

Strategie differenziate nelle popolazioni *target*: le donne

Chiara Leuzzi, Maria Grazia Modena

Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

(G Ital Cardiol 2010; 11 (5 Suppl 3): 935-965)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Prof.ssa Maria Grazia
Modena

Cattedra di Cardiologia
Policlinico Universitario
Via del Pozzo, 71
41100 Modena
E-mail:
mariagrazia.modena@
unimore.it

Le malattie cardiovascolari (MCV) rappresentano la causa principale di mortalità femminile nei paesi occidentali¹. Nel corso degli anni la mortalità legata alla cardiopatia ischemica nei paesi occidentali è globalmente diminuita, ma questo miglioramento della prognosi ha riguardato prevalentemente il sesso maschile², tanto che dal 1984 la mortalità annuale femminile per MCV nelle donne è superiore a quella degli uomini.

Fino a poco tempo fa il genere femminile era scarsamente rappresentato nei trial clinici e negli studi osservazionali. Di conseguenza le attuali raccomandazioni per il trattamento e la diagnosi della cardiopatia ischemica sono essenzialmente derivate da studi condotti in popolazioni di pazienti costituite da uomini bianchi di mezza età. Come risultato, una recente revisione sistematica della letteratura degli ultimi 15 anni ha concluso che nell'ambito della cardiopatia ischemica non esistono dati sufficienti per affermare che la maggior parte dei test diagnostici e delle procedure terapeutiche clinicamente consolidate abbiano la stessa accuratezza ed efficacia nelle pazienti di sesso femminile³. Quindi l'approccio diagnostico alle MCV è attualmente lo stesso per entrambi i sessi, gli standard dei test di laboratorio e i limiti di normalità non sono sempre distinti per genere, i valori di riferimento usati per definire i fattori di rischio, sono comunque quelli standardizzati e studiati nella popolazione prevalentemente maschile.

Le donne presentano delle differenze peculiari rispetto al genere maschile, in termini di mortalità e presentazione clinica delle patologie cardiovascolari, peso specifico dei fattori di rischio, fisiopatologia delle sindromi coronariche acute, prevalenza di complicanze correlate anche ai trattamenti.

La cardiopatia ischemica nelle donne è tutt'ora identificata meno frequentemente e ad uno stadio più avanzato di malattia ed è trattata in modo meno aggressivo rispetto agli uomini⁴. Ovvero le donne vengono trattate meno e in una fase più tardiva. Ad esempio

ricevono meno frequentemente statina, beta-bloccante e meno frequentemente vengono sottoposte a coronarografia, come dimostrato dallo studio BLITZ-2⁵. D'altra parte, le complicanze legate al trattamento sono maggiori. Ad esempio nelle donne si verificano più frequentemente sanguinamenti dovuti all'utilizzo di inibitori IIb/IIIa, probabilmente per un dosaggio eccessivo⁶.

Per una corretta stratificazione del rischio di MCV nella donna bisogna valutare il rischio globale, piuttosto che i singoli fattori di rischio. Questa modalità di approccio ci consente di includere nella valutazione del rischio anche quelle variabili esclusive del genere femminile. Ad esempio alcune malattie come le malattie autoimmuni, la patologia tiroidea, le malattie reumatologiche, le malattie scheletriche come l'osteoporosi e le malattie neurodegenerative sono molto più frequenti nella donna. Ci sono numerosi dati in letteratura che dimostrano come queste patologie siano associate ad un incrementato rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare, verosimilmente in ragione dello stato infiammatorio sottostante, della non rara trombofilia concomitante e per il frequente uso di farmaci che possono favorire l'insorgenza di eventi cardiovascolari⁷. Tra tutte, in particolare il lupus eritematoso sistemico e l'artrite reumatoide comportano un elevato rischio di sviluppare coronaropatia⁸.

Il profilo di rischio cardiovascolare della donna acquisisce quindi delle caratteristiche peculiari, dovute alla possibile presenza di fattori di rischio o condizioni genere-specifici e anche alla diversa espressione degli stessi fattori di rischio tradizionali.

Fattori di rischio genere-specifici

Esistono alcuni fattori di rischio correlati al genere, e quindi propri della donna: ipertensione gravidica con preeclampsia o eclampsia, diabete gestazionale, ovaio policistico e la

stessa menopausa. Il quadro ormonale, ed 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; il calo estrogenico che fa seguito alla menopausa, produce invece un aumento dei valori di colesterolo totale ed LDL a cui si associa una ridotta sensibilità all'insulina, e di conseguenza rischio incrementato di sviluppare diabete mellito⁹. Nonostante questi presupposti, il rischio cardiovascolare correlato alla menopausa non si riduce con l'assunzione di terapia ormonale sostitutiva, come dimostrato da ampi trial randomizzati controllati (WHI, WISDOM), anzi sembra peggiorare^{10,11}.

Fattori di rischio emergenti

Esistono anche fattori di rischio o marcatori di più recente acquisizione, che possono migliorare le nostre capacità predittive del rischio cardiovascolare nella donna: marker infiammatori come la proteina C-reattiva, oppure la presenza di calcio coronarico, l'anemia, l'iperomocisteinemia. Elevate concentrazioni di proteina C-reattiva sono predittive di coronaropatia sia in donne sane che portatrici di malattia aterosclerotica manifesta¹².

Altro fattore di rischio emergente è la sindrome metabolica, che in numerosi studi si è dimostrata associata all'insorgenza di coronaropatia. Questa associazione risulta molto 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'uomo¹³.

Fattori di rischio tradizionali

I fattori di rischio tradizionali (ipertensione, fumo, diabete mellito, dislipidemia, obesità) possono avere delle presentazioni e dei pesi specifici nella predisposizione alle MCV differenti nei due generi.

Il fumo è oggi considerato la maggior causa prevenibile di mortalità e morbilità in entrambi i sessi. Sembra che l'abitudine tabagica sia maggiormente pericolosa nelle donne rispetto agli uomini, probabilmente perché la donna ha delle arterie coronarie più piccole¹⁴. Nel Nurses' Health Study, il fumo di 4-5 sigarette giornaliere ha raddoppiato il rischio di malattia coronarica mentre quello di 20 sigarette lo ha aumentato di 6 volte¹⁵.

L'ipertensione arteriosa rappresenta uno tra i fattori di rischio tradizionali maggiormente associati all'infarto miocardico acuto nella donna, in quanto indicatore della disfunzione endoteliale alla base dell'infarto¹⁶. Dati della letteratura suggeriscono che bisogna porre attenzione non solo alla donna con ipertensione sistolica, ma anche alla donna con pressione arteriosa diastolica >90 mmHg¹⁷ e alla donna con cosiddetti valori di pre-ipertensione¹⁸.

È noto anche che colesterolo LDL, colesterolo HDL e trigliceridi siano fattori predittivi del rischio cardiovascolare in entrambi i sessi. Nella donna, dopo la menopausa si osserva in genere un aumento del colesterolo totale ed LDL ed un incremento dei trigliceridi, mentre il colesterolo HDL si modifica di poco o tende lievemente a ridursi¹⁹. I bassi

valori di colesterolo HDL e l'aumento dei trigliceridi sembrano avere un valore predittivo maggiore nelle donne che negli uomini, sia se consideriamo donne sane, sia se consideriamo donne già colpite da patologia coronarica¹⁹.

La donna diabetica presenta un rischio particolarmente alto di malattia coronarica rispetto all'uomo diabetico, tanto che una recente metanalisi afferma che il diabete non solo annulla il "vantaggio femminile" nel rischio di morte coronarica, ma conferisce un rischio aumentato rispetto all'uomo²⁰.

Anche l'insulino-resistenza che precede o compare con l'iperinsulinemia correlata all'obesità, rappresenta un fattore di rischio di malattia cardiovascolare. Esiste un complesso rapporto tra insulino-resistenza, adiposità viscerale ed aterosclerosi coronarica e sue manifestazioni cliniche, mediato da alterazioni dell'assetto glicometabolico, lipidico-coagulativo ed infiammatorio⁹.

Strategie di prevenzione

Un'alimentazione ipercalorica e ricca in grassi animali, il fumo di sigaretta attivo e passivo e la sedentarietà hanno un importante ruolo patogenetico nella predisposizione alle MCV⁹. 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^{21,22}. L'acquisizione di un corretto stile di vita comporta un miglioramento del profilo di rischio, poiché va ad influire sui singoli fattori di rischio. Questo si traduce in una riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolare²³.

Numerosi studi hanno valutato gli effetti che i programmi di prevenzione hanno sulle variabili biologiche dei soggetti, con riduzione del peso corporeo, della circonferenza vita, dell'assetto lipidico e glicometabolico, sui valori di pressione arteriosa²⁴.

Gli interventi non farmacologici sullo stile di vita sono il primo intervento raccomandato per la prevenzione del rischio cardiovascolare nelle donne²⁵. Seguire un corretto stile di vita 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.

Nel Nurses' Health Study sono state seguite 39 000 donne per 20 anni. In questo registro è stato notato come la categoria più a rischio fosse quella delle donne obese e che non facevano assolutamente attività fisica²⁶. Risulta fondamentale raccomandare attività fisica regolare soprattutto alle donne che presentano fattori di rischio. Tutte le linee guida raccomandano l'effettuazione di esercizio fisico aerobico per almeno 45 min per almeno 3 volte a settimana. Anche il controllo del peso corporeo dovrebbe essere un obiettivo primario, dato che l'eccesso di adipe è il più importante determinante del diabete nella donna.

Un accurato *screening* del diabete dovrebbe essere eseguito in tutte le donne obese, con familiarità per diabete, con pregressa diagnosi di diabete gestazionale o parto di figlio macrosomico (>4 kg), con sindrome dell'ovaio policistico o in presenza di altri fattori di rischio cardiovasco-

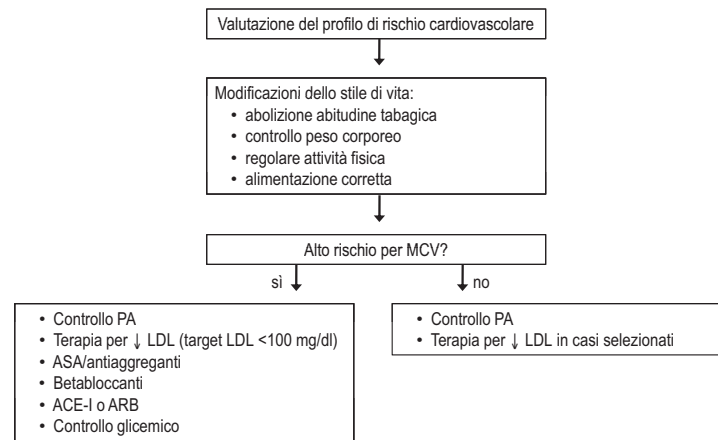


Figura 1. Algoritmo per la prevenzione delle malattie cardiovascolari nelle donne.

ACE-I = inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB = antagonisti recettoriali dell'angiotensina; ASA = acido acetilsalicilico; LDL = lipoproteine a bassa densità; MCV = malattie cardiovascolari; PA = pressione arteriosa.

Da Mosca et al.²⁵, modificata.

lari, dislipidemia ed ipertensione arteriosa. In generale 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. D'altra parte 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 peggiore⁹.

Gli interventi farmacologici previsti dalle linee guida americane per la prevenzione primaria comprendono (Figura 1)²⁵: trattamento dell'ipertensione, della dislipidemia con riduzione del colesterolo LDL <100 mg/dl nelle donne ad alto rischio, aspirina in donne a rischio intermedio-alto, betabloccanti in donne con precedente infarto miocardico acuto^{25,27}.

La terapia antipertensiva dovrebbe essere intrapresa precocemente. Al fine di prevenire in maniera efficace il rischio di infarto miocardico nelle donne, bisognerebbe agire sulla riduzione dello stress ossidativo. Per tale motivo i farmaci di scelta sono quelli che agiscono sul sistema renina-angiotensina²⁸. D'altra parte la semplice acquisizione di un corretto stile di vita ha dimostrato di ridurre il rischio di malattia coronarica del 14% in donne con diagnosi di ipertensione o pre-ipertensione²⁹.

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 (Figura 1)^{9,25}. Quando le modificazioni dello stile di vita non sono sufficienti, allora un'ottima arma per la correzione dell'assetto lipidico è rappresentata dall'utilizzo di statine. Le statine sono risultate efficaci nel ridurre il rischio cardiovascolare nella donna in prevenzione primaria³⁰ e in prevenzione secondaria³¹.

Bibliografia

1. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of

the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27: 994-1005.

- Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980-2000. N Engl J Med 2007; 356: 2388-98.
- Grady D, Chaput L, Kristof M. Results of systematic review of research on diagnosis and treatment of coronary heart disease in women. Evid Rep Technol Assess (Summ) 2003; (80): 1-4.
- Hansen CL, Crabbe D, Rubin S. Lower diagnostic accuracy of thallium-201 SPECT myocardial perfusion imaging in women: an effect of smaller chamber size. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1214-9.
- Di Chiara A, Fresco C, Savonitto S, et al, for the 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.
- Alexander KP, Chen AY, Newby LK, et al, for the CRUSADE Investigators. Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: results from the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) initiative. Circulation 2006; 114: 1380-7.
- Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. Circulation 2005; 112: 3337-47.
- Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. Circulation 2003; 107: 1303-7.
- Modena MG, Volpe M. Prevenzione dell'infarto miocardico nella donna. Documento del Gruppo di Lavoro SIPREC. bau.it/images/siprec_2009_definitivo.pdf [accesso del 9 aprile 2010].
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al, for the 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: 321-33.
- Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, et al, for the 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.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive pro-

- tein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
13. 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: 870-7.
 14. Schenck-Gustafsson K. Risk factors for cardiovascular disease in women. *Maturitas* 2009; 63: 186-90.
 15. 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: 374-82.
 16. Anand SS, Islam S, Rosengren A, et al, for the INTERHEART Investigators. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2008; 29: 932-40.
 17. 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: 163-8.
 18. Hsia J, Margolis KL, Eaton CB, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Prehypertension and cardiovascular disease risk in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2007; 115: 855-60.
 19. Bittner V. Perspectives on dyslipidemia and coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1628-35.
 20. 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: 962-8.
 21. 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.
 22. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345: 790-7.
 23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Eliminate disparities in cardiovascular disease (CVD); January 2007. <http://www.cdc.gov/omhd/AMH/factsheets/cardio.htm> [accessed April 9, 2010].
 24. Kuller LH, Kinzel LS, Pettee KK, et al. Lifestyle intervention and coronary heart disease risk factor changes over 18 months in postmenopausal women: the Women On the Move through Activity and Nutrition (WOMAN study) clinical trial. *J Womens Health* 2006; 15: 962-74.
 25. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007; 115: 1481-501.
 26. 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.
 27. Modena MG, a nome del Gruppo di Lavoro della Società Italiana di Cardiologia. Il cuore delle donne. *G Ital Cardiol* 2007; 8: 3-27.
 28. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al, for the 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.
 29. Maruthur NM, Wang NY, Appel LJ. Lifestyle interventions reduce coronary heart disease risk: results from the PREMIER Trial. *Circulation* 2009; 119: 2026-31.
 30. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, 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.
 31. Wenger NK, Lewis SJ, Welty FK, Herrington DM, Bittner V, for the 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: 434-9.