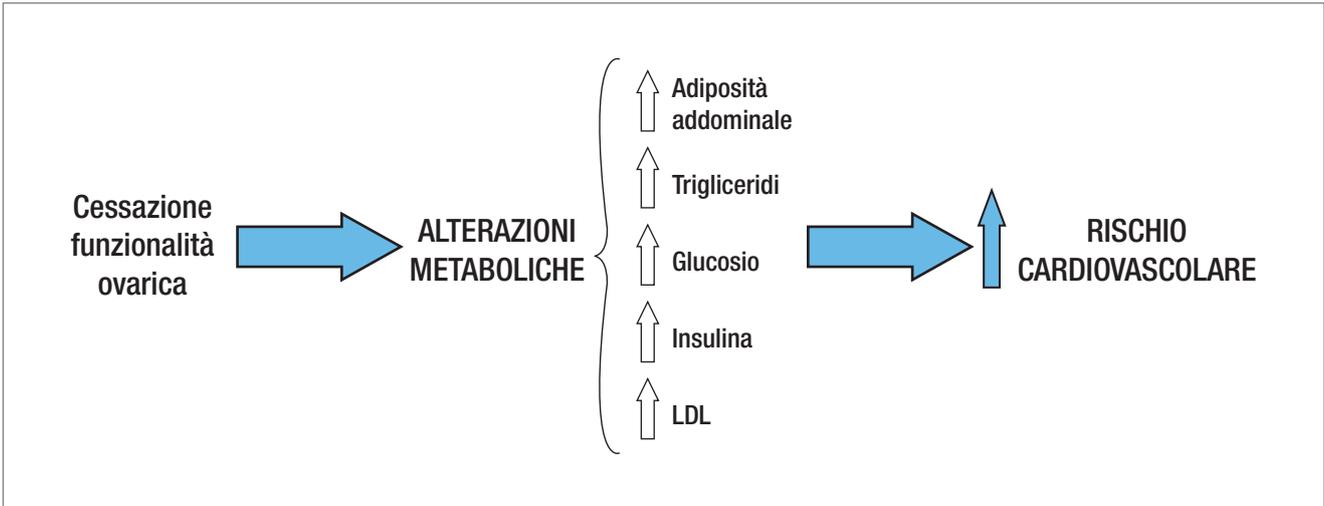


Figura 19. Menopausa e rischio cardiovascolare.

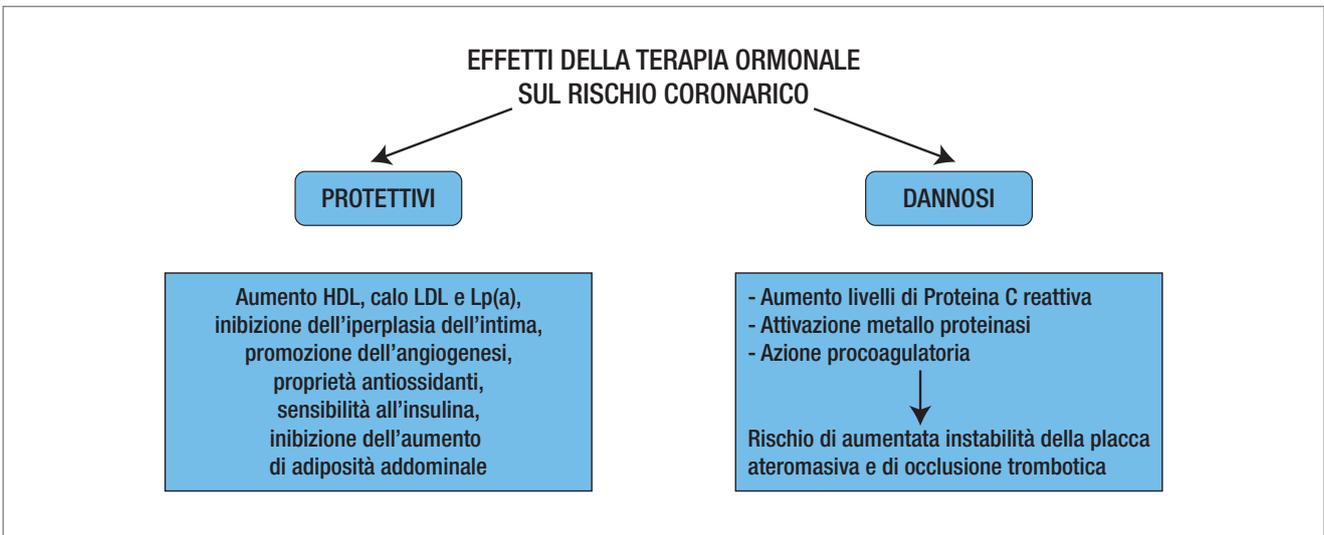
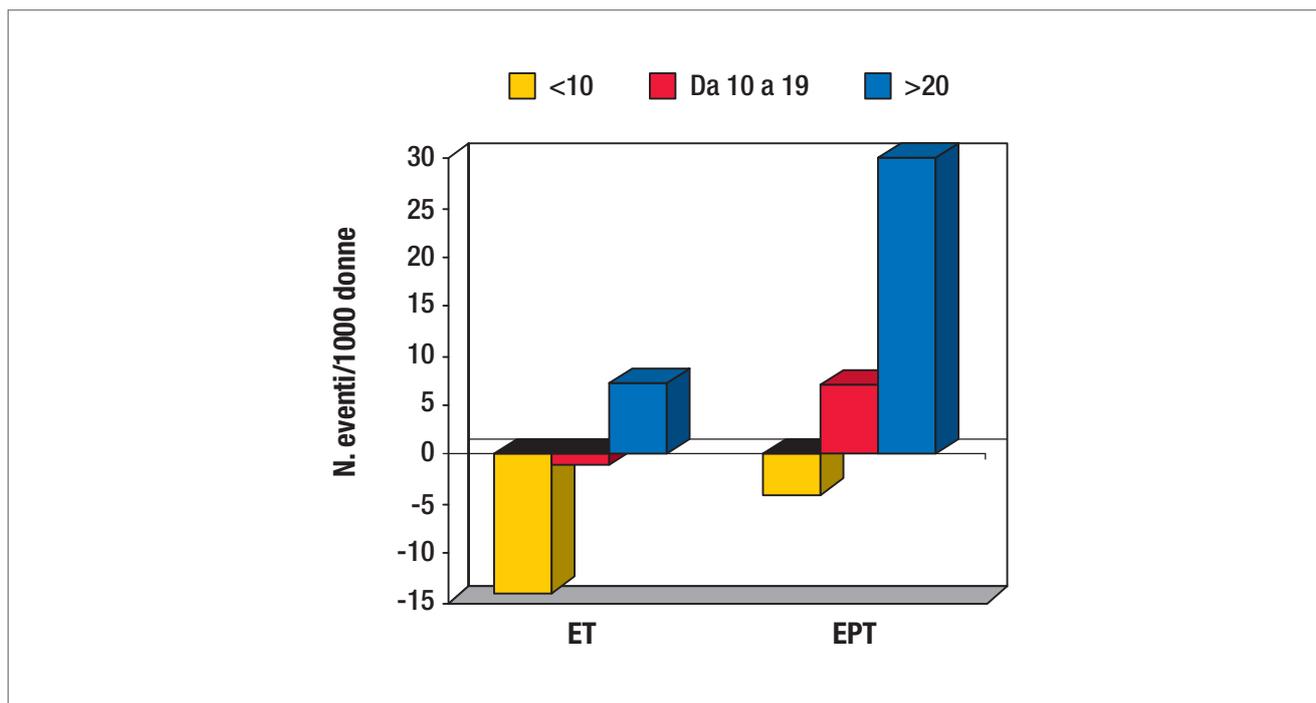


Figura 20. Effetti della terapia ormonale sul rischio coronarico.

del trattamento (entro i primi 10 anni dall'epoca di entrata in menopausa) fosse associata ad una riduzione del rischio di patologia cardiovascolare (Figura 21)<sup>(133)</sup>. Gli Autori specificano che questa tendenza non soddisfaceva però i criteri della significatività statistica e non si applicava al rischio di ictus, che risultava elevato per qualsiasi *timing* di somministrazione rispetto all'inizio della menopausa, suggerendo di considerare i risultati della rianalisi solo per una eventuale HRT a breve termine per il trattamento dei sintomi menopausali. L'ipotesi di beneficio generata da questa rianalisi dello studio WHI è attualmente oggetto della verifica di un *trial* che ha da poco terminato l'arruolamento e di cui attendiamo i risultati<sup>(134)</sup> e non può ancora essere raccomandata.

Da queste informazioni si deduce che mentre il potenziale effetto dannoso della terapia ormonale sostitutiva sul rischio di patologia cardiovascolare è certo e massimo nel corso del primo anno di somministrazione, il potenziale effetto protettivo di una somministrazione precoce è ancora dubbio (Figura 21). La possibilità di una corretta indicazione alla somministrazione viene ristretta dall'*American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice* (2008) al sollievo dei sintomi vasomotori della menopausa precoce, in donne in buona salute cardiovascolare ed a basso rischio di eventi cardiaci avversi alla dose efficace più bassa possibile, per la minor durata di tempo possibile e con una rivalutazione continua di indicazione su base periodica<sup>(135)</sup>.



**Figura 21.** Dati dello studio WHI: eventi coronarici osservati in donne in terapia estrogenica o estroprogestinica vs placebo stratificati per epoca di inizio del trattamento rispetto all'avvento della menopausa.

ET: Estrogeni; EPT: Estroprogestinici.

## L'ALIMENTAZIONE NELLA PREVENZIONE DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA

### Messaggi Chiave

- Per una corretta «nutritherapia» consigliare una dieta ricca di frutta e vegetali, cereali integrali, cibi ricchi di fibre e pesce almeno due volte a settimana. Limitare l'apporto di grassi saturi al 10%, meglio 7%, dell'apporto calorico (acidi grassi trans <1% dell'apporto calorico), l'apporto di colesterolo a 300 mg/die, il consumo di alcool a non più di 1 bevanda/die, e l'apporto di sodio a 2,3 g/die.
- Finalizzare l'alimentazione della donna, specie se in menopausa, non solo al controllo della colesterolemia, ma anche alla prevenzione dell'osteoporosi, scegliendo alimenti a ridotto contenuto lipidico e, nel contempo, a sufficiente tenore di calcio, e con appropriato apporto alimentare di vitamina D accompagnato da un'adeguata esposizione al sole in grado di stimolarne la sintesi a livello cutaneo.
- Incentivare una regolare attività fisica di tipo aerobico, ma anche di rinforzo muscolare, per migliorare il controllo sul metabolismo lipidico e sulla massa ossea.

Il rapporto fra alimenti e malattie cardiovascolari è noto da tempo ed è dimostrato che diete troppo ricche in calorie e grassi (soprattutto saturi/animali) possono causare alterazioni metaboliche (quali ipercolesterolemia, insulino-resistenza, iperglicemia, obesità) responsabili di un aumento della probabilità di insorgenza di malattia aterosclerotica cardio- e cerebrovascolare<sup>(136)</sup>.

Razionalizzare la frequenza di assunzione degli alimenti, moderare le quantità, migliorare le modalità di consumo, sono i cardini sui quali va costruito l'intervento nutrizionale.

Le raccomandazioni delle Linee Guida di prevenzione cardiovascolare nella donna elaborate dall'*ACC/AHA Association*<sup>(14)</sup>, raccomandano una dieta ricca di frutta e vegetali, cereali integrali, e cibi ricchi di fibre. Consigliano inoltre di consumare pesce a basso contenuto in mercurio, almeno due volte a settimana; limitare l'apporto di grassi saturi al 10%, meglio 7%, dell'apporto calorico (acidi grassi «trans» <1% dell'apporto calorico), limitare l'apporto di colesterolo a 300 mg/die, il consumo di alcool a non più di 1 bevanda/die e l'apporto di sodio a 2,3 g/die.

Nelle donne ipercolesterolemiche in peri- postmenopausa, la consigliata riduzione di apporto li-

lipidico dietetico deve tuttavia considerare anche il minimo necessario apporto nutritivo quotidiano di calcio, considerando che il latte e i suoi derivati (yogurt e formaggi) rappresentano congiuntamente la fonte principale di calcio e di lipidi<sup>(90,136)</sup>. Il fabbisogno giornaliero di calcio è la quantità media necessaria per mantenere in equilibrio il bilancio calcico, per evitare, cioè, un'anormale risposta secretoria da parte delle paratiroidi con aumento del turnover osseo e della perdita ossea. Infatti, se il 99% del *pool* corporeo del calcio è localizzato nel tessuto osseo, è il calcio extraosseo (<1%) a svolgere le funzioni più importanti nel metabolismo muscolare e cardiaco: per questo, se l'apporto alimentare è insufficiente, la massa minerale contribuisce a ristabilire il *pool* extraosseo. Il fabbisogno di calcio varia in relazione alle epoche fisiologiche della vita, e passa dagli 800-1.000 mg/die della donna in età fertile ai 1.200-1.500 mg/die della donna in menopausa (Livelli di Assunzione Giornaliera Raccomandati di Nutrienti per la popolazione italiana, LARN). Tuttavia, alcuni studi epidemiologici, anche italiani, hanno evidenziato una bassa assunzione giornaliera di calcio nella dieta. È quindi utile stimolare un incremento del suo apporto, specie nelle donne in menopausa, durante la quale si osserva un netto aumento del rischio osteoporotico: i dati italiani dello studio ESOPPO (*Epidemiological Study on the Prevalence of Osteoporosis*) evidenziano che, sopra i 60 anni, una donna su tre ne è affetta<sup>(137)</sup>. Tuttavia la prevenzione alimentare dell'osteoporosi deve considerare non solo l'apporto di calcio, ma anche la riduzione di apporto delle proteine animali e l'aumento della quantità di alimenti basici in grado di fornire sistemi tampone. È noto che un alto consumo di alimenti alcalinizzanti (cereali integrali, legumi e, soprattutto, frutta e verdura) e l'apporto di potassio, presente nelle diete ricche di frutta e verdura, migliorano il metabolismo osseo, la sua formazione e l'integrità scheletrica<sup>(138-140)</sup>. Invece una dieta ricca di proteine, in particolare di proteine animali (presenti nelle carni, ma anche nei formaggi), essendo fortemente acidificante, favorisce la mobilizzazione del calcio osseo (e, quindi, il riassorbimento osseo), che viene utilizzato come tampone nel controllo omeostatico dell'acidità del sangue. Una delle funzioni del calcio è infatti quella di neutralizzare l'eccesso di acidità e l'osso costituisce una riserva di basi facilmente

mobilizzabili, sotto forma di sali alcalini di calcio, in grado di bilanciare gli acidi endogeni generati da precursori animali e di preservare le concentrazioni plasmatiche di bicarbonato prevenendo così l'acidosi metabolica. Quindi, se da un lato le proteine favoriscono l'assorbimento intestinale di calcio, dall'altro ne aumentano la mobilizzazione con possibile successiva deposizione a livello tissutale. Da qui il paradosso: un eccesso di calcio introdotto con una dieta ricca di formaggi, vettrice anche di proteine animali, può avere come effetto finale eccesso di perdita di calcio dalle ossa, deposizione extraossea di calcio, ipercalciuria e bilancio negativo del calcio, oltre ad un eccesso di apporto lipidico.

È auspicabile, pertanto, adottare un'alimentazione con un adeguato contenuto in calcio, ma, nel contempo, basata sugli alimenti tipici della «Dieta mediterranea». In tale ottica, sulla base delle «Tabelle di composizione degli alimenti» dell'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, può essere effettuata una categorizzazione integrata degli alimenti di tipo «mediterraneo» in funzione del contenuto in grassi saturi e in calcio.

Del resto, un buon contenuto in calcio può trovarsi anche in alimenti a contenuto lipidico non elevato, quali il latte scremato o parzialmente scremato e gli yogurt magri, nei formaggi meno grassi (fiocchi, ricotta di mucca e di pecora), in alcuni pesci e molluschi (alici, calamari, polpo, sugarello, cozze, mormora) e in alcune verdure e ortaggi (rughetta, agretti, radicchio verde, broccoletti, indivia), tutti alimenti il cui calcio è ben assorbibile in quanto a basso contenuto in ossalati e fitati (al contrario di cereali, legumi e altre verdure) (*Tabella 11*).

Un importante apporto di calcio può inoltre provenire dalle acque contenenti almeno 150-200 mg di calcio/litro, dato a norma di legge riportato sull'etichetta delle acque imbottigliate. È quindi possibile orientare le scelte alimentari verso prodotti con un limitato contenuto lipidico ma in grado di fornire un adeguato apporto di calcio, tanto più nelle donne in post-menopausa, soprattutto se anziane, in cui si verifica un ridotto assorbimento intestinale di calcio per l'ipocloridria gastrica e la ridotta sensibilità della mucosa intestinale alla vitamina D.

L'assorbimento del calcio avviene infatti in minima parte per diffusione passiva (8-23%), proporzionale all'introito alimentare di calcio, e soprattutto in

Alimenti	Contenuto per 100 g di alimento	
	mg di calcio	g di grassi
<b>Cereali:</b>		
- panini al latte	130	8,7
- crusca di frumento*	110	5,5
- pane di segale	80	1,7
- cornflakes °	74	0,8
<b>Legumi:</b>		
- ceci *	142	6,3
- fagioli °	135	2
- fave *	90	3
<b>Pesci:</b>		
- alici	148	2,6
- calamari	144	1,7
- polpo	144	1
- sugarello	125	3
- gamberi °	110	0,6
- cozze	88	2,7
- marmora	69	1,9
<b>Latte e yogurt:</b>		
- latte di capra	141	4,8
- latte di mucca scremato	125	0,2
- yogurt	125	3,8
- latte di mucca intero	119	3,6
<b>Formaggi:</b>		
- ricotta di mucca	295	10,9
- ricotta di pecora	166	11,5
<b>Verdure ed ortaggi:</b>		
- rughetta	309	0,3
- foglie di rapa °	169	0,1
- cicoria °	150	0,1
- agretti	131	0,2
- bieta °	130	0,2
- radicchio verde	115	0,5
- broccoletti	97	0,3
- cardi °	96	0,1
- indivia	93	0,3

\* alto contenuto in acido fitico; ° alto contenuto in ossalato di calcio.  
(Un alto contenuto di acido fitico o di ossalato di calcio riduce l'assorbimento del calcio).

**Tabella 11.** Alimenti con un buon contenuto in calcio e ridotto in grassi.

modo vitamina D-dipendente. Al pari del calcio, il fabbisogno giornaliero di vitamina D aumenta in menopausa e nella terza età, passando da 500 a 1000 unità/die. Essa è sintetizzata dalla cute in seguito all'esposizione alla luce solare (le radiazioni ultraviolette convertono il 7-deidrocolesterolo in

colecalfiferolo) e la sua produzione aumenta quindi in estate e nei soggetti che trascorrono gran parte del loro tempo all'aria aperta. È sufficiente un'ora al giorno di esposizione alla luce solare nei mesi estivi (anche delle sole mani e del viso e non necessariamente di tutto il corpo) per garantire

una buona riserva di vitamina D anche per i mesi invernali (quando la luce solare è troppo attenuata per indurre una buona produzione cutanea della vitamina)<sup>(141)</sup>.

La vitamina D, inoltre, è presente anche in alcuni alimenti a basso contenuto lipidico (come i funghi, che ne contengono 150-300 unità per 100 g di alimento) e, soprattutto, in quelli a medio contenuto lipidico (10-15 g x 100 g di prodotto), come le uova (150-200 unità di vitamina per uovo) e alcuni pesci (quali le acciughe, le aringhe, il salmone, le sardine, alimenti il cui contenuto in vitamina varia dalle 250-300 unità per 100 g delle sardine alle 650 per 100 g del salmone). Interessante appare il dato che, mentre gli interventi con supplementazione di solo calcio o di sola vitamina D non sempre prevenivano fratture ossee, quelli condotti con supplementazione combinata di calcio e vitamina D ne abbiano dimostrato una riduzione significativa<sup>(142)</sup>. Notevole significato riveste la recente pubblicazione di una associazione tra ridotti livelli di vitamina D e maggior rischio di sviluppare ipertensione arteriosa (effetto mediato dal sistema renina-angiotensina), calcificazioni vascolari, ed infarto miocardico<sup>(143,144)</sup>. Ne consegue, quindi, che avere buoni livelli plasmatici di vitamina D, rappresenti un importante fattore di protezione coronarica, e che calcio e vitamina D siano nutrienti chiave per una corretta fisiologia del sistema muscoloscheletrico e cardiovascolare. Ad essi è importante associare una modica ma costante attività fisica (preferibilmente all'aria aperta), non solo di tipo aerobico (ad esempio, cammino a passo veloce, bicicletta, *cyclette*, bocce, golf) ma anche di potenziamento muscolare (esercizi con pesi) finalizzata all'aumento della densità ossea, ed alla riduzione del rischio di cadute e fratture<sup>(145)</sup>. È noto che i soggetti allenati, rispetto ai non allenati, oltre ad essere più magri, presentano valori di colesterolo e trigliceridi più bassi e di colesterolo-HDL e massa ossea più alti. Una dieta equilibrata, un'adeguata esposizione solare e una giusta attività fisica, costituiscono dunque una «multiterapia» efficace nel migliorare la prognosi in pazienti ipercolesterolemiche o con multipli fattori di rischio cardiovascolare (obesità, diabete, ipertensione arteriosa), ma anche in quelle con segni di osteopenia o di franca osteoporosi.

L'elaborazione di un messaggio coerente, che individui un approccio unitario ed integrato di «nu-

triterapia» consapevole delle multiple esigenze a cui la nutrizione deve assolvere, senza favorire la confusione di messaggi o di approcci contrapposti per esigenze diverse è l'unico possibile metodo per l'efficacia e la riuscita di interventi individuali di nutrizione o di campagne di intervento su popolazione.

### ASPETTI FISIOPATOLOGICI DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA NELLA DONNA: «GENDER BIAS» O VERE «GENDER DIFFERENCES»?

#### Messaggi Chiave

- La cardiopatia ischemica presenta delle peculiarità che sono tipiche del sesso femminile, o «*gender differences*»: l'insorgenza più tardiva della malattia e la ridotta efficacia dei meccanismi di pre-condizionamento ischemico determinano però anche una più elevata mortalità correlata all'evento acuto soprattutto in età giovanile e possono rappresentare «*gender bias*».
- Esistono sindromi coronariche praticamente sconosciute nel sesso maschile e sono quindi rilevate solo nelle donne. La dissecazione spontanea delle coronarie, delle carotidi e di altri vasi arteriosi rientrano in questa categoria. Devono essere riconosciute poiché il loro trattamento farmacologico non è quello utilizzato convenzionalmente.
- Se il numero totale di morti per coronaropatia è superiore nel sesso maschile, l'angina è invece più frequente in quello femminile.
- La presenza di dolore ricorrente, soprattutto se refrattario alla terapia antianginosa, anche in assenza di coronaropatia aterosclerotica, non è un fenomeno «benigno» nella donna. Se presente, è infatti associato ad un rischio doppio di infarto miocardico ed ictus.

### GENDER BIAS VERSUS GENDER DIFFERENCES

Nel 1998 l'OMS ha pubblicato una «sfida di genere» per le nazioni e le organizzazioni internazionali, con un invito alla migliore valutazione dei fattori di rischio che coinvolgono la salute delle donne, allo sviluppo di strategie preventive per ridurre

l'impatto delle malattie che affliggono maggiormente le donne e ad uno sforzo maggiore per comprendere perché gli uomini muoiono prima delle donne.

Con il concetto di «genere» ci si riferisce ad una complessa interrelazione e integrazione tra il sesso, inteso come differenza biologica e funzionale dell'organismo, ed il comportamento psicologico e culturale dell'individuo che deriva dalla formazione etnica, educativa, sociale e religiosa.

Mentre sono stati ampiamente studiati gli effetti che sesso, invecchiamento e comportamento culturale hanno sulla salute dell'uomo e della donna, manca, a tutt'oggi, un'analoga attenzione sull'impatto che le differenze di genere hanno sulla fisiopatologia e, quindi, sul trattamento delle più comuni malattie sociali tra cui, ad esempio, malattie cardiovascolari, osteoporosi, diabete, malattie respiratorie, disordini neurodegenerativi, disturbi d'ansia e dell'umore, malattie reumatiche e delle articolazioni, e alcuni tumori.

La *Medicina di Genere* non studia pertanto la «salute delle donne», bensì l'impatto che il genere ha sulla fisiologia umana, sulla fisiopatologia e sulle manifestazioni cliniche delle malattie nei due sessi.

### **PECULIARITÀ DELLA PLACCA ATEROSCLEROTICA E DEI QUADRI CLINICI DI CARDIOPATIA ISCHEMICA NELLA DONNA**

La cardiopatia ischemica (CI) mostra diverse peculiarità tipiche nel genere femminile: tra queste, la formazione più tardiva di placche coronariche nella donna rispetto all'uomo, spesso in post-menopausa<sup>(146)</sup>. Per tale motivo la manifestazione clinica di CI è posticipata nelle donne, rispetto agli uomini. Si è calcolato, da dati provenienti dalla coorte di Framingham<sup>(147)</sup>, che tra i due sessi esiste uno scarto di 10-20 anni riguardo al picco di incidenza di CI. Le caratteristiche anatomo-patologiche della manifestazione di coronaropatia nella donna anziana non si differenziano dalla presentazione nell'uomo: la placca coronarica presenta un ricco «core» lipidico, «rimodella» il vaso arterioso, e si può complicare per rottura del cappuccio fibroso, provocando la sindrome clinica dell'infarto miocardico acuto (o della morte cardiaca improvvisa). La presentazione clinica della donna anziana è invece, più spesso che nell'uomo, caratterizzata dal-

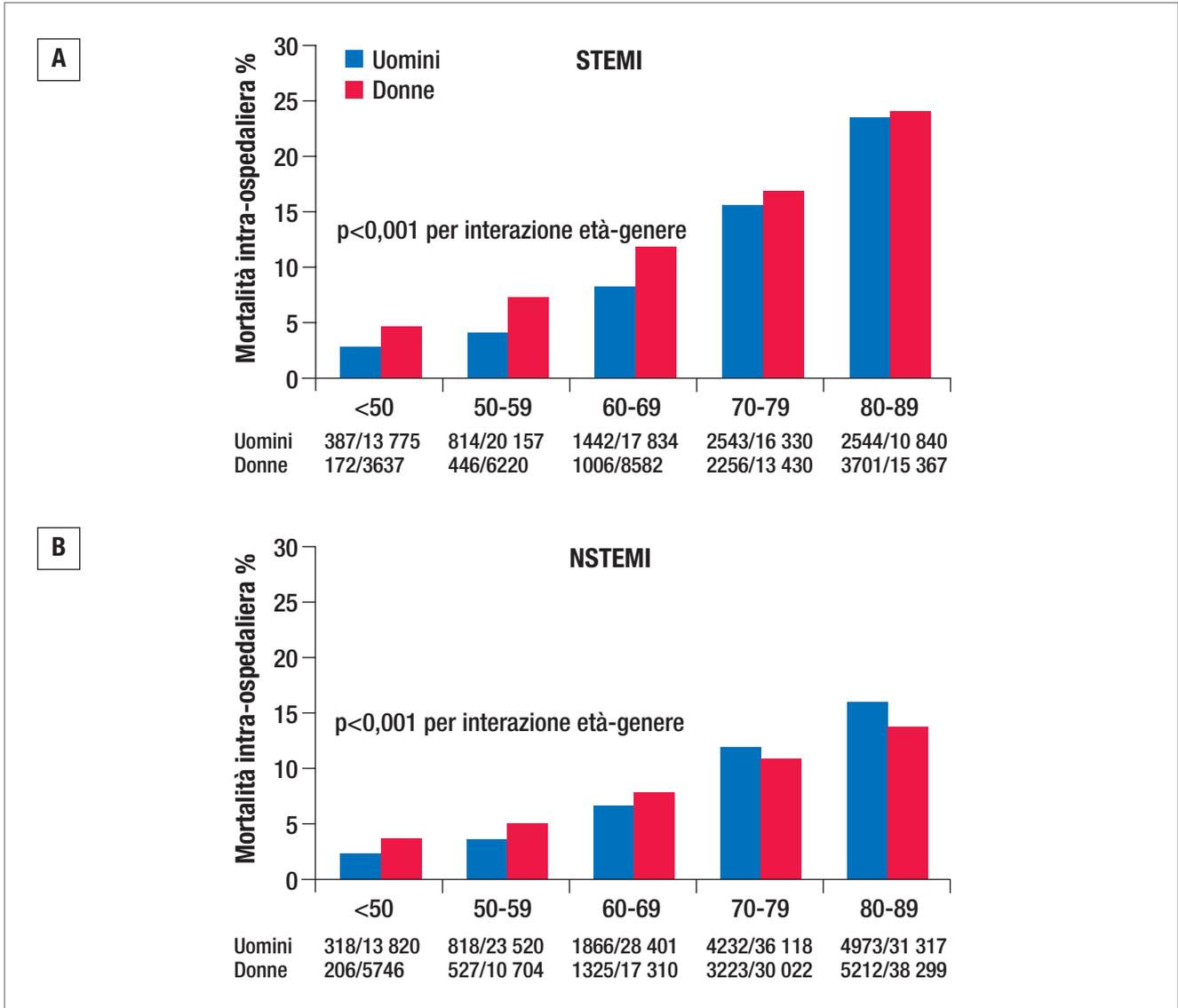
l'assenza del tipico dolore stenocardico, e dalla presenza di dispnea come equivalente ischemico. L'età anziana, dunque, sembra accomunare ambedue i sessi per la fisiopatologia ed epidemiologia della CI, con quadri clinici di poco differenti.

Diverse implicazioni diagnostiche e prognostiche sono invece quelle relative alla comparsa di infarto miocardico acuto in età giovanile (tipicamente, durante la vita fertile): esso è associato ad una mortalità circa doppia nelle femmine rispetto ai maschi, a parità di altri fattori di rischio<sup>(148)</sup> (*Figura 22*).

Alcuni Autori ipotizzano che una ridotta efficacia del fenomeno del pre-condizionamento ischemico possa spiegare questa differenza, essendo le donne in giovane età meno inclini a sviluppare ripetuti eventi ischemici miocardici, capaci di attivare la protezione offerta dal pre-condizionamento. Più ancora appare cruciale la differenza fisiopatologica di genesi della sindrome coronarica acuta e dell'instabilizzazione di placca nei due sessi: la rottura profonda di placca per riduzione di spessore del cappuccio fibroso è prevalente nel sesso maschile e nella donna anziana, mentre l'erosione degli strati superficiali di placca con trombosi coronarica, è più frequente nella donna più giovane e si può verificare anche in assenza di placca, a causa del fenomeno della disfunzione endoteliale. La disfunzione dell'endotelio, con inibizione delle sue proprietà antiaggreganti ed anticoagulanti, è in grado di promuovere l'aggregazione delle piastrine, possibile *primum movens* della formazione del trombo occludente (*Figura 23*)<sup>(149)</sup>.

### **DISSEZIONE CORONARICA E «APICAL BALLOONING»: DUE EVENTI ESTREMI «GENDER-RELATED»**

Una diversa patologia del vaso arterioso che può condurre ad una presentazione di infarto miocardico acuto o ictus (nel caso siano colpite le carotidi) tipica del sesso femminile, è rappresentata dalla dissezione spontanea dell'arteria. Questa è probabilmente associata all'effetto sulla parete vasale degli ormoni sessuali femminili o di patologie congenite del connettivo. Gravata da elevata mortalità nel sesso femminile, questa condizione è, tra l'altro, meno aggredibile dal punto di vista farmacologico, essendo resistente alla trombolisi, e richiedendo specificamente un intervento endovascolare di impianto di *stent*.



**Figura 22.** Effetto di genere e mortalità intra-ospedaliera per infarto miocardico acuto con tratto ST sopraslivellato (A) e con tratto ST non sopraslivellato (B).

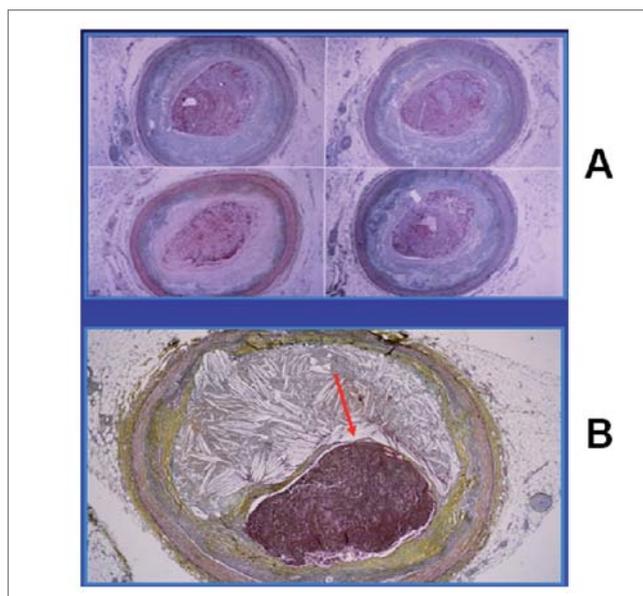
Si osserva come nelle decadi relative ai pazienti più giovani, la mortalità per infarto miocardico con ST sopraslivellato nel sesso femminile rappresenti circa il doppio, mentre quella con infarto con ST non sopraslivellato sia di poco superiore, rispetto a quanto osservato nel sesso maschile. Questo «gradiente» di mortalità si dissipa (e si inverte addirittura nei pazienti con infarto con tratto ST non sopraslivellato >70 anni) man mano che l'età aumenta, ma rimane comunque «consistente» fino all'età della menopausa (media: 53 anni), ed anche dopo.

(Mod. da: Modena MG, *G Ital Cardiol* 2006)<sup>(148)</sup>

Un'altra condizione clinico-patologica molto più frequente nella donna è rappresentata dalla Sindrome Tako-Tsubo o «apical ballooning». Non è noto se tale condizione, che fa assumere al ventricolo sinistro in sistole una morfologia a vaso panciuto, sia classificabile come una semplice ischemia o, piuttosto, come una vera e propria cardiomiopatia<sup>(150)</sup> (Figura 24).

Altri elementi peculiari sono: la guarigione con «re-

stitutio ad integrum» in un'alta percentuale di casi e la causa scatenante che si identifica spesso in un'importante connotazione emotiva, tipico il lutto familiare, sebbene siano stati segnalati casi anche in relazione a stati di malattia, spaventi e dolori improvvisi. Sembra che la genesi dell'apical ballooning sia rappresentato da un abnorme spill-over di catecolamine dell'asse ortosimpatico-adrenalina. L'importanza di quest'ultima patologia sta nel fatto



**Figura 23.** Nel pannello superiore (A) sono evidenti alcune placche praticamente prive di materiale lipidico, concentriche. L'occlusione del vaso, in questo caso, si postula come dovuta a malfunzionamento dell'endotelio che ricopre la placca. Nella porzione sottostante della figura (B) si osserva una tipica placca lipidica con una ricca componente lipidica ed un cappuccio fibroso molto assottigliato (freccia). In questo caso si postula una «rottura» della placca e una conseguente formazione di trombo.

(Per cortesia della Prof. Arbustini, Policlinico S. Matteo di Pavia)<sup>(149)</sup>



**Figura 24.** Ventriculografia con mezzo di contrasto, proiezione obliqua destra. Si osserva un profilo ventricolare a vaso, con le porzioni basali normo- o ipercontrattili (nell'intento, probabile, di compensare) e le porzioni apicali acinetiche. È il quadro tipico della sindrome definita «apical ballooning».

che la classica cardiopatia da «crepacuore» esiste davvero, ed è peculiare del sesso femminile.

### LA DISFUNZIONE ENDOTELIALE NEL GENERE FEMMINILE

Esiste un legame speciale tra disfunzione endoteliale e genere femminile ed il «link» fisiopatologico è rappresentato, ancora una volta, dalla menopausa. Al cessare della funzione ovarica viene meno la concentrazione plasmatica di 17-beta estradiolo, estrogeno naturale, con azione protettiva sull'endotelio. La donna in post-menopausa può presentare, dunque, disfunzione endoteliale pur senza avere, ancora, una evidente malattia aterosclerotica. Seguendo tali pazienti con *follow-up* seriati, si possono valutare gli effetti nel tempo della disfunzione endoteliale su vasi peraltro normali. È stato messo in evidenza, con questo approccio, che alcune vere e proprie malattie cardiovascolari, come l'ipertensione ed il diabete mellito di tipo 2, sono in realtà precedute da disfunzione endoteliale<sup>(101,151)</sup>, e che queste due patologie, avendo una base fisiopatologica comune, tendono a «clusterizzare», cioè a presentarsi frequentemente insieme nello stesso paziente, anche se non necessariamente nello stesso momento<sup>(152)</sup>.

Dati ottenuti in coorti di donne in post-menopausa hanno dimostrato come la conoscenza del valore della FMD (*Flow-mediated dilation*, dilatazione mediata dal flusso di sangue in una arteria di conduttanza - generalmente l'arteria brachiale) fornisca al clinico un dato importante dal punto di vista prognostico, con un valore aggiunto rispetto all'analisi dei soli fattori di rischio convenzionali.

### L'ISCHEMIA MIOCARDICA IN ASSENZA DI MALATTIA ATEROSCLEROTICA

È descritta l'esistenza di una vera ischemia miocardica (con e senza angina), senza una malattia aterosclerotica significativa dei vasi epicardici: questa forma di malattia è caratteristicamente più prevalente nella donna e quindi è un tipico aspetto patologico di «genere». La disfunzione vascolare causata di questa angina senza aterosclerosi coronarica, può essere localizzata in due sedi anatomiche: le coronarie epicardiche ed il microcircolo.

La prima di queste entità è associata a spasmo delle arterie epicardiche, ed è inquadrabile in una «disfunzione macrovascolare». È noto, infatti, che il tono delle arterie coronariche di conduttanza è controllato, nella donna, dagli estrogeni che interferiscono, a loro volta, con la funzione endoteliale. Uno studio di Autori giapponesi dimostra come gli episodi di angina vasospastica si verificano prevalentemente durante le prime ore del mattino, quando la funzione endoteliale sembra particolarmente depressa e non durante il resto della giornata, quando, al contrario, la funzione dell'endotelio è migliore<sup>(153)</sup>. Viene segnalata una correlazione particolarmente stretta tra i flussi ormonali fisiologici e le modificazioni della funzione endoteliale. Da qui la teoria dei 2 *step*: nell'età giovanile la donna sarebbe affetta più frequentemente da angina di natura funzionale (cosiddetta «vasospastica»), mentre nell'età più avanzata la forma prevalente sarebbe quella legata alla presenza di placche aterosclerotiche «tradizionali».

L'angina correlata a malattia del microcircolo è nota da diverso tempo come Sindrome X cardiaca, ed è caratterizzata da dolore da sforzo, modificazioni del segmento ST-T associate, ed assenza di stenosi critiche coronariche alla angiografia.

Oltre a questa forma, che rappresenta una ben definita entità, esistono altre forme di angina, spesso «atipiche», che affliggono precipuamente la popolazione femminile, soprattutto quando coesistono ipertensione o diabete mellito di tipo 2. Le donne con angina microvascolare sono, da sempre, considerate a basso rischio di eventi cardiovascolari. Dati provenienti dal grande studio americano conosciuto come WISE (*Women's Ischemia Syndrome Evaluation*), hanno dimostrato che la persistenza dei dolori anginosi, anche in assenza di coronaropatia significativa, non è una condizione del tutto benigna<sup>(154)</sup>. La terapia empirica di questa sindrome si è spesso dimostrata fallimentare.

Una nuova prospettiva terapeutica si sta delineando con l'avvento della Ranolazina, la cui azione antianginosa è attribuibile alla parziale inibizione dell'ossidazione degli acidi grassi, ossia a un'azione anti-ischemica di tipo metabolico, non correlata ad effetti emodinamici. Testata in due *trial* americani sull'angina cronica (CARISA e MARISA, entrambi con ampia presenza di donne) non ha ancora avuto l'approvazione delle nostre autorità regolatorie<sup>(155,156)</sup>.

## QUADRI CLINICI E DIAGNOSTICA NON INVASIVA

### QUADRI CLINICI

#### Messaggi Chiave

- Minor frequenza di malattia coronarica ostruttiva e migliore funzione sistolica, ma più frequente ischemia e maggiore mortalità a breve termine distinguono la malattia cardiaca femminile: una più estesa malattia dei piccoli vasi e il minor ricorso al trattamento hanno un ruolo in questo paradosso.
- La malattia coronarica non ostruttiva nel corso di sindrome coronarica acuta conferisce alla donna mortalità e frequenza di eventi minore che nei pazienti con malattia coronarica ostruttiva.
- Al contrario la malattia coronarica non ostruttiva in donne con diagnosi di angina non è benigna, associandosi a rischio di eventi fino a 8 volte superiore a quello delle donne della popolazione generale.
- L'infarto STEMI è meno frequente nella donna che nell'uomo, ma associato a maggiore mortalità a breve termine, rischio di *shock* e scompenso, e a frequenza doppia di complicanze meccaniche.
- La trombolisi è associata nella donna ad un maggior rischio emorragico, e l'angioplastica primaria, pur essendo meno frequentemente eseguita, le fornisce un beneficio pari all'uomo, pur se con un maggiore rischio di complicanze procedurali. Queste possono essere ridotte considerando la superficie corporea, e titolando i farmaci secondo peso e funzione renale.
- Le sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMACS), e tra queste l'angina instabile, sono più frequenti nella donna, mentre la frequenza di ischemia silente è simile nei due sessi.
- Quando indicato nell'ambito di una NSTEMACS, il ricorso a procedure diagnostiche ed interventistiche coronariche è meno frequente nelle donne con maggior profilo di rischio, che più ne beneficerebbero.
- Le prescrizioni farmacologiche indicate (aspirina, beta-bloccanti, statine) sono meno frequenti nelle donne che pur ne ricevono gli stessi benefici e non più frequenti effetti avversi rispetto agli uomini.
- L'utilizzo degli inibitori glicoproteici, per sindromi coronariche ad elevato rischio o movimento di troponina risulta altrettanto utile nella donna, ma può dimostrarsi persino dannoso, quando il suo profilo di rischio sia basso.
- La donna con angina cronica stabile, più anziana e con più breve storia di sintomi, meno probabilmente riceve corretti *screening* di prevenzione secondaria ed iter diagnostico-terapeutico, pur beneficiandone in modo simile all'uomo, che ha simile frequenza di questo tipo di presentazione clinica.

Come già accennato le donne hanno una più bassa frequenza di malattia coronarica ostruttiva e migliore funzione sistolica, che tuttavia sono associate ad una maggiore frequenza di ischemia miocardica e mortalità a breve termine rispetto agli uomini. Questo paradosso è solo parzialmente spiegato da un minor ricorso alle terapie considerate ottimali secondo Linee Guida.

Un'altra possibile spiegazione risiede nel fatto che le attuali terapie sono più mirate al trattamento della coronaropatia ostruttiva che alla disfunzione microvascolare ed endoteliale e alla aumentata reattività coronarica, le quali appaiono come il dato fisiopatologico caratteristico della malattia ischemica coronarica della donna, e che nel lungo termine può essere associato a maggiore probabilità di scompenso e disfunzione sistolica<sup>(157)</sup>. Tuttavia altre particolari suscettibilità a diverse complicanze e patologie associate sono presenti nella donna: saranno elencate di seguito per gruppo nosologico.

### **STEMI**

Nello studio GUSTO IIB, l'incidenza di infarto con ST sopraslivellato (STEMI) appare inferiore nelle donne, che si presentano più frequentemente con sintomi atipici (dispnea, dolore non toracico lieve in epigastrio, mandibola, braccia, regione interscapolare, nausea).

La mortalità per infarto STEMI appare più alta nelle donne che negli uomini anche dopo correzione per comorbidità ed età, sebbene non in modo coerente in tutti gli studi: in modo simile al più numeroso GUSTO IIB, anche lo studio TAMI (fibrinolisi) mostra simili frequenze di mortalità e solo un lieve eccesso di rischio di reinfarto nella donna rispetto all'uomo.

L'uso dell'angioplastica primaria ha ridotto il precedente eccesso di mortalità femminile legato al maggior rischio di emorragia intracranica in seguito a terapia fibrinolitica, la quale appare peraltro ugualmente efficace nei due sessi, nel ripristinare la pervietà del vaso.

La revisione di *trial* e registri ha mostrato che le donne sono soggette ad una più elevata mortalità intraospedaliera in gran parte legata al maggior numero di complicanze meccaniche post-infartuali, doppio nelle donne rispetto all'uomo: tra queste insufficienza mitralica acuta e scompenso cardiaco, difetto del setto interventricola-

re, rottura di muscolo papillare e rottura di cuore.

Differenti lavori non concordemente indicano una frequenza di *shock* ed una mortalità per *shock* entrambe maggiori nella donna rispetto all'uomo. Pur ricevendone un simile beneficio, le donne hanno una minore probabilità di essere riferite ad una rivascolarizzazione urgente, e quando lo sono, hanno una maggiore probabilità di complicanze procedurali specie emorragiche, soprattutto quando l'impiego di *device* (contropulsatore) e farmaci non considera un utilizzo normalizzato per il peso e la superficie corporea delle donne, spesso ridotti rispetto all'uomo.

### ***Sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento persistente del tratto ST ed angina***

L'incidenza di sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento persistente del tratto ST (NSTEACS) è superiore nelle donne, che mostrano anche una maggiore frequenza di NSTEACS senza movimento enzimatico rispetto agli uomini. Inoltre, a fronte di una simile incidenza di ischemia silente nella donna e nell'uomo mostrata dallo studio ACIP, dati dello studio CRUSADE mostrano come la frequenza di malattia coronarica non ostruttiva in donne che si presentano con infarto senza sopraslivellamento persistente del tratto ST sia doppia nella donna rispetto all'uomo, ed associata ad una più bassa incidenza di morte ed eventi intraospedalieri rispetto a pazienti con malattia coronarica ostruttiva<sup>(158)</sup>. In tale studio il ricorso a procedure diagnostiche e terapeutiche invasive è paradossalmente meno frequente nei pazienti con elevata probabilità di malattia coronarica e che più ne beneficerebbero<sup>(159)</sup>. Il dato di una minor frequenza di malattia coronarica ostruttiva nelle donne con angina o ischemia inducibile è risultato al contrario associato a peggior prognosi nello studio WISE: questo ha mostrato che donne con segni e sintomi di ischemia, senza malattia coronarica ostruttiva alla coronarografia sono a rischio elevato di eventi cardiovascolari rispetto a donne asintomatiche di registri di comunità.

In dettaglio, in tre gruppi di donne sintomatiche con stenosi coronariche non ostruttive (<50%) o con coronarie normali o in donne asintomatiche,

quando fossero presenti più di 4 fattori rischio cardiovascolari, si registrava una percentuale di eventi a 5 anni, annualizzata, rispettivamente del 16%, 7,9% e 2,4%<sup>(160)</sup>.

Il dato congiunto, confermato anche dallo studio COURAGE, di una minore probabilità delle donne rispetto agli uomini di ricevere prescrizioni farmacologiche tipiche del trattamento dell'ischemia coronarica (aspirina, beta-bloccante, statina), pur in presenza di un simile beneficio e simile frequenza di eventi avversi farmacologici nei due generi, completa la caratterizzazione dei motivi di peggior prognosi cardiovascolare nella donna rispetto all'uomo<sup>(160,161)</sup>.

Diversi studi sulle differenze di genere di funzione piastrinica hanno dimostrato un aumento di reattività piastrinica basale ed una minore inibizione piastrinica da aspirina nelle donne<sup>(162)</sup>. Tuttavia il beneficio dell'utilizzo di inibitori glicoproteici nelle donne è controverso: è documentato nelle donne ad alto rischio o con aumentati valori di enzimi miocardici, non è dimostrato invece, e può essere sostituito da un rischio di eventi avversi, in donne a basso rischio e senza movimento enzimatico.

Per quanto riguarda le caratteristiche femminili di una presentazione di angina cronica stabile, lo studio COURAGE<sup>(160)</sup> ha dimostrato che il beneficio della terapia medica è simile a quello degli uomini, così come ininfluente, al pari di quanto dimostrato negli uomini, appare l'effetto della rivascularizzazione con angioplastica sugli eventi a distanza. Inoltre è noto da ampie coorti di oltre 120.000 pazienti, che la prevalenza di questa patologia sia simile in donne ed uomini a parità di età, a differenza delle sindromi coronariche acute, più prevalenti negli uomini che nelle donne a parità di età<sup>(163,164)</sup>. Tuttavia su coorti consecutive di pazienti con angina cronica stabile le donne sono mediamente 10 anni più anziane degli uomini, hanno una storia di sintomi di angina in media più breve di un anno rispetto agli uomini (6 vs 7 anni), hanno meno probabilità di essere sottoposte ad un completo *assessment* dei fattori di rischio cardiovascolari, ricevere una tripla terapia di prevenzione secondaria con aspirina, beta-bloccanti e statine, essere riferite per l'esecuzione di un test ergometrico, coronarografia ed essere sottoposte a rivascularizzazione coronarica rispetto agli uomini<sup>(165)</sup>.

## IL TEST ERGOMETRICO NELLA DONNA

### Messaggi Chiave

- L'accuratezza diagnostica del test ergometrico (con o senza SPECT) è inferiore nel sesso femminile rispetto a quello maschile.
- La scarsa accuratezza di questi test è legata ad una bassa specificità ( $\approx 60\%$ ) e sensibilità ( $\approx 70\%$ ).
- Se il test ergometrico viene accompagnato da un esame ecocardiografico, si assiste ad un sostanziale incremento nella probabilità di riconoscere donne con coronaropatia significativa.

La malattia coronarica è la causa più comune di morte nel sesso femminile<sup>(166)</sup>. Per questo motivo, negli ultimi 20 anni numerosi studi hanno valutato l'accuratezza diagnostica dei test comunemente utilizzati nella pratica clinica nella diagnosi della coronaropatia nelle donne. In particolare è stato analizzato il livello di predittività di test non invasivi come il test ergometrico, l'ecocardiografia da stress e la determinazione dello *score* del calcio coronarico<sup>(167,168)</sup>. Per il suo basso costo e la relativa semplicità di esecuzione, il test ergometrico rappresenta il più comune test per la diagnosi di malattia coronarica<sup>(169)</sup>.

### Interpretazione del test ergometrico

Per anni è stato attribuito valore diagnostico e prognostico solo ad alcuni parametri registrati durante l'esercizio come l'entità del sopraslivellamento o del sottoslivellamento del tratto ST. Altri parametri proposti per il calcolo di punteggi post-test del rischio teorico di eventi e della probabilità di coronaropatia si sono dimostrati di grande utilità pratica. Tra tutti, l'andamento della pressione arteriosa (PA) durante sforzo, la capacità di esercizio, l'incompetenza cronotropa, l'anomalo recupero della frequenza cardiaca (FC) ed il doppio prodotto possono essere utilizzati in combinazione con l'analisi del tratto ST per incrementare l'accuratezza del test da sforzo<sup>(169)</sup>.

Il punteggio più comunemente utilizzato è quello proposto dal *Veterans Affairs/University of West Virginia/Cleveland Clinic Foundation* (VA/UWV/CCF *score*)<sup>(170)</sup>, la cui accuratezza non sembra essere influenzata dalla presenza di sottoslivellamento del tratto ST all'ECG di base, dalla terapia beta-

bloccante, dall'incompetenza cronotropa o dal diabete (Tabella 12).

Il punteggio totale ha un range da 0 a 105 punti nella donna ed in base al risultato i pazienti possono essere suddivisi in tre gruppi con diversa probabilità di malattia post-test. A ciascun gruppo corrisponde, inoltre, una diversa prevalenza di coronaropatia significativa (almeno un vaso con un'ostruzione  $\geq 50\%$ ) angiograficamente dimostrata (Tabella 12).

### Accuratezza diagnostica del test

Una revisione sistematica della letteratura ha identificato 19 studi che hanno analizzato la sensibilità e la specificità del test ergometrico nella diagnosi di coronaropatia nella donna<sup>(171)</sup>. I risultati hanno dimostrato una accuratezza moderata del test ergometrico con una sensibilità pari al 61% ed una

specificità del 70% nel sesso femminile. Gli stessi Autori, hanno osservato, invece, una più alta accuratezza diagnostica del test ergometrico nel sesso maschile (sensibilità del 70% e specificità del 77%). Risultati simili sono stati successivamente proposti da un più recente studio eseguito in 838 maschi e 205 donne<sup>(172)</sup>. La sensibilità del test ergometrico è risultata pari al 53% ed al 63% nel sesso femminile e maschile rispettivamente. Anche la specificità è risultata maggiore nel sesso maschile che in quello femminile (74% vs 69%).

L'accuratezza diagnostica può essere migliorata se il test ergometrico viene associato ad altre metodiche come la SPECT e l'ecocardiografia.

Un'analisi condotta su 266 donne e 727 uomini, ha evidenziato che la SPECT con tallio-201 si associa ad una sensibilità del 72% ed una specificità del 69% per la diagnosi della coronaropatia nella donna.

Variabile		Punteggio
Massima FC raggiunta (bpm)	<100	20
	100-129	16
	130-159	12
	160-189	8
	190-220	4
Sottoslivellamento ST (mm)	1-2	6
	>2	10
Età (anni)	>65	25
	50-65	15
Storia di angina	Tipica	10
	Atipica	6
	Dolore non cardiaco	2
Fumo di sigaretta (anche ex fumatore)	Sì	10
Diabete	Sì	10
Angina durante il test	Solo comparsa	9
	Motivo di interruzione	15
Menopausa	No	-5
	Sì	+5
<b>Punteggio totale:</b>		
0-39	(probabilità bassa [7%] di coronaropatia significativa)	
40-60	(probabilità intermedia [39%] di coronaropatia significativa)	
>60	(probabilità alta [71%] di coronaropatia significativa)	

Tabella 12. Calcolo della probabilità post-test di coronaropatia nelle donne secondo il VA/UWV/CCF Score

(Mod. da: Morise AP et al., Am Heart J 2002)<sup>(170)</sup>

Invece nell'uomo la sensibilità della metodica raggiunge il 92% con una specificità del 70%<sup>(173)</sup>.

Anche l'ecocardiografia da stress si è associata ad una maggiore capacità nel riconoscere la coronaropatia nella donna: la sensibilità, infatti si aggira su valori dell'86% con una specificità del 79%<sup>(171)</sup>.

## ECOCARDIOGRAFIA DA STRESS

### Messaggi Chiave

- Nella donna l'eco stress ha un valore diagnostico elevato e un profilo di costo-efficacia favorevole.
- L'eco-stress consente un'efficace stratificazione del rischio in entrambi i sessi.
- Le donne con malattia coronarica ed ischemia all'eco-stress hanno una prognosi peggiore degli uomini.
- Lo studio della riserva coronarica durante eco-stress fornisce informazioni prognostiche addizionali rispetto all'analisi della sola cinesì.

La sensibilità e la specificità diagnostica dell'ecocardiografia combinata con stress fisico o farmacologico sono elevate, senza differenze legate al sesso<sup>(174)</sup>. Nella donna ne derivano importanti implicazioni non solo diagnostiche, ma anche economiche e prognostiche<sup>(175)</sup>.

### Valore Diagnostico

Vi è ampia evidenza che l'informazione diagnostica fornita dall'eco-stress nella popolazione femminile sia elevata e incrementale rispetto a quella del test da sforzo<sup>(175,176)</sup> e della scintigrafia perfusionale<sup>(177)</sup>. In uno studio su donne senza storia di infarto ad onda Q, eco da sforzo ed ECG da sforzo hanno mostrato simile sensibilità, mentre specificità (80 vs 56%) ed accuratezza (81 vs 64%) diagnostica sono risultate significativamente più elevate per la metodica ecografica<sup>(175)</sup>. Analogamente, il test eco-dipiridamolo è risultato più specifico (93 vs 52%) e accurato (87 vs 59%) del test da sforzo nella diagnosi di malattia coronarica in donne con dolore toracico<sup>(176)</sup>. Infine, dal confronto tra test eco-dobutamina e scintigrafia miocardica in pazienti con ridotta capacità funzionale, sono emerse sensibilità regionale (69 vs 51%), specificità (92 vs 72%) ed accuratezza più elevate per l'*imaging*

ecografico<sup>(177)</sup>. La più ampia disponibilità, i costi inferiori e l'assenza di rischio radiologico costituiscono ulteriori vantaggi della tecnica ecografica rispetto a quella nucleare.

### Analisi Economica

Uno studio ha valutato l'accuratezza e i costi di sette strategie diagnostiche basate sui dati clinici, l'ECG da sforzo, l'eco da sforzo e la coronarografia in varie combinazioni<sup>(175)</sup>. L'eco-stress quale opzione diagnostica di primo livello associata a coronarografia nei pazienti con ischemia è stato l'approccio con la migliore costo-efficacia, capace di ridurre il numero di angiografie non necessarie<sup>(175)</sup>. Rispetto alla strategia standard basata sull'ECG da sforzo, l'eco-stress ha determinato una riduzione dei costi per paziente pari al 19%, offrendo un simile livello di accuratezza<sup>(175)</sup>.

### Valore prognostico

Il valore diagnostico dell'eco-stress nella donna ha un importante corrispettivo prognostico. In una serie di 456 donne con dolore toracico, l'ischemia durante eco-stress farmacologico è risultata l'unico indicatore indipendente di morte o infarto, mentre il risultato negativo del test si è associato ad un'incidenza di eventi <1% a 3 anni di *follow-up*<sup>(178)</sup>. In queste pazienti il valore prognostico dell'eco-stress è incrementale rispetto a quello del test da sforzo, sebbene le due metodiche mostrino analogo valore predittivo negativo<sup>(179)</sup>. Uno studio su 4.234 donne ha messo in evidenza il significato prognostico dell'estensione dell'ischemia durante eco da sforzo o eco-dobutamina<sup>(180)</sup>. In particolare, la mortalità a 5 anni associata ad un eco da sforzo negativo, positivo in un solo territorio e in più territori coronarici è stata pari, rispettivamente, allo 0,6%, 2,4%, e 5%<sup>(180)</sup>. La prognosi è stata peggiore per le pazienti studiate con eco-dobutamina, con una mortalità annua dell'1% nel gruppo senza ischemia e del 3% in quello con ischemia multidistrettuale<sup>(180)</sup>. In uno studio su 3.208 donne e 5.529 uomini, il risultato dell'eco-stress ha aggiunto informazione prognostica rispetto ai dati clinici e alla funzione ventricolare sinistra in entrambi i sessi<sup>(181)</sup>. Tuttavia, il peso del rischio associato ad un test positivo o negativo ha mostrato differenze di genere in *setting* clinici diversi. Infatti, nel sottogruppo con malattia coronarica nota e in quello con malattia coronarica sospetta e ischemia indu-

cibile l'incidenza annua di eventi è stata rispettivamente simile nei due sessi o più elevata nelle donne, mentre nel sottogruppo con malattia coronarica sospetta e assenza di ischemia la prognosi è stata peggiore per gli uomini (Figura 25)<sup>(181)</sup>.

Negli ultimi anni è entrato nella pratica clinica del laboratorio di ecocardiografia lo studio della riserva coronarica valutata con Doppler transtoracico dell'arteria discendente anteriore durante test ecodipiridamolo. La metodica ha una fattibilità superiore al 90%<sup>(182)</sup> e aumenta sia l'accuratezza diagnostica che il potere prognostico dell'eco-stress tradizionale<sup>(182)</sup>. Infatti, una riserva coronarica <2 è un indicatore forte e indipendente di morte o in-

farto sia nei pazienti non diabetici che nei diabetici con eco-stress negativo per ischemia, mentre una riserva coronarica >2 è associata ad un rischio marcatamente ridotto (Figura 26)<sup>(182)</sup>.

Recentemente è stato osservato che in assenza di ischemia inducibile una stratificazione prognostica ancora più accurata può derivare dall'analisi combinata della riserva coronarica nell'arteria discendente anteriore e nella coronaria destra (Figura 27)<sup>(183)</sup>. In particolare, una riserva coronarica >2 in entrambi i territori coronarici è predittiva di una prognosi eccellente, essendo associata ad un'incidenza annua di eventi 6 volte inferiore rispetto a quella osservata nell'intera popolazione (0,7 vs 4,5%)<sup>(183)</sup>.

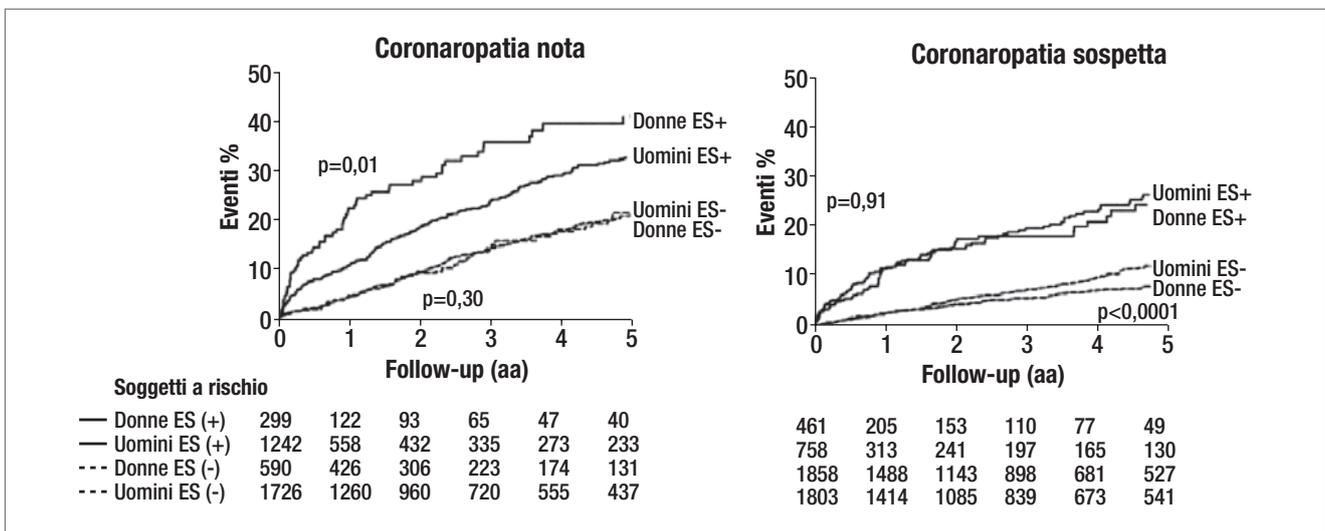


Figura 25. Curve di sopravvivenza in pazienti di sesso maschile e femminile con malattia coronarica nota o sospetta distinte sulla base della presenza (+) o assenza (-) di ischemia durante eco-stress (ES).

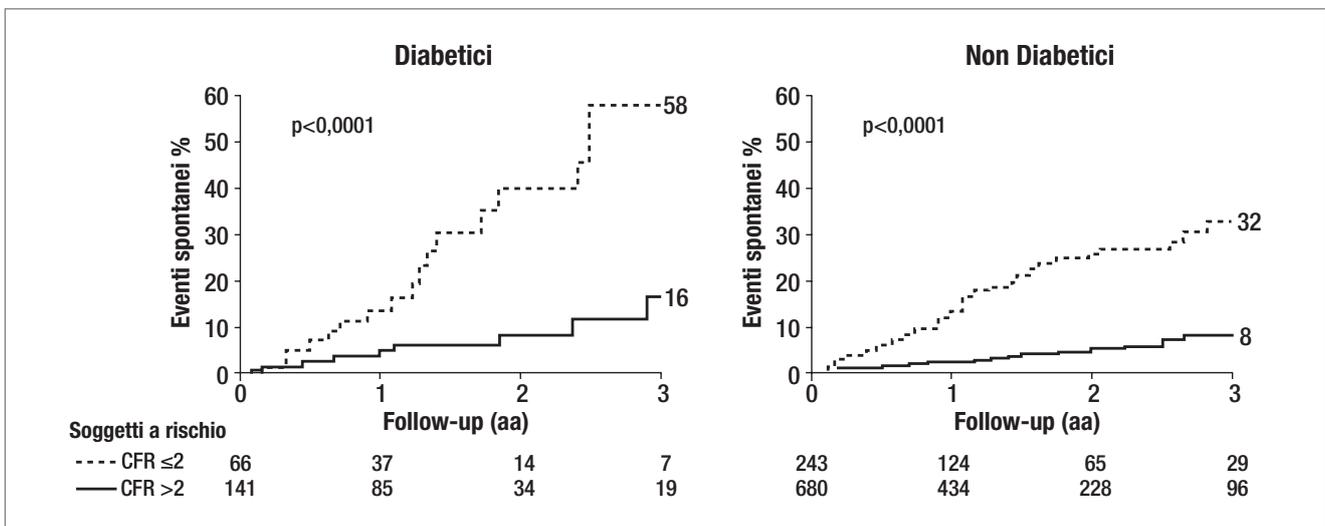
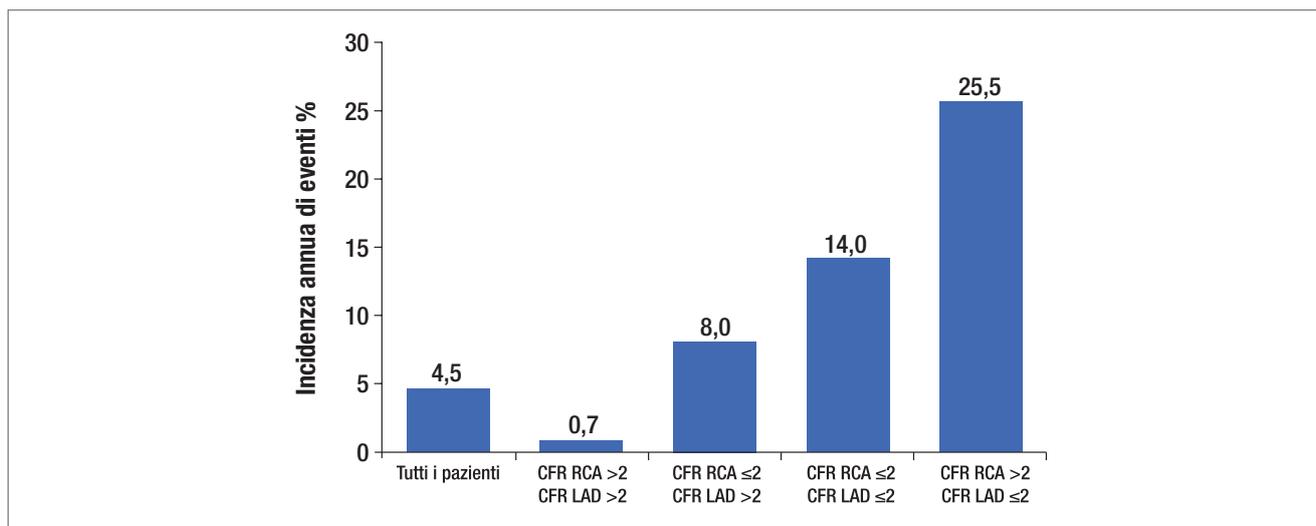


Figura 26. Curve di sopravvivenza in pazienti diabetici e non diabetici senza ischemia inducibile e con riserva coronarica (CFR) >2 o <2.



**Figura 27.** Incidenza annua di eventi in pazienti senza ischemia inducibile e con riserva coronarica (CFR) >2 o <2 nell'arteria discendente anteriore (LAD) e nella coronaria destra (RCA).

## SCINTIGRAFIA MIOCARDICA ED IMAGING

### Messaggi Chiave

- La SPECT (*Single-photon Emission Computer Tomography*) consente la visualizzazione della perfusione coronarica globale e regionale nonché dei volumi e della funzione ventricolare. Tale metodologia ha, tuttavia, alcune limitazioni nelle donne.
- La tomografia computerizzata (CT) consente la quantizzazione del calcio coronarico e la visualizzazione delle stenosi coronariche. Sembra attualmente indicata nelle donne con probabilità intermedia di cardiopatia ischemica, soprattutto in presenza di test provocativi non diagnostici.
- L'*imaging* di risonanza magnetica (MRI) consente la valutazione della perfusione subendocardica, così come la valutazione della funzione e della massa ventricolare sinistra e una dettagliata valutazione anatomica del miocardio, dei grossi vasi e del circolo coronarico. Oltre alla migliore risoluzione spaziale e temporale rispetto alle altre metodiche, la MRI nelle donne sembra avere il vantaggio di consentire una eccellente caratterizzazione dei tessuti molli.
- La tomografia ad emissione di positroni (PET) è la metodica di riferimento per la valutazione non invasiva della riserva coronarica, mentre i sistemi ibridi SPECT/CT e PET/CT sono interessanti, in quanto forniscono informazioni regionali e correlazioni fisiopatologiche tra anatomia, funzione e metabolismo attraverso una co-registrazione ottimale delle immagini.

### *Imaging di perfusione miocardica con radionuclidi*

L'*imaging* di perfusione miocardica con radionuclidi con esercizio o con stress farmacologico fornisce informazioni diagnostiche e prognostiche incrementalmente nelle donne, soprattutto in presenza di probabilità pre-test intermedia di malattia coronarica (CAD). Tuttavia, una meta-analisi del 1999 ha dimostrato che la scintigrafia da sforzo con tallio-201 presenta minore sensibilità e specificità nelle donne rispetto agli uomini.

Tra le cause di questa minore accuratezza diagnostica nella donna svolgono un ruolo le minori dimensioni delle camere cardiache e l'attenuazione dell'attività miocardica da parte della mammella, soprattutto nel territorio dell'arteria discendente anteriore. Quest'ultimo problema è stato in parte superato con i traccianti tecnezati e nelle donne è stata riportata una specificità del sestamibi dell'82% per la diagnosi di stenosi coronarica significativa in confronto al 59% per il tallio. Un'altra possibile causa della minore accuratezza dell'*imaging* radionuclidico da stress nella donna è la maggiore prevalenza di malattia monovasale, che, in generale, diminuisce l'accuratezza diagnostica di questa tecnica.

Con la *gated*-SPECT è possibile ottenere informazioni simultanee su perfusione e funzione miocardica e ciò risulta utile per differenziare le regioni di ipoperfusione e di necrosi dagli artefatti da attenuazione<sup>(184)</sup>.

Studi che hanno usato la SPECT con sestamibi

hanno riportato una specificità >90% per la presenza di CAD significativa in donne con probabilità pre-test intermedia di CAD. Anche lo stress farmacologico con dipiridamolo, che inibisce il *reuptake* dell'adenosina, l'esame scintigrafico comunemente utilizzato nei soggetti non in grado di effettuare un test ergometrico soddisfacente, è associato ad una elevata sensibilità e specificità nelle donne, indipendentemente dai sintomi e dalla probabilità pre-test di malattia.

Studi di ampie dimensioni hanno dimostrato che la G-SPECT con sestamibi o con tetrofosmin ha un valore incrementale non solo diagnostico ma anche prognostico nelle donne<sup>(185)</sup>. Lo studio WOMEN ha come *endpoint* primario il confronto dell'accuratezza predittiva negativa a due anni della SPECT da sforzo con tetrofosmin e dell'ECG stress test in donne con probabilità intermedia-alta di CAD e con dolore toracico o sintomi equivalenti suggestivi di cardiopatia ischemica<sup>(186)</sup>.

### Score del calcio coronarico (CCS)

Per il riconoscimento precoce dell'aterosclerosi coronarica è stata proposta la valutazione dello score del calcio coronarico (CCS).

Il calcio coronarico è quasi sempre presente nel caso di CAD angiograficamente significativa, dimostrando una elevata sensibilità. La specificità, comunque, è bassa in quanto la presenza di calcificazioni implica aterosclerosi, ma non necessariamente la presenza di stenosi rilevanti.

Con la tomografia computerizzata a fascio di elettroni (EBCT) è stata riportata una sensibilità del CCS pari al 99%, comparabile negli uomini e nelle donne. La specificità, invece, è risultata molto bassa, ma meno nelle donne (40%) rispetto agli uomini (23%)<sup>(185)</sup>. Tuttavia, anche un CCS basso o pari a zero non esclude la presenza di CAD clinicamente rilevante. In una recente ricerca di Modena e Coll., i valori medi di calcio coronarico sono risultati più elevati nelle pazienti con sindrome metabolica rispetto alla popolazione di controllo ( $p=0,006$ )<sup>(187)</sup>. Inoltre, nell'intera popolazione di donne studiate, il colesterolo totale, il colesterolo legato a lipoproteine a bassa densità e i trigliceridi erano positivamente correlati con il calcio coronarico.

La correlazione tra sindrome metabolica e calcio coronarico riguardava maggiormente la presenza piuttosto che la severità delle calcificazioni coronariche.

### Tomografia computerizzata spirale multistrato (MSCT)

La tomografia computerizzata spirale multistrato (MSCT) con mezzo di contrasto endovena è una tecnica promettente per la visualizzazione non invasiva delle arterie coronarie, consentendo di esaminare la parete arteriosa e la morfologia delle eventuali placche. In donne a rischio intermedio di CAD, questa tecnica ha dimostrato un elevato valore predittivo negativo, dal 95% al 100% nei vari studi. I valori di sensibilità e specificità per l'identificazione di stenosi significative delle arterie coronariche epicardiche sono risultati tra 90-94% e 75-97%, rispettivamente.

Meijboom e Coll.<sup>(188)</sup> hanno confrontato l'accuratezza diagnostica della MSCT 64 strati nelle donne e negli uomini. La sensibilità e il valore predittivo negativo sono risultati molto buoni nelle donne e negli uomini (100% *vs* 99% e 100% *vs* 98%, rispettivamente) mentre l'accuratezza diagnostica (88% *vs* 96%;  $p<0,01$ ), la specificità (75% *vs* 90%,  $p<0,05$ ) e il valore predittivo positivo (81% *vs* 95%,  $p<0,001$ ) erano inferiori nelle donne. È stata osservata una minore sensibilità dell'esame nell'identificare stenosi a livello dei segmenti coronarici distali (56% *vs* 85%,  $p<0,05$ ) e nei rami collaterali (54% *vs* 89%,  $p<0,001$ ) nelle donne rispetto agli uomini, verosimilmente in relazione al loro minor diametro delle arterie coronarie. Al contrario, Pundziute e Coll.<sup>(189)</sup> non hanno trovato significative differenze di genere nella sensibilità e specificità e più recentemente (2008) lo stesso Meijboom<sup>(190)</sup> in uno studio prospettico multicentrico condotto con macchine differenti ha riportato valori comparabili di sensibilità e di specificità negli uomini e nelle donne (99% *vs* 100% e 66% *vs* 63%, rispettivamente). Nei pazienti ad alto rischio, la presenza di pronunciate calcificazioni coronariche può ridurre l'interpretabilità e l'accuratezza della MSCT<sup>(191)</sup>. Inoltre, molti pazienti con elevata probabilità pre-test di stenosi coronarica devono comunque essere sottoposti ad angiografia coronarica invasiva per la valutazione e l'eventuale rivascolarizzazione. Pertanto, secondo le Linee Guida AHA 2008<sup>(192)</sup>, in questi soggetti la MSCT non è raccomandata. Più conservativamente, le Linee Guida Europee del 2006 raccomandavano l'uso delle MSCT solo nei pazienti con bassa probabilità pre-test di malattia e quando la prova da sforzo ECG o altri tests di *imaging* non sono conclusivi. Un limite della MSCT è rappresentato

dalla elevata esposizione in termini di radiazioni, maggiore della angiografia coronarica convenzionale, un aspetto ancora più importante nelle donne. La dose effettiva può raggiungere i 15 mSv nelle donne con irradiazione del tessuto mammario. Altre limitazioni includono la difficoltà di valutare stenosi lumenali coronariche in regioni in cui sono presenti placche calcifiche nonché impianti metallici, quali *stents* coronarici, *clips* chirurgiche, suture metalliche sternali, *pacemaker* e protesi valvolari<sup>(191)</sup>.

### **Imaging di risonanza magnetica cardiaca (MRI)**

L'*imaging* di risonanza magnetica cardiaca (MRI) è una tecnica non invasiva con elevata risoluzione spaziale che non usa radiazioni ionizzanti e può fornire informazioni su anatomia, funzione, vitalità e metabolismo del cuore e sull'anatomia coronarica. Con la tecnica *first-pass* (primo passaggio) e l'uso di contrasto paramagnetico (gadolinio) è possibile valutare la perfusione miocardica sia a riposo che durante vasodilatazione farmacologica massimale (adenosina) o durante stress con dobutamina. Per la diagnosi di malattia coronarica, la sensibilità e la specificità della MRI di perfusione, utilizzando come *gold standard*, l'angiografia coronarica, variano dal 65% al 92% e dal 76% al 100%, rispettivamente. La MRI da stress con dobutamina ha dimostrato una elevata sensibilità e specificità (86% per entrambe) per l'identificazione di malattia coronarica e sembra anche in grado di fornire informazioni prognostiche. Pochi studi hanno esaminato il ruolo della MRI per la diagnosi di coronaropatia nella donna<sup>(193)</sup>. Nel *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA)<sup>(194)</sup>, la riserva di perfusione coronarica era inversamente correlata all'importanza dei fattori di rischio; inoltre, il flusso miocardico a riposo e dopo iperemia era inferiore negli uomini che nelle donne anche tenendo conto dell'età, della menopausa e dell'eventuale terapia ormonale, suggerendo che la differenza di genere non può essere completamente spiegata da un effetto diretto degli estrogeni. È stato anche riportato che il 13% delle donne con diabete mellito e albuminuria può avere evidenza di un pregresso infarto miocardico silente. La combinazione dei dati MRI di perfusione (adenosina stress e riposo) con quelli di *delayed enhancement* potrebbe essere associata ad una migliore accuratezza

diagnostica e prognostica. L'angiografia coronarica con risonanza magnetica «*contrast-enhanced*» consente di valutare in modo non invasivo le arterie coronariche epicardiche; tuttavia, una valutazione accurata delle stenosi coronariche non sempre è possibile, soprattutto nel caso di arterie piccole e a decorso tortuoso. Malayeri e Coll.<sup>(195)</sup> hanno recentemente valutato nell'ambito dello studio MESA i determinanti della qualità delle immagini dei vasi coronarici alla MRI e hanno osservato che una minore frequenza cardiaca, il sesso maschile e un maggiore periodo di riposo coronarico (*coronary rest period*) erano associati con una qualità delle immagini significativamente superiore.

Una meta-analisi di 25 studi ha riportato all'analisi segmentale una sensibilità del 73% e una specificità dell'86% per l'individuazione di lesioni coronariche in confronto alla MSCT.

Le Linee Guida 2008 dell'AHA affermano che il beneficio potenziale dell'angiografia coronarica è maggiore nei pazienti sintomatici a rischio intermedio di CAD e che l'accuratezza diagnostica sembra favorire la MSCT alla MRI. La spettroscopia di risonanza magnetica può consentire di identificare alterazioni nel metabolismo miocardico dei fosfati ad alta energia. I futuri sviluppi tecnologici della MRI potranno verosimilmente ampliare le indicazioni di tale metodica, che potrebbe dimostrarsi utile per fornire informazioni sulla stabilità della placca e sul rischio di una sua rottura e quindi sul rischio di sindrome coronarica acuta<sup>(193)</sup>.

### **Microcircolo coronarico**

La valutazione del microcircolo coronarico è molto importante nelle donne. Numerose evidenze supportano l'ipotesi che sovente nelle donne sia la disfunzione microvascolare piuttosto che l'ostruzione epicardica la causa dell'ischemia e dei sintomi. Nello studio WISE è stata identificata disfunzione microvascolare coronarica in circa la metà delle donne con dolore toracico che non presentavano stenosi coronariche significative. La stima della riserva coronarica (CFR), intesa come rapporto tra il flusso coronarico massimale dopo vasodilatazione e il flusso basale, sembra essere utile per valutare la funzione del microcircolo. Un valore di CFR inferiore a 2 dopo stimolo con adenosina o dipiridamolo è considerato anormale e suggestivo di disfunzione microvascolare. La tomografia ad emissione di positroni (PET) è la metodi-

ca di riferimento per la valutazione non invasiva della riserva coronarica. Anche la MRI sembra essere promettente per valutare la riserva di perfusione coronarica globale e regionale, così come la SPECT, che tuttavia non fornisce una valutazione quantitativa ma solo relativa del flusso miocardico<sup>(196)</sup>.

### ***Imaging non invasivo integrato***

L'*imaging* non invasivo integrato con sistemi ibridi SPECT/CT e PET/CT fornisce informazioni regionali e correlazioni fisiopatologiche tra anatomia, funzione e metabolismo attraverso una contestuale registrazione ottimale delle immagini, consentendo una più accurata interpretazione dei singoli studi PET o SPECT e CT<sup>(167)</sup>. Il maggior vantaggio dell'*imaging* integrato nella diagnosi di coronaropatia consiste nel fatto che, poiché non tutte le stenosi coronariche sono flusso-limitanti, la PET o

la SPECT possono aggiungere dati funzionali ai dati anatomici della CT, consentendo una migliore stratificazione prognostica e una più appropriata selezione dei pazienti che possono giovare di procedure di rivascolarizzazione. La SPECT-CT consente anche di ottenere una migliore correzione dell'attenuazione. Inoltre, l'*imaging* integrato, fornendo una immagine completa della perfusione miocardica regionale e delle stenosi dell'albero coronarico può eliminare incertezze di valutazione sulla relazione tra difetti di perfusione e stenosi coronariche in regione di confine, soprattutto in pazienti con anomalie multiple di perfusione e lesioni coronariche complesse<sup>(167)</sup>. Le indicazioni cliniche, così come la sicurezza per la salute e la costo-efficacia dell'*imaging* integrato attendono al momento di essere validate da studi prospettici di ampie dimensioni, anche separatamente nelle donne e negli uomini.

**SINOSI DELLE RACCOMANDAZIONI CLINICHE E TERAPEUTICHE  
NELLA PREVENZIONE DELLA MALATTIA CARDIOVASCOLARE DELLA DONNA<sup>(14)</sup>**

*(Tabella 13)*

**Interventi sugli stili di vita**

**Fumo di sigaretta**

Le donne non dovrebbero fumare e dovrebbero evitare il fumo di tabacco. Offrire counseling, sostituti nicotini, ed altra farmacoterapia se appropriata, in associazione con programmi comportamentali o formali di interruzione dell'abitudine al fumo (*Classe I, Livello B*).

**Attività fisica**

Le donne dovrebbero eseguire almeno 30 minuti di attività fisica moderato-intensa (cammino a passo sostenuto) nella maggioranza, e preferibilmente, in tutti i giorni della settimana (*Classe I, Livello B*).

Le donne che necessitano di perdere peso, o mantenere una perdita di peso dovrebbero eseguire almeno 60-90 minuti di attività fisica moderata (cammino a passo sostenuto) nella maggioranza, e preferibilmente in tutti i giorni della settimana (*Classe I, Livello C*).

**Riabilitazione**

Un regime completo di riduzione del rischio, come i programmi di riabilitazione cardiovascolare o dell'ictus con esercizio domiciliare guidato o di gruppo, dovrebbe essere raccomandato a donne con recente sindrome coronarica acuta o intervento coronarico, di nuova insorgenza o cronica, recente evento cerebrovascolare o malattia periferica vascolare (*Classe I, Livello A*), o sintomi pregressi o attuali di scompenso cardiaco e frazione di eiezione del 40% (*Classe I, Livello B*).

**Apporto dietetico**

Le donne dovrebbero consumare una dieta ricca di frutta e vegetali; scegliere cereali integrali, e cibi ricchi di fibre, consumare pesce a basso contenuto in mercurio, almeno due volte a settimana; limitare l'apporto di grassi saturi al 10%, meglio 7%, dell'apporto calorico, limitare l'apporto di colesterolo a 300 mg/die, il consumo di alcool a non più di 1 bevanda/die, e l'apporto di sodio a 2,3 g/die. Limitare il consumo di acidi grassi *trans* al minimo possibile (1% dell'apporto calorico) (*Classe I, Livello B*).

**Mantenimento/riduzione del peso**

Le donne dovrebbero mantenere o perdere peso attraverso un appropriato equilibrio di attività fisica, apporto calorico, e programmi comportamentali formali quando indicati, con l'obiettivo di mantenere/raggiungere un BMI tra 18.5 e 24,9 kg/m<sup>2</sup> ed una circonferenza vita di 88 cm (*Classe I, Livello B*).

**Acidi grassi omega-3**

Come integrazione della dieta, può essere considerata l'assunzione di acidi grassi omega-3 in capsule (1000 mg di acido eicosapentaenoico - EPA - e docosaesaenoico - DHA-) nelle donne con coronaropatia nota, e dosi maggiori (2-4 g) possono essere usate nel trattamento delle donne con alti livelli di trigliceridi (*Classe IIb, Livello B*).

**Depressione**

Considerare lo *screening* per la depressione nelle donne con malattia ischemica nota e riferirle/trattarle ove indicato (*Classe IIa, Livello B*).

**Interventi sui maggiori fattori di rischio**

**Iperensione arteriosa - livelli ottimali e stile di vita**

Incoraggiare il mantenimento di livelli ottimali di pressione arteriosa di 120/80 mmHg attraverso interventi sullo stile di vita come controllo del peso, aumento dell'attività fisica, moderazione nell'assunzione di alcool. Restrizione del sodio, aumentato consumo di frutta fresca, vegetali, e prodotti caseari a basso contenuto di grassi come la ricotta magra (*Classe I, Livello B*).

*Segue >>>*

**Iperensione arteriosa - terapia farmacologica**

La terapia farmacologica è indicata quando i valori di pressione arteriosa sono 140/90 mmHg o 130/80 mmHg in pazienti con insufficienza renale cronica o diabete mellito.

I diuretici tiazidici dovrebbero essere considerati come parte del trattamento farmacologico per molte pazienti a meno che controindicati o in presenza di altre forti indicazioni all'utilizzo di altri agenti in specifiche malattie vascolari. Il trattamento iniziale nelle donne ad alto rischio dovrebbe prediligere beta-bloccanti e/o ACE inibitori o sartani, con l'aggiunta di altri farmaci come i diuretici tiazidici, quando necessario per raggiungere l'obiettivo pressorio (*Classe I, Livello A*).

**Lipidi e lipoproteine - livelli ottimali e stile di vita**

Il raggiungimento dei seguenti livelli di lipidi e lipoproteine nelle donne dovrebbe essere incoraggiato attraverso l'adozione di stili di vita adeguati: colesterolo LDL 100 mg/dL, colesterolo HDL 50 mg/dL, trigliceridi 150 mg/dL, e colesterolo non-HDL (colesterolo totale meno colesterolo HDL) 130 mg/dL (*Classe I, Livello B*). Se una donna è ad alto rischio o è ipercolesterolemica, l'apporto di grassi saturi con la dieta dovrebbe essere pari al 7% e l'apporto di colesterolo pari a 200 mg/die (*Classe I, Livello B*).

**Lipidi - terapia farmacologica per la riduzione del colesterolo LDL, donne ad alto rischio**

Utilizzare la terapia farmacologica di riduzione del colesterolo LDL contemporaneamente all'adozione di stili di vita corretti per raggiungere un colesterolo LDL pari a 100 mg/dL (*Classe I, Livello A*) nelle donne con coronaropatia ed in modo simile nelle donne con malattia aterosclerotica non coronarica o diabete mellito o rischio assoluto a 10 anni stimato del 20% (*Classe I, Livello B*).

Il raggiungimento di livelli di colesterolo LDL pari a 70 mg/dL è ragionevole nelle donne a rischio molto elevato con coronaropatia e potrebbe richiedere una terapia farmacologica combinata di riduzione delle LDL (*Classe IIa, Livello B*).

**Lipidi - terapia farmacologica per la riduzione del colesterolo LDL, donne a rischio basso-intermedio**

Utilizzare la terapia farmacologica di riduzione del colesterolo LDL se i livelli di colesterolo LDL sono 130 mg/dL dopo adozione di stili di vita adeguati e se sono presenti multipli fattori di rischio ed un rischio assoluto calcolato a 10 anni compreso tra il 10 ed il 20% (*Classe I, Livello B*).

Utilizzare la terapia farmacologica di riduzione del colesterolo LDL se i livelli di colesterolo LDL sono 160 mg/dL dopo adozione di stili di vita adeguati e se sono presenti multipli fattori di rischio ed un rischio assoluto calcolato a 10 anni del 10 % (*Classe I, Livello B*).

Utilizzare la terapia farmacologica di riduzione del colesterolo LDL se i livelli di colesterolo LDL sono 190 mg/dL indipendentemente dalla presenza o assenza di altri fattori di rischio per coronaropatia dopo adozione di stili di vita adeguati (*Classe I, Livello B*).

**Lipidi - terapia farmacologica per colesterolo HDL ridotto o colesterolo non-HDL elevato, donne ad alto rischio**

Utilizzare terapia con acido nicotinico o fibrati quando il colesterolo HDL è basso o il colesterolo non-HDL è elevato nelle donne ad alto rischio dopo il raggiungimento dell'obiettivo di colesterolo LDL (*Classe IIa, Livello B*).

**Lipidi - terapia farmacologica per colesterolo HDL ridotto o colesterolo non-HDL elevato, donne a rischio basso-intermedio**

Considerare la terapia con acido nicotinico o fibrati quando il colesterolo HDL è basso o il colesterolo non-HDL è elevato dopo il raggiungimento dell'obiettivo di colesterolo LDL in donne con multipli fattori di rischio ed un rischio assoluto a 10 anni compreso tra il 10 ed il 20% (*Classe IIb, Livello B*).

**Diabete mellito**

L'adozione di stili di vita corretti e la terapia farmacologica ipoglicemizzante dovrebbero essere utilizzati come indicato nei pazienti con diabete (*Classe I, Livello B*) per raggiungere un valore di emoglobina glicata del 7% se questo può essere ottenuto senza significativa ipoglicemia (*Classe I, Livello C*).

Segue >>>

## Interventi farmacologici preventivi

### Aspirina, donne ad alto rischio

La terapia con aspirina (75-325 mg/die) dovrebbe essere usata nelle donne ad alto rischio, a meno che controindicata (*Classe I, Livello A*) (utilizzare terapia antiaggregante con aspirina e clopidogrel in donne con pregresso stenting o *by-pass* aortocoronarico, secondo le correnti linee guida).

Se una donna ad alto rischio è intollerante alla terapia con aspirina, questa dovrebbe essere sostituita con clopidogrel (*Classe I, Livello B*).

### Aspirina, donne a rischio intermedio e basso

Nelle donne di età >65 anni, considerare la terapia con aspirina (81 mg/die o 100 mg/die alterni) se la pressione arteriosa è controllata e se il beneficio atteso rispetto all'ictus ischemico e alla prevenzione dell'IMA sono verosimilmente superiori al rischio di sanguinamento gastrointestinale ed ictus emorragico (*Classe IIa, Livello B*) e nelle donne di età <65 anni, quando il beneficio della prevenzione dell'ictus ischemico è verosimilmente superiore agli effetti avversi della terapia (*Classe IIb, Livello B*).

### Beta-bloccanti

I beta-bloccanti dovrebbero essere usati a tempo indefinito in tutte le donne dopo un infarto, una sindrome coronarica acuta o disfunzione ventricolare sinistra con o senza sintomi di scompenso cardiaco, a meno che controindicati (*Classe I, Livello A*).

### ACE-inibitori/ARBs

Gli ACE-inibitori dovrebbero essere usati (a meno che controindicati) nelle donne dopo un infarto ed in quelle con evidenza clinica di scompenso o di frazione di eiezione del ventricolo sinistro del 40% o con diabete mellito (*Classe I, Livello A*). Nelle donne dopo un infarto ed in quelle con evidenza clinica di scompenso cardiaco o con frazione di eiezione <40% o con diabete mellito che sono intolleranti agli ACE inibitori, dovrebbero essere invece usati gli ARBs (*Classe I, Livello B*).

### Antialdosteronici

L'uso del blocco dell'aldosterone dopo un IMA nelle donne che non hanno una significativa disfunzione renale o iperpotassiemia che sono già in terapia con dosi terapeutiche di un ACE-inibitore e di un beta-bloccante, ed hanno una frazione di eiezione del 40% con scompenso cardiaco sintomatico (*Classe I, Livello B*).

## Interventi di classe III (non utili e potenzialmente dannosi)

### Terapia della menopausa

La terapia ormonale ed i modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni (SERMs) non dovrebbero essere usati per la prevenzione primaria e secondaria (*Classe III, Livello A*).

### Supplementi antiossidanti

Supplementi di vitamine antiossidanti (vitamina E, C, e beta carotene) non dovrebbero essere usati per la prevenzione primaria e secondaria della malattia cardiovascolare (*Classe III, Livello A*).

### Acido folico (indicato in gravidanza per prevenire i difetti del tubo neurale)

L'acido folico, con o senza supplementi di vitamina B6 e B12, non dovrebbe essere usato nella prevenzione primaria e secondaria della malattia cardiovascolare (*Classe III, Livello A*).

### Aspirina per la prevenzione dell'IMA in donne di età <65 anni

L'uso routinario dell'aspirina in donne sane di età <65 anni non è raccomandato per la prevenzione dell'infarto (*Classe III, Livello B*).

## Bibliografia essenziale

1. [http://www.istat.it/dati/dataset/20090302\\_00/](http://www.istat.it/dati/dataset/20090302_00/) accesso 15/07/09.
2. Keys A, Aravanis C, Blackburn, H, Buzina R, Djordjevic BS, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen, MJ, Kimura N, Menotti A, Moshacek I, Nedeljkovic S, Puddu V, Punsar S, Taylor HL, Van Buchem FSP, Seven Countries. A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. 1980. Harvard University Press, Cambridge, MA and London. 1-381.
3. Tunstall-Pedoe H, for the WHO MONICA Project (Ed.) MONICA-Monograph and Multimedia Sourcebook. World's largest study of heart disease, stroke, risk factors, and population trends 1979-2002. Geneva: World Health Organization; 2003.
4. Gruppo di Ricerca del Progetto Registro per gli Eventi Coronarici e Cerebrovascolari. Registro nazionale italiano degli eventi coronarici maggiori: tassi di attacco e letalità nelle diverse aree del paese. *Ital Heart J* 2005;6:667-673.
5. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, Cannon CP, Gibler WB, Rich MW, Van de Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Society of Geriatric Cardiology. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for health-care professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007;115:3570-3589.
6. Giampaoli S, Vanuzzo D (a cura di): Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare Italiano. *Ital Heart J* 2004;5:428-925.
7. Giampaoli S, Palmieri L, Pilotto L, Vanuzzo D. Incidence and prevalence of ischemic heart disease in Italy: estimates from the MIAMOD method. *Ital Heart J* 2001;2:349-355.
8. Ferrario M, Cesana G, Vanuzzo D, Pilotto L, Segna R, Chiodini P, Giampaoli S. Surveillance of ischaemic heart disease: results from the Italian MONICA populations. *Int J Epidemiol* 2001;30: S23-9.
9. <http://www.atlantesanitario.it/> accesso 15/07/09.
10. Di Chiara A, Fresco C, Savonitto S, Greco C, Lucci D, Gonzini L, Mafriaci A, Ottani F, Bolognese L, De Servi S, Boccanelli A, Maggioni AP, Chiarella F; BLITZ-2 Investigators. Epidemiology of non-ST elevation acute coronary syndromes in the Italian cardiology network: the BLITZ-2 study. *Eur Heart J* 2006;27:393-405.
11. Palmieri L, Donfrancesco C, Giampaoli S. Favorable cardiovascular risk profile and 10 years coronary heart disease incidence in women and men from the Progetto CUORE. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:562-570.
12. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998; 316:1043-1047.
13. Willett WC, Green A, Stampfer MJ, et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med* 1987;317:1303-1309.
14. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, Ganiats TG, Gomes AS, Gornik HL, Gracia C, Gulati M, Haan CK, Judelson DR, Keenan N, Kelepouris E, Michos ED, Newby LK, Oparil S, Ouyang P, Oz MC, Petitti D, Pinn VW, Redberg RF, Scott R, Sherif K, Smith SC Jr, Sopko G, Steinhorn RH, Stone NJ, Taubert KA, Todd BA, Urbina E, Wenger NK; Expert Panel/Writing Group; American Heart Association; American Academy of Family Physicians; American College of Obstetricians and Gynecologists; American College of Cardiology Foundation; Society of Thoracic Surgeons; American Medical Women's Association; Centers for Disease Control and Prevention; Office of Research on Women's Health; Association of Black Cardiologists; American College of Physicians; World Heart Federation; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Nurse Practitioners. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update. *Circulation* 2007;115: 1481-1501.
15. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105-1187.
16. Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2000;23:962-968.
17. Tardif JC. Heart rate as a treatable cardiovascular risk factor. *Br Med Bull* 2009;90:71-84.
18. Möhlenkamp S, Lehmann N, Schermund A, Roggenbuck U, Moebus S, Dragano N, Bauer M, Kälsch H, Hoffmann B, Stang A, Bröcker-Preuss M, Böhm M, Mann K, Jöckel KH, Erbel R, on behalf of the Heinz Nixdorf Recall Study Investigators. Association of exercise capacity and the heart rate profile during exercise stress testing with subclinical coronary atherosclerosis: data from the Heinz Nixdorf Recall study. *Clin Res Cardiol* 2009;98: 665-676
19. Li Lloyd GW. Preventive cardiology and cardiac rehabilitation programmes in women. *Maturitas* 2009;63:28-33.
20. Vaidya D, Yanek LR, Moy TF, Pearson TA, Becker LC, Becker DM. Incidence of Coronary Artery Disease in Siblings of Patients With Premature Coronary Artery Disease: 10 Years of Follow-up. *Am J Cardiol* 2007;100:1410-1415
21. Giampaoli S, Palmieri L, Chiodini P, Cesana G, Ferrario M, Panico S, Pilotto L, Segna R, Vanuzzo D e il Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE: La carta del rischio cardiovascolare globale. *Ital Heart J Suppl* 2004;5:177-185.
22. <http://www.cuore.iss.it/sopra/calc-rischio.asp>
23. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-843.
24. Elkind MS, Tai W, Coates K, Paik MC, Sacco RL. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2, and outcome after ischemic stroke. *Arch Intern Med* 2006;166: 2073-2080.
25. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Relative value of inflammatory, hemostatic, and rheological factors for incident myocardial infarction and stroke: the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 2007;115:2119-2127.
26. Hunt KJ, Williams K, Hazuda HP, Stern MP, Haffner SM. The Metabolic Syndrome and the Impact of Diabetes on Coronary Heart Disease Mortality in Women and Men: The San Antonio Heart Study. *Ann Epidemiol* 2007;17:870-877
27. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Diabetes and inflammation. *Herz* 2004;29:749-759.
28. Trepels T, Zeiher AM, Fichtlscherer S, Trepels T, Zeiher AM, Fichtlscherer S. The endothelium and inflammation. *Endothelium* 2006;13:423-429.
29. Bots ML, Launer LJ, Lindemans J, et al. Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly. The Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 1999;159:38-44.
30. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct 7;(4):CD006612.
31. Modena MG, Arbustini E, Borghi C, Giampaoli S, Rossi R, Volpe M, Zaninelli A. *Il cuore delle donne* 2006
32. Critchley JA, Capewell S. Prospective cohort studies of coronary heart disease in the UK: a systematic review of past, present and planned studies. *J Cardiovasc Risk* 2003;10:111-119.
33. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000;343:16-22.
34. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345:790-797.

35. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke DE, Giles WH, and Capewell S. Explaining the Decrease in U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980–2000. *N Engl J Med* 2007;356:2388-2398.
36. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kin Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M (for the Finnish, Diabetes Prevention Study Group). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.
37. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liao CS, Richard AJ, Röther J, Wilson PW, REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295:180-189.
38. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-952.
39. Leisure-time physical activity, by age group and sex, household population aged 12 and over. Canada 2003. Ottawa: Statistics Canada; 2003. Catalogue 82-221. Vol 2004,1.
40. Pilote L, Dasgupta K, Guru V, et al. A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. *CMAJ* 2007; 176:S1-44.
41. Sarna L, Bialous SA, Jun HJ, Wewers ME, Cooley ME, Feskanich D. Smoking trends in the Nurses' Health Study (1976-2003). *Nurs Res* 2008;57:374-382.
42. Jha P, Jacob B, Gajalakshmi V, Gupta PC, Dhingra N, Kumar R, Sinha DN, Dikshit RP, Parida DK, Kamadod R, Boreham J, Peto R; RGI-CGHR Investigators. A nationally representative case-control study of smoking and death in India. *N Engl J Med* 2008;358:1137-1147.
43. Schenck-Gustafsson K. Risk factors for cardiovascular disease in women. *Maturitas*. 2009 Jul 20;63(3):186-190.
44. World Health Organization. The World Health Report 2005: reducing risks, promoting healthy life. World Health Organization: Geneva. www.who.int/whosis/;2002.
45. Turner L, Mermelstein R, Flay B. Individual and contextual influences on adolescent smoking. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1021: 175-197.
46. Park E. Gender as a moderator in the association of body weight to smoking and mental health. *Am J Public Health* 2009; 99:146-151.
47. Patel SR, White DP, Gottlieb DJ, Hu FB. Association between reduced sleep and weight gain in women. *Am J Epidemiol* 2006;164:947-954.
48. Ford ES, Bergmann MM, Kröger J, Schienkiewitz A, Weikert C, Boeing H. Healthy living is the best revenge: findings from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Postdam Study. *Arch Intern Med* 2009;169:1355-1362.
49. Nicklas BJ, Penninx BW, Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Kanaya AM, Pahor M, Jingzhong D, Harris TB; Health, Aging and Body Composition Study. Association of visceral adipose tissue with incident myocardial infarction in older men and women: the Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:741-749.
50. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002;346:793-801.
51. Li TY, Rana JS, Manson JE, et al. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation* 2006;113:499-506.
52. Wessel TR, Arant CB, Olson MB, et al. Relationship of physical fitness vs body mass index with coronary artery disease and cardiovascular events in women. *JAMA* 2004;292:1179-1187.
53. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304.
54. Weinstein AR, Sesso HD, Lee IM, et al. The joint effects of physical activity and body mass index on coronary heart disease risk in women. *Arch Intern Med* 2008;168:884-890.
55. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, Johnson BD, Pepine CJ, Mankad S, Sharaf BL, Rogers WJ, Pohost GM, Lerman A, Quyyumi AA, Sopko G; WISE Investigators. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47: S21-S29.
56. Shu W, Lei W, Peng S. Recent development of ischaemic heart disease in sex difference. *Postgrad Med J* 2006;83:240-243.
57. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345:790-797.
58. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:1288-1299.
59. Volpe L, Di Cianni G, Lencioni C, Cucuru I, Benzi L, Del Prato S. Gestational diabetes, inflammation, and late vascular disease. *J Endocrinol Invest* 2007;30:873-879.
60. Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care* 2004;27:2898-2904.
61. Retnakaran R, Shah BR. Mild glucose intolerance in pregnancy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *CMAJ* 2009;181:6-7.
62. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332: 73-78.
63. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Peltonen M, Katoh S, Tuomilehto J. The gender-specific impact of diabetes and myocardial infarction at baseline and during follow-up on mortality from all causes and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1413-1418.
64. Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH, Keltai M, Diaz R, Rangarajan S, Yusuf S; INTERHEART Investigators. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2008;29:932-940.
65. Wexler DJ, Grant RW, Meigs JB, Nathan DM, Cagliero E. Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:514-520.
66. Vaccaro O, Boemi M, Cavalot F, De Feo P, Miccoli R, Patti L, Rivellese AA, Trovati M, Ardigo D, Zavaroni I; on behalf of the MIND-IT Study Group. The clinical reality of guidelines for primary prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes in Italy. *Atherosclerosis* 2008;198:396-402.
67. Benetos A, Thomas F, Safar ME, Bean KE, Guize L. Should diastolic and systolic blood pressure be considered for cardiovascular risk evaluation: a study in middle-aged men and women. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:163-168.
68. Hsia J, Margolis KL, Eaton CB, Wenger NK, Allison M, Wu L, LaCroix AZ, Black HR; Women's Health Initiative Investigators. Prehypertension and cardiovascular disease risk in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2007;115:855-860.
69. Maruthur NM, Wang NY, Appel LJ. Lifestyle interventions reduce coronary heart disease risk: results from the PREMIER Trial. *Circulation* 2009;119:2026-2031.
70. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al Effect of an-

- giotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-616.
71. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
  72. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V, Cherif Papst C, Smith BA, Dahlöf B; Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators. Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2009;119:530-537
  73. Craici I, Wagner S, Garovic VD. Preeclampsia and future cardiovascular risk: formal risk factor or failed stress test? *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008;2:249-259.
  74. Bittner V. Perspectives on dyslipidemia and coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1628-1635.
  75. Barnett JB, Woods MN, Lamou-Fava S, et al. Plasma lipid and lipoprotein levels during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:776-782.
  76. Shufelt CL, Bairey Merz N. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:221-231
  77. Prospective Studies Collaboration. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829-1839.
  78. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
  79. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
  80. Petretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, Chiariello M. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2010 Jan 7;138(1):25-31. Epub 2008 Sep 14.
  81. Ridker PM, et al., for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
  82. Wenger NK, Lewis SJ, Welty FK, Herrington DM, Bittner V, TNT Steering Committee and Investigators. Beneficial effects of aggressive low-density lipoprotein cholesterol lowering in women with stable coronary heart disease in the Treating to New Targets (TNT) study. *Heart* 2008;94:434-439.
  83. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:399-404.
  84. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:629-636.
  85. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2005;112:2735-2752.
  86. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403-414.
  87. Hossain P, Kawar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world - a growing challenge. *N Engl J Med* 2007;356:213-215.
  88. Miccoli R, Bianchi C, Odoguardi L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:250-254.
  89. Maggi S, Noale M, Gallina P, Bianchi D, Marzari C, Limongi F, Crepaldi G; ILSA Working Group. Metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease in an elderly Caucasian cohort: the Italian Longitudinal Study on Aging.; ILSA Working Group. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:505-510.
  90. Collins P, Rosano G, Casey C, et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists. *Climacteric* 2007;10:508-526.
  91. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, D'Agostino RB. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2906-2912.
  92. Holvoet P, Lee DH, Steffes M, Gross M, Jacobs DR Jr. Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and incidence of the metabolic syndrome. *JAMA* 2008;299:2287-2293.
  93. Pyörälä K, Lehto S, De Bacquer D, De Sutter J, Sans S, Keil U, Wood D, De Backer G; EUROASPIRE I Group; EUROASPIRE II Group. Risk factor management in diabetic and non-diabetic patients with coronary heart disease. Findings from the EUROASPIRE I AND II surveys.; EUROASPIRE I Group; EUROASPIRE II Group. *Diabetologia* 2004;47:1257-1265.
  94. Lapointe A, Couillard C, Piché ME, Weisnagel SJ, Bergeron J, Nadeau A, Lemieux S. Circulating oxidized LDL is associated with parameters of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2007;191:362-368.
  95. Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med* 2008;168:1568-1575.
  96. Karelis AD, Henry JF, St-Pierre DH, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R. Degradation in insulin sensitivity with increasing severity of the metabolic syndrome in obese postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:336-341.
  97. Sowers MF. The menopause transition and the aging process: a population perspective. *Aging* 2000;12:85-92.
  98. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 1996;45:633-638.
  99. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-2556.
  100. Tankó LB, Christiansen C. Adipose tissue, insulin resistance and low-grade inflammation: implications for atherogenesis and the cardiovascular harm of estrogen plus progestogen therapy. *Climacteric* 2006;9:169-180.
  101. Rossi R, Chiurlia E, Nuzzo A, Cioni E, Origliani G, Modena MG. Flow-mediated vasodilation and the risk of developing hypertension in healthy postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1636-1640.
  102. Modena MG, Molinari R, Muia N Jr, Castelli A, Pala F, Rossi R. Double-blind randomized placebo-controlled study of transdermal estrogen replacement therapy on hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 1999;12:1000-1008.
  103. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in post-

- menopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:538-554.
104. Modena MG, Sismondi P, Mueck AO, Kuttent F, Lignières B, Verhaeghe J, Foidart JM, Caufriez A, Genazzani AR; TREAT. New evidence regarding hormone replacement therapies is urgently required transdermal postmenopausal hormone therapy differs from oral hormone therapy in risks and benefits. The TREAT. *Maturitas* 2005;52:1-10.
  105. Sites CK, L'Hommedieu GD, Toth MJ, Brochu M, Cooper BC, Fairhurst PA. The effect of hormone replacement therapy on body composition, body fat distribution, and insulin sensitivity in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2701-2707.
  106. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;84:223-243.
  107. Progress in Autoimmune Diseases Research. National Institutes of Health. The autoimmune diseases coordinating Committee. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Marzo 2005. <http://www3.niaid.nih.gov/topics/autoimmune/PDF/ADCCFinal.pdf>
  108. Walsh SJ, Rau LM. Autoimmune diseases: a leading cause of death among young and middle-aged women in the United States. *Am J Public Health* 2000;90:1463-1466.
  109. U.S. Department of Health and Human Services. Office on Women's Health. Women's Health Issues: An Overview. Fact sheet. May 2000.
  110. American Autoimmune Related Disease Association. <http://www.aarda.org/>
  111. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N, Jara IJ, Abu-Shakra M, Meroni PL, Sherer Y. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation* 2005;112:3337-3347.
  112. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:338-346.
  113. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-1307.
  114. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957-2963.
  115. Salmon JE, Roman MJ. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2008;121:S3-8.
  116. Gensini GF & Zaninelli A (Eds): SPREAD, linee guida italiane di prevenzione e trattamento dell'ictus cerebrale. [www.spread.it](http://www.spread.it), aggiornamento 2009.
  117. Cussons AJ, Stuckey BGA, Watts G. Cardiovascular disease in the polycystic ovary syndrome: new insights and perspectives. *Atherosclerosis* 2006;185:227-239.
  118. Bogazzi F, Battola L, Spinelli C, et al. Risk Factors for Development of Coronary Heart Disease in Patients with Acromegaly: A Five-Year Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4271-4277.
  119. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, et al. Thyroid status, cardiovascular risk and mortality in older adults. *JAMA* 2006;295:1033-1041.
  120. Gaddam KK, Pimenta E, Husain S, Calhoun DA. Aldosterone and cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol* 2009;34:51-84.
  121. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, et al. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2664-2672.
  122. Klein I, Ojamaa K. Clinical review 36: Cardiovascular manifestations of endocrine disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:339-342.
  123. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006;119:812-819.
  124. Mack WJ, Slater CC, Xiang M, Shoupe D, Lobo RA, Hodis HN. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. *Fertil Steril* 2004;82:391-397.
  125. Dorum A, Tonstad S, Liavaag AH, Michelsen TM, Hildrum B, Dahl AA. Bilateral oophorectomy before 50 years of age is significantly associated with the metabolic syndrome and Framingham risk score: a controlled, population-based study (HUNT-2). *Gynecol Oncol* 2008;109:377-83.
  126. Allison MA, Manson JE, Langer RD, Carr JJ, Rossouw JE, Pettinger MB, Phillips L, Cochrane BB, Eaton CB, Greenland P, Hendrix S, Hsia J, Hunt JR, Jackson RD, Johnson KC, Kuller LH, Robinson J; Women's Health Initiative and Women's Health Initiative Coronary Artery Calcium Study Investigators. Women's Health Initiative and Women's Health Initiative Coronary Artery Calcium Study Investigators. Oophorectomy, hormone therapy, and subclinical coronary artery disease in women with hysterectomy: the Women's Health Initiative coronary artery calcium study. *Menopause* 2008;15:639-647.
  127. Stevenson JC. Metabolic effects of hormone replacement therapy. *J Br Menopause Soc* 2004;10:157-161.
  128. Cheang A, Sitruk-Ware R, Samsioe G. Transdermal oestradiol and cardiovascular risk factors. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:571-81.
  129. Samsioe G. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1993;vol:3823-3829.
  130. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-613
  131. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; 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. *JAMA* 2002;288:321-333
  132. Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, Ford D, Martin J, Meredith SK, DeStavola BL, Rose S, Dowell A, Wilkes HC, Darbyshire JH, Meade TW; WISDOM group. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ* 2007;335:239.
  133. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-1477.
  134. Miller VM, Black DM, Brinton EA, et al. Using Basic Science to Design a Clinical Trial: Baseline Characteristics of Women Enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *J Cardiovasc Transl Res* 2009;2:228-239
  135. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion No. 420, November 2008: hormone therapy and heart disease. *Obstet Gynecol* 2008;112:1189-1192.
  136. Rees M, Stevenson J on behalf of the British Menopause Society Council. Primary prevention of coronary heart disease in women. *Menopause Int* 2008;14:40-45.
  137. Adami S, Giannini S, Giorgino R, et al. The effect of age, weight, and lifestyle factors on calcaneal quantitative ultrasound: the ESOP study. *Osteoporos Int* 2003;14:198-207.

138. Bonjour JP, Guéguen L, Palacios C, Shearer MJ, Weaver CM. Minerals and vitamins in bone health: the potential value of dietary enhancement. *Br J Nutr* 2009;101(11):1581-1596.
139. Lanham-New SA. The balance of bone health: tipping the scales in favor of potassium-rich, bicarbonate-rich foods. *J Nutr* 2008;138:172S-177S.
140. Zhu K, Devine A, Prince RL. The effects of high potassium consumption on bone mineral density in a prospective cohort study of elderly postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2009;20:335-340.
141. Burgaz A, Akesson A, Oster A, Michaëlsson K, Wolk A. Association of diet, supplement use, and ultraviolet B radiation exposure with vitamin D status in Swedish women during winter. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1399-1404.
142. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older. A meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-666.
143. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-511.
144. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008;168:1174-1180.
145. Bergstrom I, Landgren B, Brinck J, Freyschuss B. Physical training preserves bone mineral density in postmenopausal women with forearm fractures and low bone mineral density. *Osteoporos Int* 2008;19:177-183.
146. Modena MG, Origliani G, Sansoni S, Turco V, Rossi R. La diagnosi di cardiopatia ischemica nella donna. *G Ital Cardiol* 2000;1:481-487.
147. Swahn E. The care of patients with ischaemic heart disease from a gender perspective. *Eur Heart J* 1998;19:1758-1765.
148. Modena MG. Management della prevenzione delle recidive cardiovascolari nella pratica clinica: spazio donna. *G Ital Cardiol* 2006;7:28S-30S.
149. Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, Burke AP, Bocciarelli M, Specchia G, Virmani R. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart* 1999;82:269-272.
150. Novo S, Akashi Y, Arbustini E, et al. La cardiomiopatia takotsubo: documento di consenso. *G Ital Cardiol* 2008;9:785-797.
151. Rossi R, Cioni E, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Endothelial-dependent vasodilation and incidence of type 2 diabetes in a population of healthy postmenopausal women. *Diabetes Care* 2005;28:702-707.
152. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:997-1002.
153. Kawano H, Ogawa H. Endothelial function and coronary vasospastic angina. *Int Med* 2005;44:91-99.
154. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kip KE, Kelsey SF, Olson M, Johnson BD, Mankad S, Sharaf BL, Rogers WJ, Pohost GM, Sopko G; for the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Investigators. The economic burden of angina in women with suspected ischemic heart disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circulation* 2006;114:894-904.
155. Chaitman BR, Pepine CL, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, Wang W, Skettino SL, Wolff AA; Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) Investigators. Effects of Ranolazine with Atenolol, Amlodipine, or Diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina. *JAMA* 2004;291:309-316.
156. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, Pepine CJ, Wang W, Nelson JJ, Hebert DA, Wolff AA; MARISA Investigators. Anti-ischemic effects and long term survival during Ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1375-1382.
157. Shaw LJ, Bugiardini R, Bairey Merz CN. Women and Ischemic Heart Disease. Evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1561-1575.
158. Gehrie ER, Reynolds HR, Chen AY, et al. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:295-306.
159. Cohen MG, Filby SJ, Roe MT, et al. The paradoxical use of cardiac catheterization in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: lessons from the Can Rapid Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) Quality Improvement Initiative. *Am Heart J* 2009;158:263-270.
160. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-1516.
161. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med* 2009;169:843-850.
162. Zuern CS, Lindemann S, Gawaz M. Platelet function and response to aspirin: gender-specific features and implications for female thrombotic risk and management. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:257-259.
163. Hemingway H, Langenberg C, Damant J, Frost C, Pyörälä K, Barrett-Connor E. Prevalence of angina in women versus men: a systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries. *Circulation* 2008;117:1526-1536.
164. Hemingway H, McCallum A, Shipley M, Manderbacka K, Martikainen P, Keskimäki I. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA* 2006;295:1404-1411.
165. Crilly M, Bundred P, Hu X, Leckey L, Johnstone. Gender differences in the clinical management of patients with angina pectoris: a cross-sectional survey in primary care. *BMC Health Services Research* 2007;7:142-150.
166. Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. *N Engl J Med* 1993;329:247-256.
167. Petretta M, Costanzo P, Acampa W, Imbriaco M, Ferro A, Filardi PP, Cuocolo A. Noninvasive assessment of coronary anatomy and myocardial perfusion: going toward an integrated imaging approach. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008;9:977-986.
168. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, Kuller LH, Cochrane BB, Hunt JR, Ludlam SE, Pettinger MB, Gass M, Margolis KL, Nathan L, Ockene JK, Prentice RL, Robbins J, Stefanick ML; WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen Therapy and Coronary Artery Calcification. *N Engl J Med* 2007;356:2591-2602.
169. Slavich G, Fregolent R, Tuniz D, Slavich M. I parametri ergonomici e i punteggi diagnostici e prognostici pre- e post-test da sforzo alla luce delle più recenti acquisizioni: revisione della letteratura. *G Ital Cardiol* 2008;9:615-626.
170. Morise AP, Lauer MS, Froelicher VF. Development and validation of a simple exercise test score for use in women with symptoms of suspected coronary artery disease. *Am Heart J* 2002;144:818-825.

171. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1999;83:660-666.
172. Miller TD, Roger VL, Milavetz JJ, Hopfenspirger MR, Milavetz DL, Hodge DO, Gibbons RJ. Assessment of the exercise electrocardiogram in women versus men using tomographic myocardial perfusion imaging as the reference standard. *Am J Cardiol* 2001;87:868-873.
173. Iskandrian AE, Heo J, Nallamothu N. Detection of coronary artery disease in women with use of stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 1997;4:329-335.
174. Bigi R, Cortigiani L. Stress testing in women: sexual discrimination or equal opportunity? *Eur Heart J* 2005;26:423-425.
175. Marwick TH, Anderson T, Williams, Haluska B, Melin JA, Pashkow F, Thomas JD. Exercise echocardiography is an accurate and cost-efficient technique for detection of coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:335-341.
176. Masini M, Picano E, Lattanzi F, Distante A, L'Abbate A. High-dose dipyridamole-echocardiography test in women: correlation with exercise-electrocardiography test and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:682-685.
177. Elhendy A, van Domburg RT, Bax JJ, Nierop PR, Geleijnse ML, Ibrahim MM, Roelandt JR. Noninvasive diagnosis of coronary artery disease in women with limited exercise capacity: comparison of dobutamine stress echocardiography and 99mTc sestamibi single-photon emission CT. *Chest* 1998;114:1097-1104.
178. Cortigiani L, Dodi C, Paolini EA, Bernardi D, Bruno G, Nannini E. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in women with chest pain and unknown coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1975-1981.
179. Dodi C, Cortigiani L, Masini M, Olivotto I, Azzarelli A, Nannini E. The incremental prognostic value of pharmacological stress echo over exercise electrocardiography in women with chest pain of unknown origin. *Eur Heart J* 2001;22:145-152.
180. Shaw LJ, Vassey C, Sawada S, Rimmerman C, Marwick TH. Impact of gender on risk stratification by exercise and dobutamine stress echocardiography: long-term mortality in 4234 women and 6898 men. *Eur Heart J* 2005;26:447-456.
181. Cortigiani L, Sicari R, Bigi R, Landi P, Bovenzi F, Picano E. Impact of gender on risk stratification by stress echocardiography. *Am J Med* 2009;122:301-309.
182. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Sicari R, Galderisi M, Bovenzi F, Picano E. Additional prognostic value of coronary flow reserve in diabetic and nondiabetic patients with negative dipyridamole stress echocardiography by wall motion criteria. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1354-1361.
183. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Sicari R, Bovenzi F, Picano E. Prognostic correlates of combined coronary flow reserve assessment on left anterior descending and right coronary artery in patients with negative stress echocardiography by wall motion criteria. *Heart* 2009;95:1423-1428.
184. America YG, Bax JJ, Boersma E, Stokkel M, van der Wall EE. The additive prognostic value of perfusion and functional data assessed by quantitative gated SPECT in women. *J Nucl Cardiol* 2009;16:10-19.
185. Rollini F, Mfeukeu L, Modena MG. Assessing coronary heart disease in women. *Maturitas* 2009;20:243-247.
186. Mieres JH, Shaw LJ, Hendel RC, Heller GV. The WOMEN study: What is the optimal method for ischemia evaluation in women? A multi-center, prospective, randomized study to establish the optimal method for detection of coronary artery disease (CAD) risk in women at an intermediate-high pretest likelihood of CAD: study design. *J Nucl Cardiol* 2009;16:105-112.
187. Ratti C, Grassi L, Chiurlia E, Bursi F, Bompani B, Ferramosca E, Modena MG. Coronary calcifications in a subgroup of post-menopausal women with metabolic syndrome. *G Ital Cardiol* 2007;8:574-579.
188. Meijboom WB, Weustink AC, Pugliese F, et al. Comparison of diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography in women versus men with angina pectoris. *Am J Cardiol* 2007;100:1532-1537.
189. Pundziute G, Schuijff JD, Jukema JW, et al. Gender influence on the diagnostic accuracy of 64-slice multislice computed tomography coronary angiography for detection of obstructive coronary artery disease. *Heart* 2008;94:48-52.
190. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijff JD, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2135-2144.
191. Mowatt G, Cummins E, Waugh N, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of coronary artery disease. *Health Technol Assess* 2008;12:iii-iv,ix-143.
192. Bluemke DA, Achenbach S, Budoff M, et al. Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and The Councils on Clinical Cardiology and Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation* 2008;118:586-606.
193. Bandettini WP, Arai AE. Advances in clinical applications of cardiovascular magnetic resonance imaging. *Heart* 2008;94:1485-1495.
194. Wang L, Jerosch-Herold M, Jacobs DR Jr, Shahar E, Folsom AR. Coronary risk factors and myocardial perfusion in asymptomatic adults: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol* 2006;47:565-572.
195. Malayeri AA, Macedo R, Li D, et al. Coronary vessel wall evaluation by magnetic resonance imaging in the multi-ethnic study of atherosclerosis: determinants of image quality. *J Comput Assist Tomogr* 2009;33:1-7.
196. Berman DS, Shaw LJ, Hachamovitch R, et al. Comparative use of radionuclide stress testing, coronary artery calcium scanning, and noninvasive coronary angiography for diagnostic and prognostic cardiac assessment. *Semin Nucl Med* 2007;37:2-16.





Coordinamento Organizzativo:

