- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:29:25

Rassegne

Il cuore delle donne

Documento a cura del Gruppo di Lavoro della Società Italiana di Cardiologia

Coordinatore
Maria Grazia Modena (Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia)

Componenti
Eloisa Arbustini (IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia), Claudio Borghi (Università degli Studi, Bologna), Simona Giampaoli (Istituto Superiore di Sanità, Roma), Salvatore Panico (Università degli Studi "Federico II", Napoli), Rosario Rossi (Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia), Diego Vanuzzo (Agenzia Regionale della Sanità del Friuli Venezia Giulia), Massimo Volpe (Università degli Studi "La Sapienza", Roma), Augusto Zaninelli (SIMG, Università degli Studi, Firenze)

Key words:
Gender; Menopause; Recommendations; Women.

Heart diseases in women have a very different incidence and prognosis from that of men. However, the selected diagnostic tools are very different in relation to gender. In a gender-related approach to atherosclerotic disease, one of the most important topic is the evaluation of risk to develop cardiovascular events in women.

This review represents the opinion of a task force of the Italian Society of Cardiology, on all debated issues regarding the relationship between women and heart diseases. This working group has analyzed the literature published in the last years, integrating the concepts emerged from the experience of physicians accustomed to the study and treatment of women with heart diseases.

First of all, we analyzed the epidemiology of coronary heart disease in women, emphasizing the differences in the risk of developing cardiovascular events between European and American women. Then, we illustrated the new risk factors for ischemic heart disease that have specifically been studied in large female populations. These new risk factors could be used for a better evaluation of the cardiovascular risk, and for analyzing gender differences in diagnosis, response to therapy and prognosis of atherosclerotic disease. Some considerations about postmenopausal hormone replacement therapy were done, by providing suggestions for a corrected diagnosis and therapeutic approach in women with known cardiovascular disease.

Atherosclerosis represents a really different disease in females with respect to males. The analysis of the literature supports the hypothesis that the pathophysiological mechanisms of this disease may be different or peculiar according to gender. We therefore suggest a tailored approach to this disease, in order to better quantify global cardiovascular risk, treat and prevent cardiovascular diseases, with the aim to reduce cardiovascular mortality and morbidity.

(G Ital Cardiol 2007; 8 (1): 3-27)

Per la corrispondenza:

Prof. Maria Grazia Modena

Cattedra di Cardiologia
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia
Policlinico
Viale del Pozzo, 71
41100 Modena
E-mail:
modena.mariagrazia@unimo.it

Introduzione

Le malattie cardiovascolari (MCV) sono la prima causa di morte nella popolazione femminile in Europa, Italia inclusa, e la loro incidenza è largamente superiore ad ogni altra causa di morte, incluso il tumore della mammella.

• Dopo i 75 anni la prevalenza delle MCV nelle donne supera quella riportata per gli uomini. A causa del progressivo invecchiamento della popolazione, le MCV costituiranno nel prossimo futuro un fattore primario distintivo tra i due sessi.

• La letalità a breve termine risulta superiore nelle donne rispetto agli uomini: il 36% delle donne colpite da un attacco cardiaco muore entro 28 giorni, contro il 27% degli uomini.

• Vi è una diffusa percezione che vi sia una sottostima delle MCV del sesso femminile, sia fra i clinici che fra le stesse donne.

• Questa sottostima del problema ha rilevanza clinica, sociale ed economica. L'errata conoscenza e consapevolezza delle MCV nelle donne è il peggior nemico della donna stessa.

La progressiva presa di coscienza scientifica e clinica dell'ultimo decennio, che la fisiopatologia e i substrati patologici della cardiopatia ischemica (CI) "rosa" non sono

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:29:25

semplicemente il trasferimento al genere femminile dell'insieme dei meccanismi che caratterizzano la CI "azzurra" è ormai consolidata. A questa consapevolezza corrisponde oggi una preoccupante carenza dei dati necessari per un inquadramento diagnostico, terapeutico e prognostico basati sull'evidenza.

Sul piano della programmazione sanitaria il problema è crescente: l'aspettativa di vita media è maggiore nel genere femminile, il rapporto costi/benefici degli atti medici è inferiore a quello del genere maschile, la dispersione di risorse nel tentativo di adattare alla donna "quello che è efficace nell'uomo (sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico)" è proporzionata rispetto ai risultati. Ciò nonostante, l'approccio diagnostico è lo stesso, gli standard dei test di laboratorio e i limiti di normalità non sempre sono distinti per genere, i valori di riferimento usati per definire i fattori di rischio sono comunque quelli standardizzati prevalentemente nella popolazione maschile. Chi ha mai dimostrato che i normali livelli di colesterolemia nella donna debbano essere gli stessi di quelli dell'uomo? Chi ha mai dimostrato quali sono i valori di pressione consentiti all'albero arterioso femminile prima di diventare un insulto per le arterie? Quale studio ricampionerebbe migliaia di donne sane nelle diverse fasce di età e ristandardizzerebbe i valori biochimici di riferimento per i fattori di rischio metabolici? Quale studio analizzerebbe i dati morfologici e funzionali ventricolari sinistri in riferimento ai valori pressori osservati in migliaia di donne sane stratificate per età, per definire a quali valori minimi e massimi l'albero arterioso da un lato e il miocardio dall'altro cominciano a discostarsi dalla vera normalità? Semplici domande, forse lievemente e volutamente polemiche, ma sicuramente senza risposta e probabilmente anche senza prospettive di risposta. Allungare la vita media, migliorare la qualità della vita e ottimizzare la gestione delle risorse mediche su riscontri di benefici misurabili e consistenti sono obiettivi comuni ai due generi. Per il genere maschile ogni piccolo guadagno nelle conoscenze è consolidato. Per il genere femminile le incognite sono dominanti, spesso trascurate e non rispettate nella loro valenza di marker di allerta. La recente scoperta del *broken heart* è un messaggio forte. Si dice che è raro, ed è vero, ma è altrettanto vero che in due terzi dei casi è dimostrabile un "trigger" emozionale forte e che non è noto un quadro analogo nell'uomo. Perché? Non si muore di *broken heart*, ma la donna può morire più dell'uomo di ischemia miocardica acuta con coronarie assolutamente sane! Non ci basta questo messaggio per riflettere sulla patogenesi della CI acuta? A queste domande non daremo risposta: lo sforzo maggiore sarà quello di esagerare per creare disagio e consapevolezza di inadeguatezza degli strumenti di oggi per la protezione del domani nei confronti della cardiopatia ischemica "rosa".

Cos'è diverso?

Sono diverse le caratteristiche di funzione cardiaca, i fattori di rischio, le caratteristiche della patologia coronarica, le sue modalità di espressione clinica, la responsività ai diversi trattamenti, nonché la prevalenza di complicanze in seguito ad interventi percutanei o chirurgici di rivascolarizzazione. Queste diversità sono emerse nonostante l'uso di strumenti predittivi e indici di riferimento ottimizzati per la CI del cuore maschile. Per la donna, tra i fattori di rischio acclarati sono inclusi quelli classici: l'età, l'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia, il fumo di sigaretta e il diabete. Esistono grandi differenze sul peso che ognuno di questi fattori ha nella donna rispetto all'uomo, ma si devono fare alcune considerazioni aggiuntive: nel genere femminile alcuni fattori incidono di più rispetto all'uomo, per esempio la sindrome metabolica, l'obesità e la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra all'ecocardiogramma; altri fattori sono esclusivi del sesso femminile: la menopausa, soprattutto se precoce, e l'ipoestrogenismo di natura ipotalamica, che si verifica in donne ancora fertili. Non è noto, viceversa, il peso dei diversi fattori di rischio quando si presentano in maniera concomitante, e, ancora dibattuti come importanza nel lungo periodo, risultano il numero di gravidanze e il diabete gestazionale, fattori di rischio proposti da studi clinici, ma non ancora entrati ufficialmente nella pratica clinica come potenziali elementi da valutare per stratificare il rischio.

Il rischio realistico nella donna è diverso da quello dell'uomo, in quanto l'impatto del sesso maschile sul rischio assoluto è maggiore. Manca nella stratificazione del rischio della CI del genere femminile la solidità del ruolo dei fattori di rischio classici nella CI maschile. Mancano anche riferimenti attendibili nei database dei più grandi studi internazionali da cui estrapolare il loro peso. È un capitolo da riscrivere quello della stratificazione del rischio non basato sui soli fattori di rischio tradizionali "azzurri". Vi sono segnali, ma non sufficienti prove. Così il valore predittivo dei fattori di rischio e le conseguenti azioni protettive nella donna continuano a essere semplicemente le stesse applicate al e ottenute dal modello maschile.

Le indicazioni e i trattamenti sono gli stessi, anche se la presenza femminile nelle popolazioni dei trial clinici è stata in passato largamente insufficiente a validarne i benefici osservati nel genere maschile. Nelle donne trattate con trombolisi, il rischio emorragico o di ictus ischemico è maggiore. In ambito di rivascolarizzazione percutanea, il rischio di complicanze, anche fatali, è maggiore, e anche il rischio chirurgico è maggiore.

Le divergenze rispetto alla malattia tipica del genere femminile stanno delineandosi non solo nell'ambito specifico della CI, ma in un più vasto ambito di morbilità cardiovascolare e sistemica femminile dalla quale non è possibile scindere e dissociare la CI stessa. Vi sono infatti malattie che sono uniche della sfera femminile, altre prevalenti e altre infine che si manifestano in modo diverso nei due generi e che rendono il profilo delle comorbilità sostanzialmente diverso nei due sessi. Sono più frequenti nel genere femminile le malattie autoimmuni, la patologia tiroidea, le malattie reumatologiche (tra cui artrite

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:29:25

reumatoide e lupus), alcune patologie del tratto gastroenterico (ulcera peptica, sindrome del colon irritabile, morbo di Crohn; il cancro del colon retto è dopo i 70 anni più frequente del cancro della mammella nella donna), malattie epatiche e delle vie biliari (la calcolosi della colecisti, in particolare), malattie polmonari (più asma dopo la menopausa e maggiore suscettibilità alla malattia polmonare cronica ostruttiva e alla carcinogenesi da tabacco), malattie scheletriche (l'osteoporosi) e urologiche (infezioni delle vie urinarie, incontinenza) e l'obesità. Il capitolo delle comorbilità è di per sé trascurato anche nell'ambito dello studio della CI del genere maschile.

Nell'espressione della CI vi sono differenze legate all'età (CI più frequente nell'uomo a qualsiasi età, maggiore mortalità femminile, un decennio di vantaggio nell'età di comparsa). Di fronte al progressivo decremento di mortalità per CI il vantaggio appare minore nella donna. L'anatomia coronarica è diversa: le coronarie sono più piccole, l'aterosclerosi è caratterizzata da minore rimodellamento, il collagene lasso è molto più rappresentato che nelle placche maschili, le complicanze di placca che causano eventi acuti sono in parte diverse (maggior numero di erosioni di placca). Il substrato microvasculopatico (anatomico o funzionale, spasmo) è molto più rappresentato nel genere femminile che in quello maschile, specie in assenza di malattia dei tronchi epicardici. È tutta "rosa" la sindrome del *ballooning* ventricolare sinistro apicale transitoria. La dissecazione coronarica, infine, anche se rara, è largamente più rappresentata nel genere femminile.

Dovrebbero essere rivisitati i concetti alla base della definizione di fattore di rischio: tra i cronici quelli classici, condivisi con il genere maschile, quelli più frequenti e quelli specifici (la menopausa); tra gli acuti, scatenanti, l'effetto dello stress, delle emozioni, della violenza, o dell'attività fisica intensa, l'influenza delle condizioni familiari, sociali e ambientali.

Le tematiche messe in discussione in questa introduzione sono enormi, sia per quel che riguarda gli aspetti conoscitivi, sia per quel che concerne le ricadute cliniche. Questa introduzione vuole essere un momento provocatorio e forse in qualche punto polemico, dove le questioni aggrediscono il lettore, mettendo in evidenza l'esiguità delle risposte a noi note e l'assenza di informazioni, a dir poco "imbarazzante", su questioni di capitale importanza a letto delle malate. Nei capitoli che seguiranno speriamo che l'imbarazzo scompaia gradualmente, per lasciare il posto alle poche certezze che abbiamo e che cercheremo di illustrare. Inoltre, speriamo che le domande senza risposta o con risposta ancora non definitiva si delineino in modo sempre più chiaro, così da avere precisa coscienza di ciò che è noto e consolidato, rispetto a quanto ancora certo non è o è ancora poco o mal definito e meritevole di ricerca.

Metodologia

Considerazioni generali

Questo Documento è stato sviluppato con un approccio multidisciplinare, prendendo in considerazione vari aspetti sociosanitari della cardiologia nel genere femminile, e con l'obiettivo di generare uno strumento applicabile alla realtà italiana, basato sull'evidenza disponibile.

Sono rosa o più rosa	**È azzurro o più azzurro**
Le coronarie "piccole", cuore più piccolo	Tutto più grande
Il fenotipo morfologico di placche più "giovani": minor quota di collagene denso	Fenotipo che documenta una lunga storia naturale della malattia
La comparsa più tardiva della malattia	Più precoce
L'effetto protettivo degli estrogeni	–
La perdita della protezione: la menopausa	–
L'effetto di fattori di rischio come la sindrome metabolica	Tipicamente azzurro ilprofilo di rischio classico
I sintomi (dolore toracico) atipici rispetto al profilo "tipico" maschile	Descrizione nata per la cardiopatia ischemica maschile
Il ritardo tra inizio sintomi ed afferenza all'osservazione (accompagnare il marito dal cardiologo)	Minore (la visita dal cardiologo)
L'erosione di placca come substrato di trombosi	L'ulcerazione di placca
La rottura di cuore	Meno frequente
La dissecazione coronarica	Più rara
Minore aggressività negli interventi di rivascolarizzazione	Maggiore aggressività (nasce per la cardiopatia ischemica maschile)
Maggiore frequenza di complicanze in intervento coronarico percutaneo	Minori
Maggiore frequenza di complicanze dopo trombolisi	Minore
Maggiore frequenza di complicanze postchirurgiche in interventi di rivascolarizzazione	Minore
Il *ballooning* ventricolare sinistro	–
L'effetto dei fattori di rischio o "*trigger*" acuti	?
La patologia organica e funzionale microvascolare	Minore

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:29:25

Metodologia utilizzata

I criteri utilizzati per la stesura del testo del Documento esplicitano il percorso di ricerca di informazioni, in raccomandazioni operative derivate dal livello di evidenza su cui si basano. Le diverse sezioni del Documento riflettono il legame tra l'evidenza disponibile e la raccomandazione proposta. Infatti, i componenti del Gruppo di Lavoro hanno operato in modo integrato per produrre un documento non derivante da una soggettiva interpretazione del materiale disponibile, ma piuttosto da un'accurata valutazione oggettiva e condivisa.

Il Gruppo di Lavoro

Il Gruppo di Lavoro della Società Italiana di Cardiologia, che ha sviluppato il Documento "Il Cuore delle Donne", è stato costituito con l'obiettivo di ottemperare a quei requisiti di multidisciplinarietà necessari per affrontare una problematica così complessa. La multidisciplinarietà è garantita dalla presenza di esperti che possano coprire le aree culturali che occorre affrontare per sviluppare raccomandazioni o commenti. Inoltre, la rappresentanza multidisciplinare evita che vengano considerati solo certi aspetti del percorso diagnostico-terapeutico, mentre altri vengono trascurati; permette di tradurre in procedure applicabili nella realtà locale raccomandazioni di ordine generale; permette di condividere e validare la molteplicità di informazioni, di contributi e delle fonti e infine conferisce autorevolezza alle raccomandazioni espresse, facilita il consenso e l'applicazione da parte dei destinatari.

Nella stesura di questo testo sono stati coinvolti, quindi, non solo cardiologi "in senso lato", ma cardiologi esperti nelle varie sottospecialità, internisti, epidemiologi, medici di medicina generale e patologi medici, in modo da poter affrontare i vari aspetti: dalla prevenzione, alla diagnosi, dalla terapia ai gruppi particolari come le donne anziane o molto anziane.

La Società Italiana di Cardiologia, nella persona del Presidente, si è resa garante della selezione del gruppo di esperti che hanno costituito il Gruppo di Lavoro.

Definizione generale della problematica: donne e malattie cardiovascolari

La realtà americana

Le MCV costituiscono la prima causa di ospedalizzazione e morte per la donna in molti paesi[1]. In particolare, negli Stati Uniti le MCV rappresentano quasi il 39% dei decessi nella popolazione femminile, con percentuali più elevate per la minoranza etnica afro-americana[2]. Anche in Europa le MCV, includendo ictus ischemico e patologie coronariche, rappresentano la principale causa di morte nelle donne, e i decessi per MCV sono percentualmente superiori nelle donne rispetto agli uomini[3]. Fra le cause di morte nella popolazione femminile, le MCV sono largamente superiori a ogni altra causa di morte, incluso il tumore della mammella: negli Stati Uniti uno ogni 2.6 decessi nelle donne avviene per coronaropatia, ictus ischemico o altre vasculopatie rispetto a uno ogni 30 decessi causati da tumore della mammella[4]. Nel 2000 si è registrato negli Stati Uniti quasi mezzo milione di morti per MCV nelle donne, mentre le morti per tumore sono state di poco superiori a 200 000 (Figura 1)[1].

Tra il 1984 e il 2000, negli Stati Uniti è stata registrata una progressiva e continua riduzione della mortalità maschile per MCV, mentre questo trend non è presente per la popolazione femminile, tanto che dal 1984 la mortalità annuale femminile per MCV è nelle donne superiore a quella maschile[5] (Figura 2). Nell'ambito di tutte le MCV la sola coronaropatia è responsabile di quasi 300 000 decessi/anno nelle donne. Inoltre, la

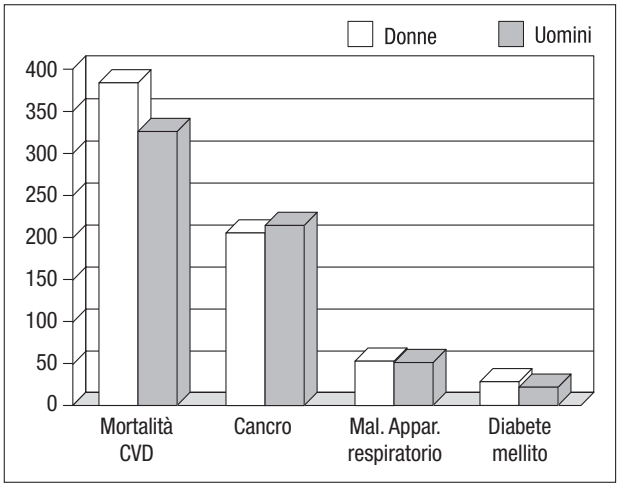

Figura 1. *Principali cause di morte nell'anno 2000 nella popolazione maschile e femminile statunitense. CVD = malattie cardiovascolari. Da Heart and Stroke Statistical Update[1], modificata.*

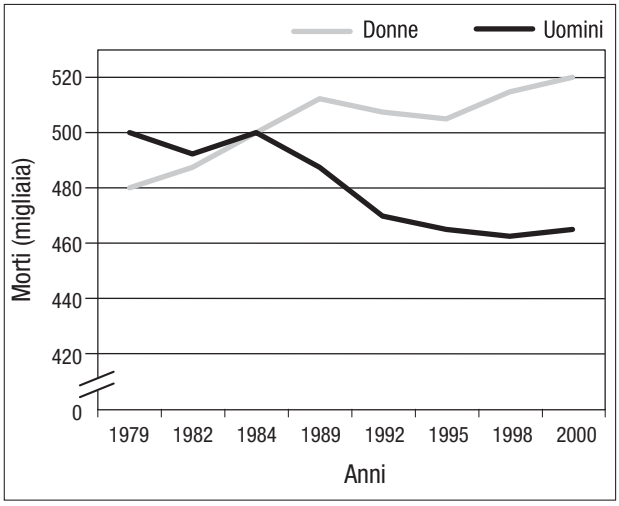

Figura 2. *Trend di mortalità per malattie cardiovascolari negli Stati Uniti fra il 1979 e il 2000. Notare l'inversione di tendenza di mortalità a partire dal 1984 negli uomini rispetto alle donne. Da American Heart Association, Heart and Stroke Statistics[2], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:29:25

mortalità a breve-medio termine risulta superiore nelle donne rispetto agli uomini: il 38% delle donne colpite da un attacco cardiaco muore entro 1 anno, contro il 25% della popolazione maschile con la stessa patologia[6-8]. Queste cifre sono state confermate, come tendenza generale, anche in altre popolazioni occidentali e sottolineano l'importanza clinica, la rilevanza sociale e il grande impatto economico delle MCV nelle donne. Nonostante questi dati demografici ed epidemiologici, tuttavia, vi è spesso una percezione errata o una sottostima del problema del sesso femminile come causa leader di morte e/o disabilità nelle donne, sia fra i clinici che fra le stesse donne, sia negli Stati Uniti che in Europa. Questa sottostima del problema ha una rilevanza pratica, tanto che, a ragione, è stato osservato che l'errata conoscenza e consapevolezza del rischio cardiovascolare è una delle maggiori cause di mortalità e di morbilità delle donne[9].

Dati recenti di studi quali NHANES III[10], CDC/NCHS[1] ed American Heart Association Statistical Report[11] dimostrano quanto segue:

• la prevalenza stimata di MCV nelle donne è sovrapponibile a quella stimata per gli uomini intorno ai 64 anni di età. Tuttavia, supera di gran lunga quella riportata per gli uomini dopo i 75 anni[1] (Figura 3). A causa del progressivo invecchiamento della popolazione, si ritiene che diventerà un fattore primario di differenza tra i due sessi.

• Il numero di dimissioni ospedaliere dopo ictus ischemico nella popolazione femminile è costantemente superiore a quello della popolazione maschile. Infine, la mortalità da ictus ischemico aggiustata per età nella popolazione femminile, sia di razza bianca che di colore, è superiore a quella per carcinoma mammario o polmonare[1] (Figura 3); da questo si deduce che 1 donna su 6 muore di ictus, mentre solamente 1 su 9 svilupperà carcinoma mammario e solamente 1 su 25 morirà verosimilmente per questa causa.

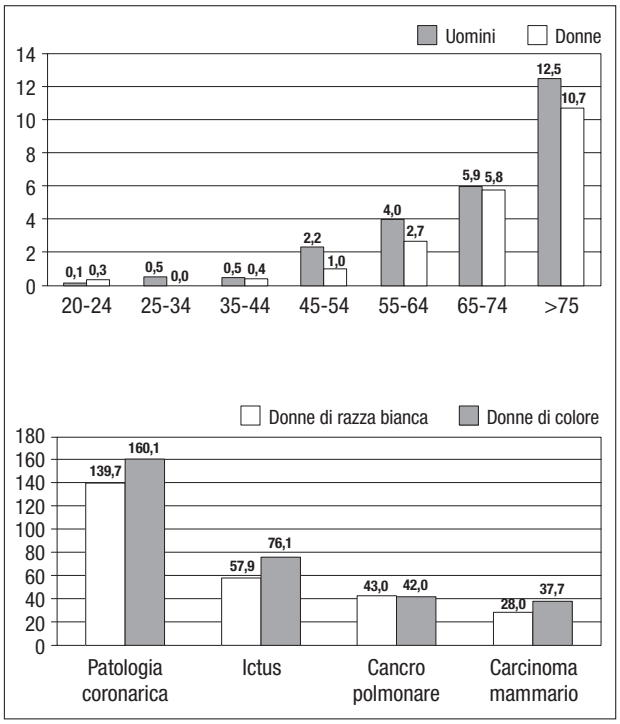

Figura 3. *Prevalenza stimata di malattie cardiovascolari con l'avanzare dell'età* (pannello superiore)*. Mortalità aggiustata per età in donne bianche e di colore* (pannello inferiore)*. Da Volpe et al.[12], modificata.*

Tabella 1. Rischio di morte o infarto miocardico acuto associati al genere femminile in pazienti con patologia coronarica diagnosticata. Dati dall'Euro Heart Survey of Stable Angina.

	Hazard ratio	IC 95%	p
Morte o infarto miocardico	2.07	1.16-3.72	0.01
Morte o infarto, aggiustato per età, diabete, funzione ventricolare sinistra e severità della coronaropatia	2.09	1.14-3.85	0.02
Morte o infarto, aggiustati per età e uso di statine e antiaggreganti	2.07	1.14-3.74	0.02
Morte e infarto aggiustati per età e rivascolarizzazione	2.20	1.22-3.98	0.009

IC = intervallo di confidenza. Da Daly et al.[52], modificata.

Oltre ad essere causa di morte, specie nelle donne, l'ictus ischemico sta diventando sempre più una causa importante di disabilità fisica e mentale. Infatti, gli accidenti cerebrovascolari acuti provocano in circa i due terzi dei sopravvissuti una disabilità residua che può spesso risultare permanente e comportare una grave invalidità fisica[12]. Tuttavia, studi recenti indicano che la disabilità residua è di entità pressoché sovrapponibile nei due sessi, come suggeriscono i dati relativi all'uso di strutture mediche di riabilitazione a Ontario (Canada)[14] e una recente indagine sulla popolazione italiana[13], in cui viene riportata una grave disabilità nello svolgimento dei lavori domestici nel 50% circa dei soggetti. Pertanto, anche da questo punto di vista, l'onere sociale può risultare maggiore nella popolazione femminile. Inoltre, in alcuni studi, il rischio di sviluppare depressione o demenza[15,16] a seguito di ictus risulta maggiore nelle donne, sebbene ovviamente la demenza sia più frequente nei soggetti più anziani, e quindi nelle donne.

Infatti, il motivo principale del maggior impatto dell'ictus nelle donne deve essere ricercato nella maggiore durata della vita media della popolazione femminile. In media, le donne vivono 10 anni più degli uomini, con una probabilità quindi molto maggiore di andare incontro a ictus, dal momento che circa i tre quarti degli ictus ischemici si manifestano in soggetti di età ≥65 anni. L'aumento marcato dell'aspettativa di vita nella donna si riflette anche in una più lunga durata della postmenopausa con conseguente effetto delle alterazioni biologiche e cliniche che intervengono in menopausa sul rischio cardiovascolare (Tabelle 2 e 3). Infine, l'ictus può essere più severo nelle donne data la

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:29:25

Tabella 2. Alterazioni cliniche e biologiche in menopausa.

↑ Pressione arteriosa
↑ Colesterolemia totale e LDL
↓ Colesterolemia HDL
↑ Trigliceridi
↑ Lipoproteina(a)
↑ Insulino-resistenza
↓ Secrezione insulinica
Disfunzione vascolare
↑ Fibrinogenemia
↑ Fattore VII coagulante
↑ Acido urico
Obesità

HDL = proteine ad altà densità; LDL = proteine a bassa densità. Da Volpe et al.[12], modificata.

Tabella 3. Fattori di rischio cardiovascolare in postmenopausa.

↑ Peso corporeo
Ipertensione arteriosa
Ipercolesterolemia
↓ Colesterolemia HDL
Ipertrigliceridemia
Ridotta tolleranza al glucosio
Insulino-resistenza/iperinsulinemia
Iperfibrinogenemia
↑ Aggregazione piastrinica
↑ Attività del sistema renina-angiotensina

HDL = proteine ad alta densità. Da Volpe et al.[12], modificata.

maggiore possibilità di comorbilità frequente nell'età avanzata, sebbene mortalità e disabilità dei pazienti con ictus dello studio Ontario fossero praticamente sovrapponibili nei due sessi nelle fasce di età 65-74, 75-84 e >85 anni[14]. Tuttavia, sulla base del progressivo invecchiamento della popolazione femminile previsto per il 2020[17], con uno zenith di aspettativa di vita media pari a 90 anni nei paesi occidentali e solo di poco inferiore in America Latina e Cina, nei prossimi anni l'ictus ischemico diventerà molto probabilmente una vera e propria epidemia mondiale, con costi sanitari insostenibili e oneri sociali crescenti, a meno che non si rendano disponibili interventi di prevenzione adeguati e di vasta portata.

La realtà italiana

Le malattie cardiovascolari

La principale causa di morte per le donne, anche in Italia, è costituita dalle MCV, che sono responsabili del 46.8% di tutte le morti (n = 130 788 su un totale di 279 352 decessi nel 2002). Tale percentuale è significativamente superiore a quella dovuta ai tumori, che è pari al 24.8%. Negli uomini, le MCV rappresentano il 37.5% delle cause di morte (n = 104 704 su un totale di 276 315 decessi nel 2002) e i tumori causano il 24.8% dei decessi.

Nell'ambito delle diverse MCV, nelle donne di età <75 anni, le malattie ischemiche del cuore costituiscono la percentuale maggiore (31.3%), seguite da malattie cerebrovascolari (27.2%) (Tabella 4).

Nelle donne di età >75 anni le malattie cerebrovascolari sono al primo posto (35.7%) e il numero totale di decessi per MCV è quasi doppio rispetto agli uomini[18] (Tabella 4). La Figura 4 riporta il trend della mortalità per CI dal 1970 al 2002 nelle donne. L'andamento della mortalità 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 e Meridionale con una differenza molto elevata all'inizio degli anni '70 che si riduce gradualmente fino a diventare molto contenuta negli ultimi anni.

In passato, condizioni socioeconomiche, abitudini alimentari, stili di vita, clima, tradizioni, situazioni gene-

Tabella 4. Numero di decessi per malattie del sistema circolatorio, per malattie ischemiche del cuore, per accidenti cerebrovascolari, in uomini e donne di età <75 anni e di età ≥75 anni e tassi grezzi di mortalità x 100 000 per tutte le età. Anno 2002.

	<75 anni (n=)	≥75 anni (n=)	Tasso di mortalità
Malattie del sistema cardiocircolatorio	34 289	70 415	378.31
Uomini	17 246	113 542	443.64
Donne			
Malattie ischemiche del cuore	15 564	23 320	140.49
Uomini	5391	30 438	121.51
Donne			
Accidenti cerebrovascolari	6578	19 786	95.25
Uomini	4685	34 472	132.82
Donne			

Fonte: Istituto Superiore di Sanità, Roma.

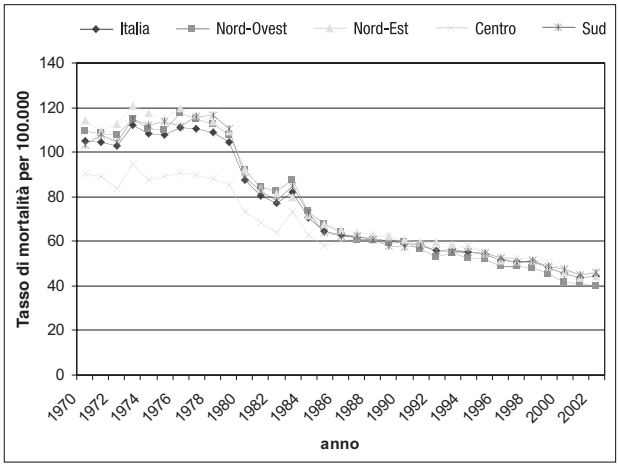

Figura 4. *Mortalità per cardiopatia ischemica, donne, tutte le età. I tassi sono standardizzati con la popolazione mondiale standard, che permette la confrontabilità nel tempo, ma altera la dimensione per il singolo paese. Fonte: Ufficio di Statistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:29:25

tiche erano in grado di spiegare, almeno in parte, le grandi differenze tra Nord e Sud. Diversi sono i fattori riconducibili alla riduzione della mortalità per la CI, fra questi: il miglioramento delle terapie in fase acuta dell'infarto del miocardio (IMA), il miglior controllo farmacologico della pressione arteriosa e della colesterolemia, la diffusione nella popolazione di stili di vita più salutari.

La Figura 5 riporta il trend della mortalità per accidenti cerebrovascolari dal 1970 al 2002 nelle donne. Ad eccezione delle donne del Sud, l'evoluzione della mortalità è caratterizzata da un graduale decremento, dopo una prima fase di incertezza fino alla metà degli anni '70. La geografia della mortalità per accidenti cerebrovascolari è molto diversa da quella descritta per le forme ischemiche del cuore. Non è evidente un gradiente Nord-Sud, ma si possono identificare alcune aree in cui il fenomeno si manifesta con maggiore intensità: i valori più alti si registrano al Sud.

Alla base della riduzione della mortalità vi è, verosimilmente, l'introduzione e progressiva diffusione nella popolazione di un'efficace terapia antipertensiva, essendo l'ipertensione il fattore di rischio più importante per gli accidenti cerebrovascolari.

I dati del Registro Nazionale degli Eventi Coronarici e Cerebrovascolari[19] mostrano che il tasso di eventi coronarici totali (fatali e non) risulta superiore negli uomini rispetto alle donne (Figura 6) e ciò è riscontrato in qualsiasi fascia di età compresa fra i 35 e i 74 anni, coerentemente con quanto riportato in altri paesi, dove il genere femminile risulta avere un "vantaggio" in termini di incidenza inferiore di eventi coronarici, specie in età premenopausale, con un "ritardo" di circa 10 anni rispetto all'incidenza maschile. Tale vantaggio pare annullarsi dopo i 75 anni[19].

La letalità per eventi coronarici risulta superiore nelle donne rispetto agli uomini in tutte le fasce di età (Tabella 5)[19].

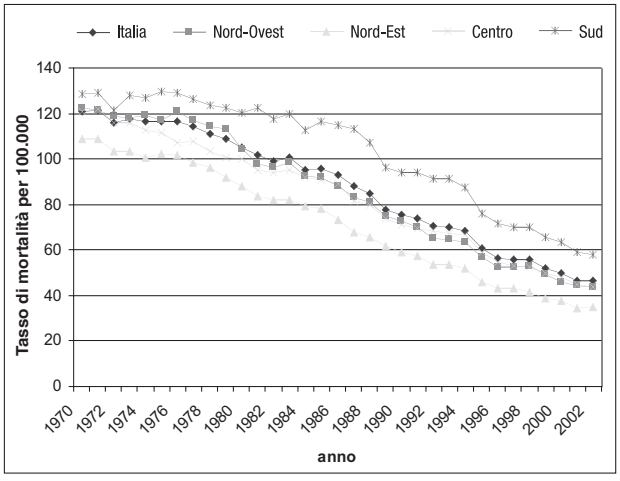

Figura 5. *Mortalità per accidenti cerebrovascolari, donne, tutte le età. I tassi sono standardizzati con la popolazione mondiale standard, che permette la confrontabilità nel tempo, ma altera la dimensione per il singolo Paese. Fonte: Ufficio di Statistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma.*

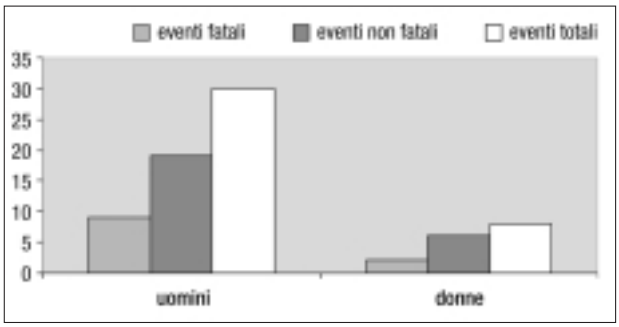

Figura 6. *Tassi di attacco per eventi coronarici (× 10 000), negli uomini e nelle donne, 35-74 anni. I tassi sono standardizzati con la popolazione europea standard. Fonte: Istituto Superiore di Sanità, Registro Nazionale degli Eventi Coronarici e Cerebrovascolari (www.cuore.iss.it).*

Tabella 5. Letalità (%) e intervalli di confidenza (IC) degli eventi coronarici a 28 giorni per età[19].

Classe di età (anni)	Letalità (IC 95%)	
	Uomini	Donne
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)

Ulteriori dati sulle MCV nella donna derivano dall'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare[20], studio condotto tra il 1998 e il 2002, che ha permesso di stimare la prevalenza delle principali MCV in un campione rappresentativo di donne di età compresa tra 45 e 74 anni e distribuite su tutta l'Italia: 5.8% è affetto da angina pectoris, 3% da claudicatio intermittens, 1.5% da ipertrofia ventricolare sinistra, 1.3% da fibrillazione atriale, 1.2% da ictus, 1.2% da attacco ischemico transitorio, 0.8% da infarto.

Il rischio cardiovascolare nella donna

- Sebbene i tradizionali fattori di rischio siano comuni a uomini e donne, vi sono tuttavia significative differenze nei due sessi per prevalenza relativa e significato clinico: il diabete, ad esempio, è caratterizzato da mortalità cardiovascolare superiore nelle donne rispetto agli uomini.
- Sono stati identificati nuovi fattori di rischio nel sesso femminile legati, ad esempio, allo stato ormonale: il deficit di estrogeni in epoca premenopausale costituisce un fattore di rischio squisitamente "femminile".

Recentemente sono state pubblicate le funzioni per la valutazione del rischio cardiovascolare prodotte nell'ambito degli studi longitudinali del Progetto CUORE. Sono stati così costruiti carte e punteggio individuale per la valutazione del rischio cardiovascolare nella donna italiana, a partire da coorti, arruolate e visitate con procedure standardizzate, osservate in tempi relativamente recenti, provenienti da popolazioni abitanti in

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:29:25

differenti aree geografiche d'Italia. La carta e il punteggio si riferiscono al rischio per evento cardio- e cerebrovascolare maggiore fatale e non fatale (infarto del miocardio, ictus, morte coronarica e interventi di rivascolarizzazione) nei successivi 10 anni.

Il totale delle donne osservate è stato di 13 127, sane, cioè che non avevano avuto un precedente evento cardiovascolare, seguite per un periodo mediano di 8 anni, che hanno prodotto 328 primi eventi coronarici o cerebrovascolari. Il punteggio di rischio individuale specifico per le donne è stato calcolato su sette fattori: età, storia di diabete, abitudine al fumo di sigaretta, pressione arteriosa sistolica, colesterolemia totale e colesterolemia legata alle proteine ad alta densità (HDL), terapia antipertensiva[21].

Nella Tabella 6 sono riportati i coefficienti (beta) e gli errori standard dei fattori di rischio utilizzati per calcolare il punteggio individuale, prodotti attraverso il modello degli azzardi proporzionali di Cox, che tiene conto del contributo dei singoli fattori e del periodo di esposizione. I coefficienti non sono confrontabili perché i fattori di rischio hanno unità di misura diverse, pertanto per facilitare la comprensione del ruolo dei fattori di rischio e permettere una loro graduatoria è stato calcolato l'hazard ratio del fattore peggiorato e migliorato di una propria deviazione standard alla linea base e i rispettivi limiti di confidenza. Da questa osservazione si evince il potenziale associato al cambiamento dei singoli fattori[21-23].

L'utilizzo del punteggio individuale di rischio cardiovascolare per le donne italiane appare calcolabile in maniera accurata e affidabile sulla base dei risultati qui presentati. Questo risultato è assolutamente originale, anche in confronto a quanto disponibile nella letteratura internazionale, e può costituire un importante riferimento anche per popolazioni femminili dell'area mediterranea europea con caratteristiche simili a quelle della popolazione femminile italiana[22,23].

Tabella 6. Potenzialità del cambiamento dei singoli fattori sul rischio cardiovascolare a 10 anni calcolato attraverso donne arruolate nel progetto cuore (35-69 anni)[21].

Variabili	Coefficienti aggiustati per età e coorte			Hazard ratio			
	Coefficiente	p	ES	Livello più sfavorevole*	LC 95%	Livello più favorevole**	LC 95%
Età (anni)	0.1029	<0.001	0.0073	2.40	2.12-2.70	0.42	0.37-0.47
Pressione sistolica (mmHg)	0.0200	<0.001	0.0022	1.55	1.41-1.71	0.64	0.58-0.71
Colesterolemia (mg/dl)	0.0035	<0.01	0.0013	1.17	1.05-1.31	0.85	0.77-0.95
Colesterolemia HDL (mg/dl)	-0.0159	<0.001	0.0042	1.28	1.13-1.45	0.78	0.69-0.89
Glicemia a digiuno (mg/dl)***	0.0093	<0.001	0.0017	1.23	1.14-1.33	0.81	0.75-0.87
Diabete (sì, no)	0.5973	<0.01	0.1834	1.82	1.27-2.60	0.55	0.38-0.79
Fumo di sigaretta (sì, no)	0.7266	<0.001	0.1406	2.07	1.57-2.72	0.48	0.37-0.64
Trattamento ipotensivo (sì, no)	0.9107	<0.001	0.1169	2.49	1.98-3.13	0.40	0.32-0.51

ES = errore standard; HDL = proteine ad alta densità; LC = limiti di confidenza. * in caso di variabili continue, hazard ratio del livello peggiore di 1 DS, per le variabili dicotomiche, sì vs no; ** in caso di variabili continue, hazard ratio del livello migliore di 1 DS, per le variabili dicotomiche, no vs sì; *** n = 6673.

I fattori di rischio nella donna in menopausa

I fattori di rischio tradizionali per MCV, quali età, storia familiare, diabete, ipertensione arteriosa, tabagismo, dislipidemia, obesità, inattività fisica, sono comuni ad entrambi i sessi. Per le donne esistono inoltre fattori aggiuntivi di nuova identificazione (vedi paragrafo successivo), per esempio lo stato ormonale, che potrebbero rendere più composita e differenziata la valutazione del profilo di rischio cardiovascolare nelle donne rispetto agli uomini.

Nell'ambito dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare sono stati raccolti i dati sui fattori di rischio tradizionali sopra riportati per le donne in menopausa, epoca della vita in cui aumenta il rischio di MCV. I dati si riferiscono al 1998 e prendono in considerazione solo le donne in menopausa di età compresa tra i 45 e i 74 anni. I dati vengono presentati nelle Figure 8-10 come medie e deviazioni standard per le variabili continue e come frequenze percentuali per quel-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:29:25

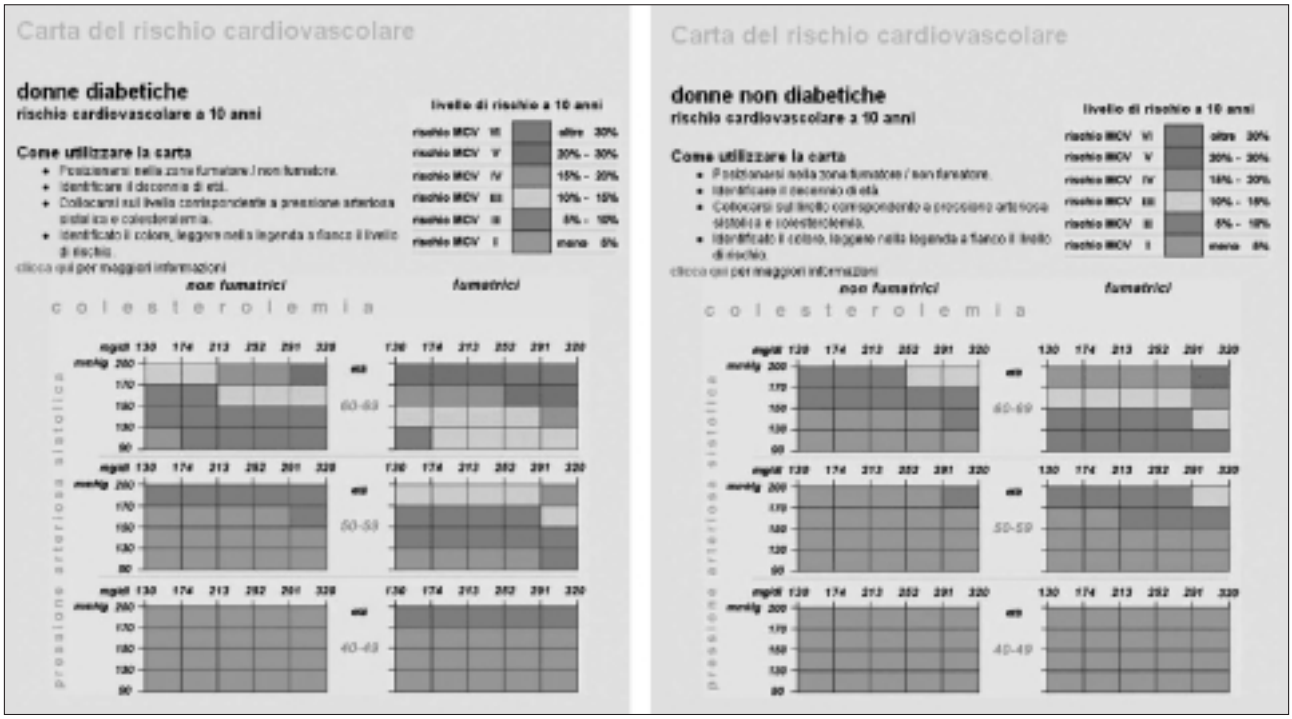

Figura 7. *La carta del rischio cardiovascolare costruita con gli studi longitudinali del Progetto CUORE. MCV = malattie cardiovascolari.*

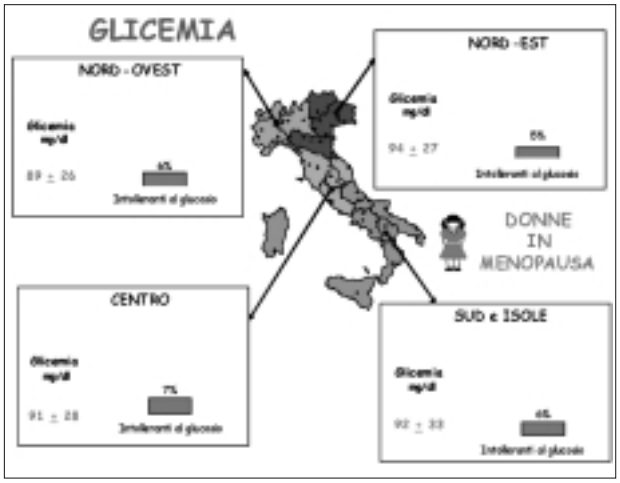

Figura 8. *Valori medi della glicemia a digiuno.*

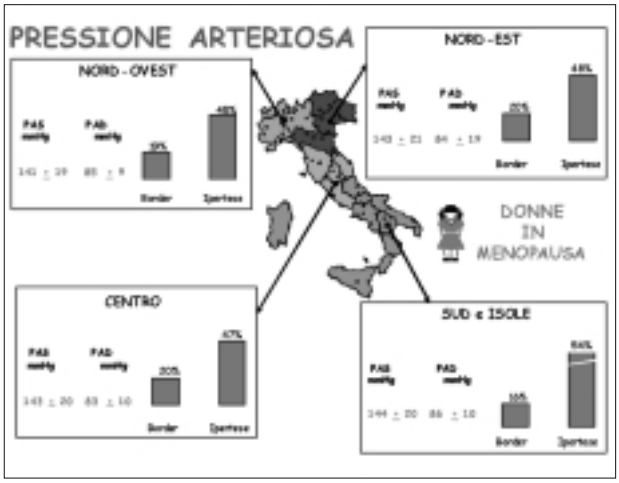

Figura 9. *Valori medi della pressione arteriosa, prevalenza di ipertensione. PAD = pressione arteriosa diastolica; PAS = pressione arteriosa sistolica.*

le categoriche; i dati sono standardizzati per età, pertanto sono confrontabili a livello territoriale. Per quanto riguarda la distribuzione geografica sono state considerate l'Italia intera e le seguenti macroaree: Nord-Ovest, che comprende Piemonte, Valle d'Aosta, Lombardia, Liguria; Nord-Est, che comprende Trentino Alto Adige, Veneto, Friuli Venezia Giulia, Emilia Romagna; Centro, che comprende Toscana, Umbria, Marche, Lazio; Sud e Isole, che comprende Abruzzo, Molise, Campania, Puglia, Basilicata, Calabria, Sicilia, Sardegna. L'età media del campione esaminato è di 62 anni; l'età media dell'inizio della menopausa è risultata di 50 anni.

Diversi studi hanno riportato che il diabete, pur rappresentando un fattore di rischio in entrambi i sessi, è associato ad una mortalità cardiovascolare significativamente maggiore nelle donne rispetto agli uomini. Il diabete sembra annullare il "vantaggio" delle donne, specialmente di quelle giovani, in termini di prevalenza di MCV (Figura 6)[25,26].

In Italia, il valore medio della glicemia a digiuno nelle donne in menopausa è di 91 mg/dl. Il 10% delle donne in menopausa è diabetico (glicemia ≥126 mg/dl), mentre il 6% è in una condizione di rischio (intolleranza al glucosio), con il valore della glicemia

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:29:25

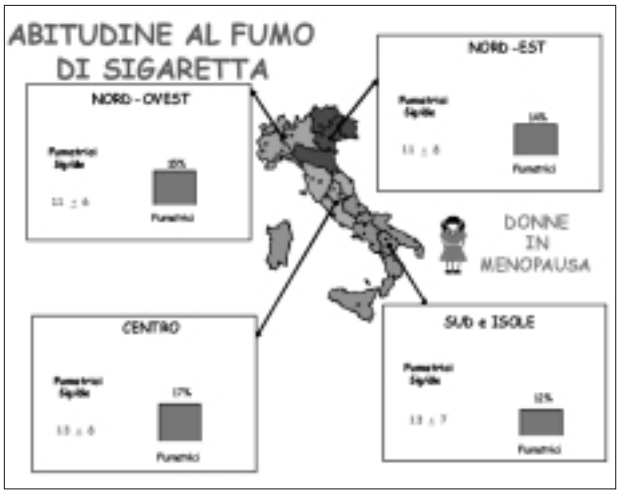

Figura 10. *Abitudine al fumo di sigaretta e numero medio di sigarette fumate al giorno nelle fumatrici.*

compreso fra 110 e 125 mg/dl. Il 33% è affetto da sindrome metabolica definita come la presenza nella stessa persona di tre o più delle seguenti condizioni: obesità centrale (circonferenza della vita >88 cm), glicemia a digiuno >110 mg/dl, trigliceridemia >150 mg/dl, HDL <50 mg/dl, pressione arteriosa >130/85 mmHg. La Figura 8 riporta la distribuzione dei valori medi di glicemia (89 mg/dl nel Nord-Ovest, 94 mg/dl nel Nord-Est, 91 mg/dl al Centro e 92 mg/dl nel Sud e Isole) e la prevalenza di donne intolleranti al glucosio (6% nel Nord-Ovest, 5% nel Nord-Est, 7% al Centro e 6% nel Sud e Isole).

L'ipertensione arteriosa costituisce un noto e importante fattore di rischio cardiovascolare per entrambi i sessi. In Italia, l'ipertensione arteriosa, così come frequentemente definita negli studi di carattere epidemiologico (pressione arteriosa ≥160/95 mmHg, oppure sotto regolare trattamento farmacologico specifico), riguarda in media il 49% delle donne in menopausa.

Il 18% è in una condizione cosiddetta *borderline*, in cui il valore della pressione sistolica è compreso fra 140 e 160 mmHg e quello della diastolica è compreso fra 90 e 95 mmHg. Ovviamente queste definizioni non corrispondono esattamente a quelle adottate nella pratica clinica, ma sono quelle più adatte nell'ambito di studi epidemiologici quando la definizione viene stabilita attraverso la media di due misurazioni successive.

La Figura 9 mostra la distribuzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica raccolta nelle donne del Nord-Ovest (141/85 mmHg), del Nord-Est (143/84 mmHg) del Centro (143/83 mmHg) e del Sud e Isole (144/86 mmHg). La prevalenza delle donne ipertese aumenta nel Sud e Isole, risultando del 45% nel Nord-Ovest, del 48% nel Nord-Est, del 47% al Centro e del 54% nel Sud e Isole. Il valore più alto nelle donne del Sud spiega, almeno in parte, la più elevata mortalità per accidenti cerebrovascolari, per cui la pressione arteriosa costituisce il principale fattore di rischio.

Il tabagismo è un fattore di rischio indipendente per MCV in entrambi i sessi. Tuttavia, mentre tale abitudine è in progressivo declino nella popolazione maschile, è invece in continuo aumento nelle donne, specie in quelle giovani. Inoltre il rischio cardiovascolare legato al fumo agisce sinergicamente con quello legato all'uso di contraccettivi orali, soprattutto nelle donne di età >35 anni, e contribuisce ad una menopausa precoce[27].

Fra le donne in menopausa l'abitudine al fumo di sigaretta riguarda 14 donne su 100. Entrando nei dettagli delle diverse aree geografiche, si osserva che la prevalenza delle fumatrici è del 15% nel Nord-Ovest, del 14% nel Nord-Est, del 17% al Centro e del 12% nel Sud e Isole; le donne fumatrici fumano in media 11 sigarette al giorno al Nord e 13 al Centro e al Sud (Figura 10).

Per quanto riguarda il profilo lipidico, gli studi riportano differenze qualitative legate al sesso; queste differenze riguardano soprattutto la colesterolemia HDL[28], che sembra essere inversamente associata al rischio di CI nelle donne piuttosto che negli uomini. Inoltre i trigliceridi aumentano il rischio relativo di CI in modo superiore nelle donne rispetto agli uomini, soprattutto in quelle anziane[29]. Anche la lipoproteina(a) e l'apolipoproteina(a) sono associate ad un maggiore rischio di CI nelle donne[30].

In Italia il 38% delle donne in menopausa ha colesterolemia totale ≥240 mg/dl oppure è sotto trattamento farmacologico specifico. Il 35% è in una condizione *borderline* (colesterolemia compresa fra 200 e 239 mg/dl). La Figura 11 mostra la distribuzione dell'assetto lipidico: i valori medi della colesterolemia sono pari a 228 mg/dl nel Nord-Ovest, 215 mg/dl nel Nord-Est, 222 mg/dl al Centro e 215 mg/dl nel Sud e Isole. La colesterolemia HDL media è di 62 mg/dl nelle donne del Nord e di 55 mg/dl nelle donne del Centro e del Sud. I valori medi della trigliceridemia sono pari a 118 mg/dl

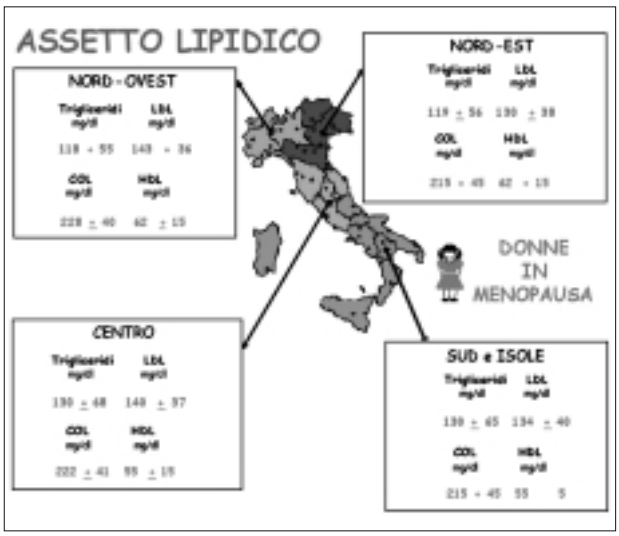

Figura 11. *Valori medi della trigliceridemia e della colesterolemia (COL) totale, HDL e LDL. HDL = proteina ad alta densità; LDL = proteine a bassa densità.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:29:25

nel Nord-Ovest, 119 mg/dl nel Nord-Est, 130 mg/dl al Centro e 130 mg/dl nel Sud e Isole; i valori medi della colesterolemia legata alle lipoproteine a bassa densità (LDL) (calcolata attraverso la formula di Friedewald) sono pari a 143 mg/dl nel Nord-Ovest, 130 mg/dl nel Nord-Est, 140 mg/dl al Centro e 134 mg/dl nel Sud e Isole.

L'obesità è particolarmente presente nelle popolazioni femminili occidentali ed è un fenomeno in aumento, specie nelle donne in postmenopausa. Fondamentale in questo contesto è il ruolo dell'esercizio fisico, tuttavia dagli studi internazionali sembra che, a parità di quantità di esercizio fisico, le donne abbiano meno benefici in termini di riduzione di peso e aumento di HDL rispetto agli uomini[31,32].

In media, in Italia il 30% delle donne in menopausa è obeso, il 40% è in sovrappeso. Il 48% delle donne in menopausa non svolge attività fisica durante il tempo libero.

L'indice di massa corporea varia da 26 kg/m^2 nel Nord-Ovest, 28 kg/m^2 nel Nord-Est, 28 kg/m^2 al Centro e 29 kg/m^2 al Sud; la prevalenza dell'obesità è molto elevata al Sud raggiungendo il 43%, mentre al Centro è del 27%, nel Nord-Ovest del 25% e nel Nord-Est del 24% (Figura 12). La prevalenza dell'inattività fisica lavorativa è maggiore al Centro (16%) rispetto al Sud (8%), al Nord-Est (7%) e al Nord-Ovest (11%); l'inattività fisica durante il tempo libero è al Nord-Ovest del 41%, al Nord-Est del 32%, al Centro del 51% e al Sud del 60% (Figura 13). La prevalenza elevata di condizioni di rischio cardiovascolare nelle donne in menopausa indica come sia indispensabile disporre di indicatori di salute (morbilità, letalità, prevalenza di condizioni a rischio) per orientare ed implementare le azioni di prevenzione primaria e secondaria ed identificare in tempo situazioni suscettibili di miglioramento tali da consentire una buona qualità di vita anche in età avanzata.

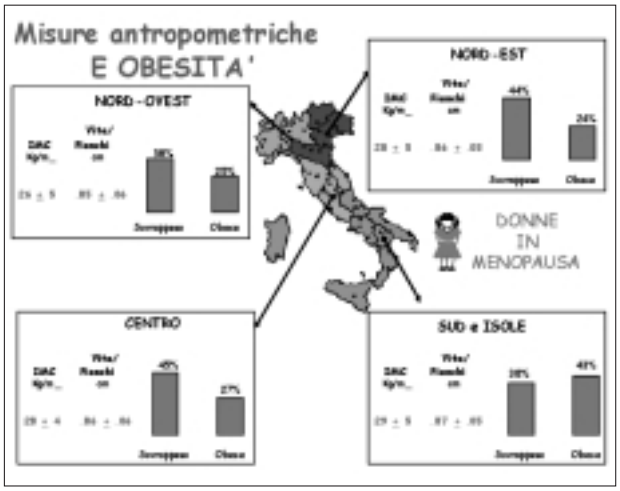

Figura 12. *Valore medio dell'indice di massa corporea (IMC), del rapporto vita/fianchi e della prevalenza del sovrappeso e obesità.*

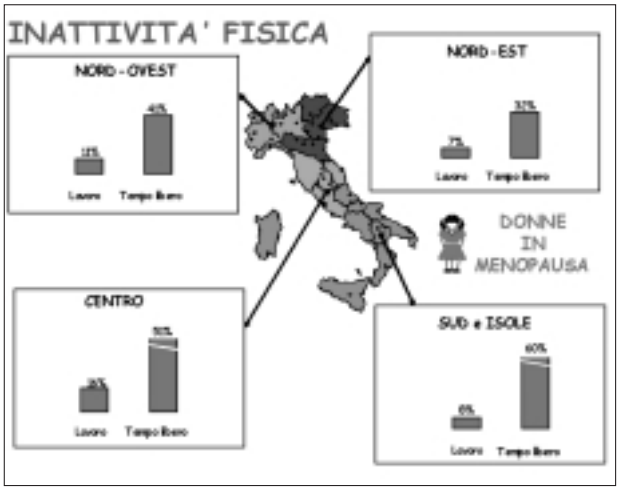

Figura 13. *Prevalenza di inattività fisica nel lavoro e nel tempo libero.*

Le donne ultrasessantenni, periodo di maggiore vulnerabilità, costituiscono una quota considerevole della popolazione generale. Ciò porta alla necessità di sviluppare strategie mirate alla prevenzione primaria e secondaria nelle fasce di età giovane, adulta ed anche più avanzata al fine di garantire un'adeguata qualità di vita a tutte le età. Studi di prevenzione primaria hanno dimostrato infatti che modificazioni dello stile di vita apportano beneficio anche in età avanzata. Rimane importante il principio per cui, proprio perché destinate a vivere più a lungo, è bene che le donne comincino fin dall'età più giovane a migliorare il proprio stile di vita attraverso l'adozione di una sana alimentazione, l'abitudine ad una regolare attività fisica e l'abolizione dell'abitudine al fumo di sigaretta.

Nuovi fattori di rischio

Ai tradizionali fattori di rischio cardiovascolare sopra descritti si sono aggiunti numerosi altri fattori o marcatori di più recente identificazione che possono migliorare le nostre capacità predittive del rischio cardiovascolare nella donna, riassunti nella Tabella 7. La proteina C reattiva (PCR), dosata con metodiche radioimmunologiche ad alta sensibilità (PCR-hs), è un fattore in-

Tabella 7. Elenco di potenziali fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi e di marcatori di danno d'organo nella donna.

Marker infiammatori: proteina C reattiva ad alta sensibilità, fibrinogeno, interleuchina-6
Restringimento arterie retiniche
Calcificazioni coronariche
Anemia
Sindrome metabolica
Ipoestrogenemia
Iperomocisteinemia
Disfunzione endoteliale

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:29:25

dipendente predittivo di CI come dimostrato nelle donne del Women's Health Initiative Study (WHI)[33]. In particolare, le donne con livelli di PCR nel quartile più alto mostravano un rischio di MCV da 5 a 7 volte più elevato rispetto ai quartili inferiori, nei 3 anni di follow-up. Anche nella popolazione femminile del WHI è emerso che le donne con elevata PCR erano proprio quelle che sviluppavano il maggior numero di eventi cardiaci[34]. Altri marker infiammatori con possibili ricadute sul sistema cardiovascolare sono l'interleuchina-6, come pure il fibrinogeno, entrambe proteine della fase acuta. Il valore predittivo dei diversi marker infiammatori nella donna potrebbe essere indicativo di una possibile differenza nella fisiopatologia dell'aterosclerosi legata al genere. Alla base del meccanismo aterogeno, nella donna potrebbero, infatti, prevalere fenomeni a carattere autoimmune. Questa ipotesi è indirettamente supportata da alcune osservazioni: esistenza di differenze fisiologiche nei due sessi dei livelli di PCR a partire dalla pubertà, differenze di concentrazione di PCR legate a diverse etnie (concentrazioni maggiori nelle donne afro-americane).

Inoltre, le donne sono con maggiore frequenza (da 2 a 50 volte di più) affette da patologie infiammatorie su base autoimmune (artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, tiroiditi, sindromi di Raynaud e Takayasu) rispetto agli uomini[35].

Un'alterata reattività vascolare endotelio-mediata, indice di disfunzione endoteliale, può essere assimilata a un fattore di rischio di nuova identificazione o, alternativamente, una misura surrogata di malattia aterosclerotica subclinica in donne a rischio, ancora asintomatiche. In particolare, la misura della vasodilatazione endotelio-dipendente, calcolata come "vasodilatazione flusso-mediata" sull'arteria brachiale con metodi diagnostici non invasivi, specificatamente l'ultrasonografia, si è rivelata un indice importante per la valutazione della cosiddetta "pan-arterial vulnerability", la vulnerabilità dell'apparato vascolare, che permette una maggiore incidenza di eventi cardiaci acuti in presenza di placche aterosclerotiche[36]. Tra l'altro, questo parametro è risultato buon predittore di rischio cardiovascolare in vasti studi[65]. La difficoltà interpretativa dei fattori di rischio tradizionali appare evidente nella popolazione generale e ancor più nella donna, poiché il calcolo del rischio cardiovascolare globale, secondo Framingham o secondo altri nomogrammi, identifica la possibilità di avere un evento cardiovascolare acuto nei successivi 10 anni. Esso non fornisce, quindi, una stima del rischio attuale del singolo paziente che abbiamo di fronte. La determinazione della PCR-hs o il calcolo della vasodilatazione flusso-mediata potrebbe contribuire a meglio caratterizzare il rischio attuale individuale, cioè per quella paziente e in quel momento. La menopausa può costituire un paradigma di fattore di rischio cardiovascolare collegato largamente alla disfunzione endoteliale indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio. Ciò è dovuto semplicemente al fatto che la donna in menopausa perde l'azione estrogenica, che esercita potente attività endotelio-attiva[37].

È stato dimostrato che una riduzione della vasodilatazione flusso-mediata, valutata con metodica ultrasonografica sull'arteria brachiale, è associata a un significativo aumento del rischio dello sviluppo di ipertensione[38], diabete[39] ed eventi cardiovascolari[40] in donne in postmenopausa. Tale indice migliora a seguito di terapia antipertensiva in pazienti ipertese, specie con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori)[41,42]. In questa ottica, accanto al punteggio globale del rischio tradizionale, si potrebbero affiancare altri esami non invasivi per la misura della funzione endoteliale.

La sindrome metabolica identifica una condizione clinica complessa associata a resistenza all'insulina.

La presenza di questa condizione clinica esercita un peso più rilevante come fattore di rischio specie in postmenopausa, periodo in cui, verosimilmente a seguito di una modificazione dell'assetto ormonale, le diverse componenti della sindrome metabolica si presentano più spesso in associazione[43]. È stata osservata una forte correlazione fra sindrome metabolica e depressione. Questo elemento è importante alla luce della forte prevalenza di depressione nelle donne rispetto agli uomini.

Infine è rilevante ricordare l'impatto dello status psicosociale sulla CI. Tale impatto appare superiore nelle donne rispetto agli uomini per vari fattori contingenti: le donne vivono più spesso in condizioni economiche inferiori agli uomini di pari età, un maggior numero di donne sopravvive ai propri partner, vivendo quindi in solitudine, fattori comportamentali quali tabagismo, obesità, scarso esercizio fisico, depressione sono più frequenti nelle donne, specie in postmenopausa[35].

L'azione preventiva

- Gli interventi non farmacologici sullo stile di vita sono il primo intervento raccomandato da attuare per la prevenzione del rischio cardiovascolare, in tutte le categorie di pazienti, con l'obiettivo di promuovere: l'astensione dal fumo, l'attività fisica quotidiana regolare, un contenimento del peso corporeo con indice di massa corporea tra 18.5 e 24.9 kg/m^2, una pressione arteriosa ottimale (<120/80 mmHg).
- Gli interventi farmacologici previsti includono tra gli altri, trattamento per: pressione arteriosa ≥130/85 mmHg e statine per donne ad alto rischio con target LDL <100 mg/dl estensibile sino a 70 mg/dl; aspirina in donne ad alto rischio, o a rischio intermedio ove il beneficio del trattamento sia superiore al rischio di sanguinamenti gastrointestinali; β-bloccanti in donne con precedente IMA.
- Interventi terapeutici non raccomandati sulla base delle evidenze correnti sono: uso di terapia ormonale sostitutiva in donne in postmenopausa come intervento di prevenzione cardiovascolare; aspirina in donne a basso rischio; supplementazioni vitaminiche antiossidanti come prevenzione cardiovascolare.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:29:25

La prevenzione cardiovascolare può essere articolata su due livelli di intervento: un intervento di popolazione, con l'obiettivo di promuovere stili di vita adeguati a diminuire il livello medio dei fattori di rischio principali nella popolazione generale, e un intervento individuale, basato sulla conoscenza del singolo paziente e sulla correzione/controllo dei suoi specifici attori di rischio attraverso lo stile di vita e quando necessario attraverso il trattamento farmacologico.

Linee guida per la prevenzione delle malattie cardiovascolari nelle donne secondo l'American Heart Association

L'American Heart Association (AHA) nel 2004 ha emanato delle linee guida per la prevenzione cardiovascolare nelle donne[9]. Le donne vengono stratificate in tre gruppi di rischio: alto, intermedio, basso, sulla base di fattori riportati in Tabella 8, essenzialmente basati sulla probabilità assoluta a 10 anni di un evento coronarico secondo il *Framingham risk score*, e sulle condizioni cliniche associate. Le strategie preventive per ciascuna categoria di rischio vengono definite secondo diverse classi, da I a III, ove la classe I individua un intervento di prevenzione che deve essere applicato, a meno di controindicazioni specifiche, e la classe III individua gli interventi da evitare in quanto non supportati da evidenze a favore. Le raccomandazioni si basano su diversi livelli di evidenza (da A a C); inoltre viene specificato per ogni raccomandazione anche un indice di "generalizzazione", compreso tra 3 e 0, che indica la probabilità che i dati di prevenzione, specie se ottenuti in studi a prevalente popolazione maschile, possano essere applicabili alla popolazione femminile (Tabella 9). Pertanto, ogni raccomandazione, basata sulle evidenze, è caratterizzata da una classe (indice della "forza" della raccomandazione), dal livello di evidenza che la supporta, e da un indice di generalizzazione.

Tabella 8. Classificazione dei gruppi di rischio di malattie cardiovascolari (MCV) nelle donne, American Heart Association.

Gruppo di rischio	Rischio globale assoluto secondo Framingham a 10 anni	Esempi clinici
Alto rischio	>20%	Cardiopatia ischemica conclamata Patologia cerebrovascolare* Arteriopatia periferica Aneurisma aorta addominale Diabete mellito Nefropatia cronica**
Rischio intermedio	10-20%	Cardiopatia subclinica (ad esempio, calcificazioni coronariche) Sindrome metabolica Fattori di rischio multipli Valori estremamente elevati di un singolo fattore di rischio Parenti di I grado con MCV aterosclerotica ad esordio precoce (<55 anni negli uomini e <65 anni nelle donne)
Basso rischio	<10%	Ad esempio, donne con molteplici fattori di rischio, sindrome metabolica, uno o nessun fattore di rischio
Rischio ottimale	<10%	Stile di vita ottimale

* la patologia cerebrovascolare carotidea (sintomatica o asintomatica >50%) costituisce una situazione ad alto rischio; ** con il deterioramento e il progressivo peggioramento della funzione renale verso l'insufficienza renale terminale, il rischio di malattie cardiovascolari aumenta in maniera importante. Da Mosca et al.[9], modificata.

Tabella 9. Classificazione delle classi di raccomandazioni, dei livelli di evidenza e dell'indice di generalizzazione. American Heart Association.

Classe di raccomandazione	
Classe I	Raccomandazione forte: intervento utile ed efficace
Classe IIa	Evidenza/opinione a favore di una utilità/efficacia dell'intervento
Classe Iib	Utilità/efficacia di intervento meno certa, in base all'evidenza/opinione
Classe III	Intervento inutile/inefficace e potenziamento dannoso
Livello di evidenza	
A	Evidenza sufficiente, sulla base di molteplici trial clinici randomizzati
B	Evidenza limitata, su singolo trial randomizzato o su trial non randomizzati
C	Evidenza basata su opinione di esperti, casi clinici, o pratica clinica standard
Indice di generalizzazione	
1	Alta probabilità che i risultati siano applicabili alle donne
2	Abbastanza probabile che i risultati siano generalizzabili alle donne
3	Poco probabile che i risultati siano generalizzabili alle donne
0	Impossibile valutare se i risultati siano generalizzabili alle donne

Da Mosca et al.[9], modificata.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:29:25

Le strategie di prevenzione individuano una serie combinata di interventi e valutazioni quali:
1) stabilire prima di tutto il livello di rischio della paziente;
2) intervenire sempre con modifiche dello stile di vita (raccomandazione di classe I);
3) intervenire per ridurre gli altri fattori di rischio cardiovascolare sulla base della "forza" delle raccomandazioni (classe I > classe IIa > classe IIb), e per ciascuna classe, tenendo conto del livello di evidenza (A > B > C), ad eccezione dell'intervento sullo stile di vita che rimane una priorità assoluta per tutte le donne;
4) la priorità di intervento basata sul livello di rischio;
5) evitare gli interventi definiti nella classe III. In Tabella 10 sono riassunte le raccomandazioni in funzione della categoria di rischio e della classe. La strategia di intervento è riassunta in inglese dall'acronimo ALOHA: *Assess your risk*, stabilisci il tuo livello di rischio; *Lifestyle recommendations*, priorità delle raccomandazioni sullo stile di vita; *Other interventions*, gli altri interventi sono subordinati alla classe di priorità; *Highest priority*, la priorità maggiore per le donne a rischio più elevato; *Avoid*, evitare gli interventi terapeutici di classe III. I principi di intervento sullo stile di vita sono riassunti in Tabella 11.

Tabella 10. Priorità degli interventi di prevenzione nella pratica clinica secondo il livello di rischio. American Heart Association.

Rischio	Donne ad alto rischio (>20%)	Donne a rischio intermedio (10-20%)	Donne a basso rischio (<10%)
Classe di raccomandazione I	Cessazione abitudine tabagica Attività fisica Dieta Controllo PA Controllo diabete Aspirina, β-bloccanti, ACE-inibitori Controllo colesterolemia	Cessazione abitudine tabagica Attività fisica Dieta Controllo dislipidemia Controllo PA	Cessazione abitudine tabagica Attività fisica Dieta Trattare il singolo fattore di rischio secondo le raccomandazioni
Classe di raccomandazione IIa	Trattare la depressione	Terapia con aspirina	
Classe di Raccomandazione IIb	Supplementazione con acidi grassi omega-3 Supplementazione con acido folico		

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; PA = pressione arteriosa. Da Mosca et al.[9], modificata.

Tabella 11. Interventi di prevenzione basati su cambiamenti dello stile di vita. American Heart Association.

Fumo di sigaretta
Incoraggiare insistentemente la donna ad evitare il fumo e il fumo passivo (Classe I, Livello B, GI = 1)
Attività fisica
Incoraggiare ripetutamente la donna ad effettuare un minimo di 30 min di attività fisica moderata ogni giorno (ad esempio, camminare velocemente) o possibilmente più giorni a settimana (Classe I, Livello B, GI = 1)
Riabilitazione cardiaca
Donna con storia recente di sindrome coronarica acuta, intervento coronarico, angina cronica o di nuova insorgenza, devono partecipare a programmi rieducativi di riduzione del rischio: riabilitazione cardiaca, programmi rieducativi di gruppo, a casa o guidati dal curante (Classe I, Livello B, GI = 2)
Dieta
Consigliare un regime dietetico ricco di frutta, verdura, cibo integrale, derivati del latte a basso contenuto di grassi, pesce, legumi, e proteine da cibi con bassi grassi saturi (ad esempio, pollame, carne magra, vegetali). Ridurre l'assunzione di grassi a <10% delle calorie totali, limitare l'assunzione di colesterolo a <300 mg/die, limitare i transacidi (Classe I, Livello B, GI = 1)
Contenimento/riduzione del peso corporeo
Incoraggiare il contenimento/riduzione del peso corporeo mediante un bilanciamento fra attività fisica, abitudini alimentari e programmi di riabilitazione fisica, in modo da ottenere indice di massa corporea tra 18.5 e 24.0 kg/m^2 e una circonferenza vita <88 cm (Classe I, Livello B, GI = 1)
Fattori psicosociali
Le donne affette da MCV devono essere valutate per potenziale sviluppo di depressione e trattate ove indicato (Classe IIa, Livello B, GI = 2)
Acidi grassi omega-3
Una supplementazione di acidi grassi Omega-3 potrebbe essere considerata in donne ad alto rischio* (Classe IIb, Livello B, GI = 2)
Acido folico
Una supplementazione con acido folico può essere considerata in donne ad alto rischio (ad eccezione dei casi di postrivascolarizzazione) e che abbiano livelli di omocisteina superiori alla norma (Classe II, Livello B, GI = 2)

GI = indice di generalizzazione; MCV = malattie cardiovascolari. * alto rischio definito come MCV o patologia equivalente o rischio assoluto a 10 anni >20%. Da Mosca et al.[9], modificata.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:29:25

La "consapevolezza" della donna negli Stati Uniti

L'importanza della conoscenza da parte delle donne del loro rischio cardiovascolare è stata recentemente dimostrata in uno studio americano su un campione rappresentativo di 1008 donne, condotto fra il 1997 e il 2005. In questo intervallo di tempo la consapevolezza e la conoscenza corretta delle cause di morte della donna e dei suoi principali fattori di rischio cardiovascolare è significativamente aumentata e migliorata fra le donne (Figura 14). Questo miglioramento si è tradotto nella pratica quotidiana in una più accurata azione preventiva da parte delle donne stesse, rivolta a se stesse o ai familiari più stretti.

Questo aumento di conoscenza e consapevolezza ha avuto ricadute pratiche comportamentali: prima di tutto si è tradotta in un incremento delle visite di controllo annuali, poi in un incremento dell'attività fisica, in una alimentazione più salutare, in perdita di peso e, in una percentuale inferiore di donne, nell'interruzione del fumo di sigaretta.

Nello stesso studio, venivano identificati fattori promuoventi/motivanti la salute cardiovascolare, quali la storia familiare o personale per MCV, informazione sui fattori di rischio (mediante letture, programmi televisivi o per sentito dire), motivazione personale a migliorare la propria salute, a sentirsi meglio e vivere più a lungo, evitare l'uso di farmaci, o motivazioni familiari. D'altro canto gli ostacoli e le barriere alla salute cardiovascolare della donna erano identificabili in basso livello di scolarità, appartenenza ad alcune minoranze etniche, età avanzata, ridotta autosufficienza, messaggi percepiti come confusi nei media, scarso intervento da parte degli operatori sanitari, scarsa consapevolezza del proprio livello di rischio, non volontà a cambiare stile di vita, problemi legati al sistema assicurativo sanitario americano. Questi dati appaiono quindi incoraggianti. Non è nota la situazione del nostro Paese in tale senso.

Per un'azione preventiva efficace appare, quindi, importante un'efficace strategia di gruppo e di popolazione, il contatto con persone ancora apparentemente sane, ma che potrebbero presentare fattori di rischio e un atteggiamento medico-paziente che sia di concordance piuttosto che di compliance, che eviti il rischio di recidive e che assicuri una più completa accettazione e comprensione della strategia preventiva proposta al paziente.

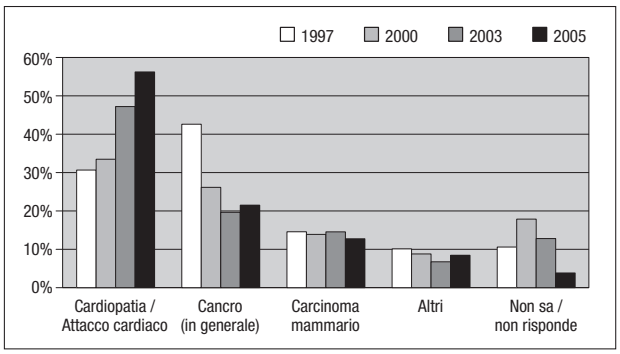

Figura 14. *Principali cause di morte percepite dalle donne, raccolte mediante interviste. Vengono mostrati i dati relativi agli anni 1997, 2000, 2003, 2005. Da Mosca et al.[9], modificata.*

Approccio terapeutico

In generale, esistono aspetti di farmacocinetica legati al genere femminile potenzialmente in grado di influenzare una diversa risposta terapeutica rispetto agli uomini. La minore massa corporea, una più elevata percentuale di tessuto adiposo, un diverso profilo ormonale, che influenza il metabolismo epatico e il legame proteico dei farmaci, e una riduzione relativa della velocità di filtrazione glomerulare, sono tutti potenzialmente in grado di differenziare la risposta terapeutica nella donna rispetto all'uomo. Inoltre le differenze del profilo di rischio cardiovascolare, della diagnosi, dell'eziopatogenesi della CI (vedi paragrafi precedenti), potrebbero indirettamente influenzare la diversa risposta terapeutica nelle donne.

Riguardo alle evidenze sull'efficacia nelle donne dei comuni farmaci usati per il trattamento e prevenzione delle MCV, bisogna tenere presente alcuni "limiti" elencati in Tabella 12, legati soprattutto alla prevalente frazione maschile in molti trial clinici e al fatto che alcune indicazioni terapeutiche/profilattiche relative alle donne sono state ottenute mediante analisi di sottogruppi, piuttosto che mediante studi dedicati, sulla popolazione femminile. Inoltre nessuno dei trial è stato condotto in popolazione mediterranea.

Alcuni studi hanno evidenziato differenze di alcune strategie terapeutiche o di prevenzione applicate alle MCV nelle donne, rispetto alla controparte maschile, anche quando tali differenze non siano supportate da studi clinici controllati. Ad esempio, nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, Klungel et al.[44] hanno riportato una disomogeneità di trattamento tra uomini e donne, fra il 1987 e il 1995, in pazienti ipertesi di età compresa fra i 20 e i 59 anni. In particolare i diuretici erano significativamente più usati nelle donne rispetto ad altre classi di farmaci quali i calcioantagonisti, ACE-inibitori o β-bloccanti che invece erano più usati

Tabella 12. Evidenze di efficacia terapeutica nelle donne: limiti attuali.

Evidenze da studi condotti in prevalenza su uomini
Impiego profuso di evidenze da sottogruppi
Assenza pressoché totale di studi dedicati
Evidenze spesso ignorate anche quando presenti
Assenza di endpoint specifici negli studi
Scarsa valorizzazione dell'interazione demografica
Mancata separazione tra:
- problemi specifici (ad esempio, quale outcome specifico nelle donne?)
- confronto tra sessi (ad esempio, esistono differenze tra uomini e donne in relazione all'outcome?)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:29:25

negli uomini. Tale atteggiamento terapeutico non aveva un razionale basato sulle evidenze che raccomandasse classi di farmaci diverse nell'ipertensione maschile rispetto a quella femminile. Un risultato simile è stato evidenziato dalla studio Brisighella condotto in Italia tra gli anni 1992 e 1996 sull'uso di farmaci usati in monoterapia per l'ipertensione. Tale studio mostra che nell'arco di questi 4 anni, negli uomini l'uso di diuretico decresceva, mentre aumentava significativamente l'impiego di calcioantagonisti e ACE-inibitori. Questo trend non era presente nella popolazione femminile, dove l'uso dei diuretici era pressoché costante, mentre i calcioantagonisti e gli ACE-inibitori subivano un incremento inferiore rispetto alla popolazione maschile (Figura 15)[45].

Lo stesso studio mostra una sopravvivenza libera da eventi a 10 anni migliore nella popolazione maschile, con ipertensione controllata vs non controllata, rispetto alla popolazione femminile[46]. Non è chiaro quale sia la causa di un maggiore impiego di diuretici nelle donne ipertese rispetto agli uomini.

Per quello che riguarda i farmaci ipolipemizzanti, le linee guida dell'AHA indicano per le donne ad alto rischio come raccomandazione di classe I, livello B di iniziare le statine per valori di colesterolo LDL <100 mg/dl, e di iniziare il trattamento con niacina e fibrati per valori bassi di colesterolo HDL o per valori elevati di colesterolo non HDL.

Per donne a rischio intermedio vengono date le stesse raccomandazioni per l'uso di fibrati e niacina (livello B) dopo che sia stato raggiunto mediante statine il livello ottimale di colesterolo LDL. Per le donne a basso rischio la raccomandazione di classe IIa, livello B indica le statine per colesterolo LDL >190 mg/dl e la niacina e i fibrati con le stesse caratteristiche degli altri due gruppi di rischio. Per la raccomandazione su niacina e fibrati, tuttavia, non esistono evidenze dirette nella donna, dato che gli studi clinici randomizzati erano condotti su popolazioni maschili[47]. Inoltre, le evidenze di una riduzione del rischio cardiovascolare, associato a uso di statine, mentre sono chiare per la prevenzione secondaria (Figura 16), risultano meno univoche per la prevenzione primaria, come evidenziato dall'analisi della popolazione femminile partecipante ai trial AFCAPS/TexCAPS e ASCOT-LLA, e soprattutto dal fatto che uno dei maggiori studi di prevenzione primaria, lo studio WOSCOPS, ha reclutato solo soggetti di sesso maschile.

Uno dei problemi terapeutici rimane l'uso subottimale di statine in donne ad alto rischio. È stato di recente riportato in 8353 donne ad alto rischio cardiovascolare, che solo una minoranza assume statine, di cui il 15% di donne con colesterolo LDL <100 mg/dl e solo il 35% di donne con colesterolo LDL >100 mg/dl[48].

La terapia con aspirina resta un intervento farmacologico cruciale in prevenzione secondaria e/o in pazienti ad alto rischio, ed è classificato come intervento di classe I, livello A dall'AHA[9]. Un confronto dei risultati di due diversi studi clinici randomizzati di prevenzione primaria con aspirina, controllati con placebo, ovvero il Physician's Health Study[49] condotto su una popolazione maschile randomizzata a 325 mg di aspirina a giorni alterni, e il WHI[50], condotto invece su una popolazione femminile randomizzata a 100 mg a giorni alterni, ha mostrato un effetto protettivo dell'aspirina sull'IMA negli uomini, mentre questo effetto non era significativo nelle donne. Di contro vi era un effetto protettivo sull'ictus ischemico nel WHI, che non era evidente nel Physician's Health Study. Tutta-

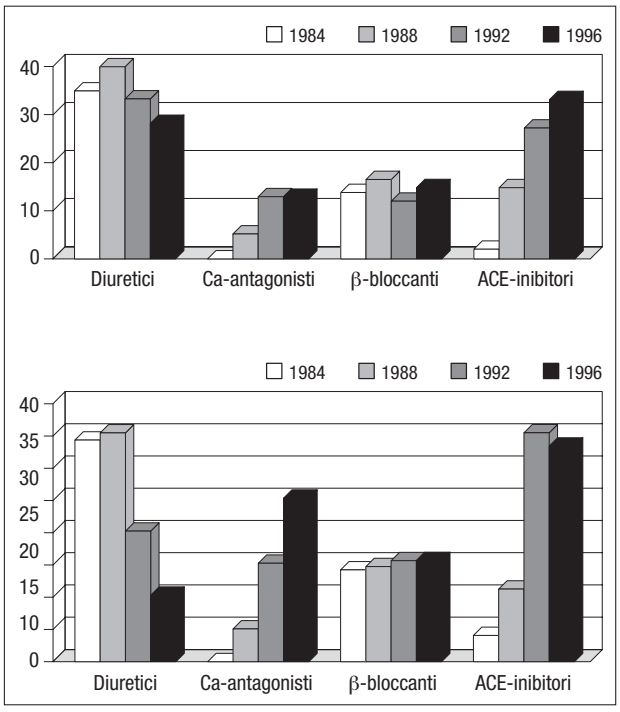

Figura 15. *Brisighella Heart Study: categorie di farmaci antipertensivi in monoterapia.* Pannello superiore: *donne.* Pannello inferiore: *uomini. ACE = enzima di conversione dell'angiotensina. Da Borghi et al.[45], modificata.*

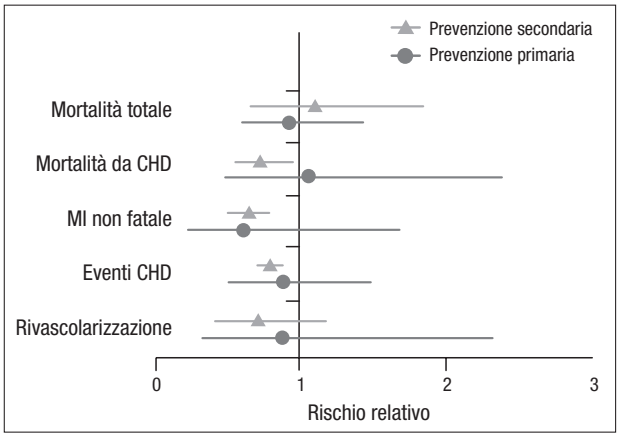

Figura 16. *Benefici della terapia con statine nelle donne, in studi di prevenzione primaria e secondaria. CHD = malattia coronarica; MI = infarto miocardico. Da Modena et al.[24], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:29:25

via, questo confronto indiretto non permette di trarre conclusioni definitive su una possibile differenza legata al sesso dell'effetto dell'aspirina in prevenzione primaria.

Le raccomandazioni dell'AHA[9] indicano l'uso di ACE-inibitori in donne ad alto rischio. Le evidenze sull'efficacia degli ACE-inibitori nella popolazione femminile rimangono eterogenee. In una popolazione di donne anziane (età compresa fra i 65 e gli 84 anni) e ipertese, un ACE-inibitore (enalapril) era equivalente ad un diuretico tiazidico per i seguenti endpoint: qualsiasi evento cardiovascolare, morte per qualsiasi causa, primo evento cardiovascolare; mentre nello stesso studio, per gli stessi endpoint nella popolazione maschile gli ACE-inibitori mostravano una superiorità rispetto al diuretico (hazard ratio 0.83, intervallo di confidenza 0.73-0.97, p <0.02)[51].

Un aspetto importante della terapia cardiovascolare, nelle donne al di fuori dei trial clinici, è stato riportato di recente nell'Euro Heart Survey of Stable Angina[52], che ha evidenziato in donne con angina stabile un uso significativamente minore di aspirina, antiaggreganti, ipolipemizzanti e statine rispetto alla controparte maschile (Tabella 13). Inoltre, vi è carenza di dati circa lo scompenso cardiaco, con effetti terapeutici "probabilmente" comparabili della terapia fra uomini e donne e un impiego subottimale di anticoagulanti nella prevenzione dell'ictus cardioembolico da fibrillazione atriale.

La Tabella 14 riassume e identifica una serie di aspetti da modificare, per ottimizzare la terapia e la prevenzione cardiovascolare nelle donne.

La terapia ormonale sostitutiva: la pratica clinica tra ricerca, esperienza clinica quotidiana e aspettative delle donne[53,54]

Un documento focalizzato su donne e MCV non può non affrontare il problema della terapia ormonale sostitutiva. Vengono qui discussi i temi che riguardano i risultati della ricerca sperimentale e le esigenze che nascono dall'esperienza clinica quotidiana, spesso connesse alle aspettative delle donne.

Gli estrogeni, prematuramente esaltati come "fonte dell'eterna giovinezza" dell'apparato cardiovascolare e quindi da somministrare a tutte le donne senza eccezioni, sono stati successivamente controindicati nella CI. È probabile che sia necessaria una riconsiderazione del loro potenziale effetto vantaggioso, riesaminandone l'impiego almeno per certe indicazioni. I motivi di questa recente rivisitazione degli estrogeni in prevenzione cardiovascolare sono essenzialmente legati al fatto che una condizione clinica ormai ben caratterizzata, l'ipoestrogenismo, rappresenta, in donne in età fertile, quindi giovani, un fattore di rischio per coronaropatia criticamente ostruttiva, valutata mediante angiografia coronarica[55]. Questo dato è decisamente in contrasto con il risultato degli studi randomizzati HERS e WHI[56,57], studi ormai storici che hanno sancito un aumento del rischio di eventi coronarici in donne trattate sia in prevenzione primaria che secondaria con estrogeni. I risultati di questi trial sono stati anche interpretati in modo critico in particolare per via delle differenze nelle popolazioni sulle quali sono state condotte le sperimentazioni (donne sostanzialmente sane), alla tempistica del

Tabella 13. Frequenza dell'uso di terapia basata sull'evidenza in accordo con le linee guida esistenti dopo presentazione al cardiologo nello studio Euro Heart Survey of Stable Angina.

Farmaco	Totale (n=3779)	Uomini (n=2197)	Donne (n=1582)	p uomini vs donne
Antiaggregante	3058 (81%)	1851 (84%)	1207 (76%)	<0.001
Aspirina	2942 (78%)	1784 (81%)	1158 (73%)	<0.001
Ipolipemizzante	1892 (50%)	1156 (53%)	736 (47%)	<0.001
Statina	1830 (48%)	1117 (51%)	713 (45%)	<0.001
β-bloccante	2513 (67%)	1479 (67%)	1034 (65%)	0.21
N. di farmaci antianginosi	1.6±0.9	1.7±0.9	1.6±0.9	0.05

Da Daly et al.[52], modificata.

Tabella 14. Aspetti da modificare nell'ottimizzazione futura dell'intervento terapeutico nelle donne.

Problema	Soluzione	Tempistica
Modificare atteggiamento passivo	Divulgativa	Immediata
Promuovere ricerca attiva evidenze	Divulgativa	Immediata
Familiarizzare con aspetti di tipo farmacologico	Didattica	Immediata
Divulgare evidenze attuali di intervento	Didattica	Immediata
Correggere discrepanze traslazionali (evidenza ⇒ pratica)	Linee guida o strumenti simili	Immediata
Organizzare ricerca comparativa (uomini vs donne)	Trial clinici o metanalisi	Programmabile
Verificare target di intervento specifici	Trial clinici	Programmabile

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:29:25

trattamento o differenze nella scelta dei preparati (non l'ormone naturale), assunti, si potrebbe ipotizzare, in forma farmaceutica non adeguata. Considerando che l'ipoestrogenismo nello studio sopra citato veniva diagnosticato solo sulla base della carenza di 17-β-estradiolo, è forse opportuno riprendere a sperimentare la potenziale protezione degli estrogeni a partire da donne più giovani, con ipoestrogenismo certo. In altri termini, trattare non tutte le donne, ma solo coloro che ne hanno bisogno. Quando questo principio viene osservato, il risultato degli studi cambia radicalmente. Nell'esperienza di Varas-Lorenzo et al.[58] l'incidenza di nuovi episodi di IMA si riduceva significativamente nelle pazienti trattate sia con l'ormone naturale per somministrazione orale, che per somministrazione transdermica. Non stupiscono tali risultati in uno studio osservazionale, poiché in questo tipo di studi, le pazienti che assumono ormoni sono quelle più sintomatiche, cioè con sindrome climaterica e conseguente ipoestrogenismo. Va tuttavia detto che gli studi osservazionali sono problematici per l'interpretazione di validità dell'effetto per via delle difficoltà a tenere in conto tutti i possibili fattori confondenti, come è stato più volte dimostrato in una numerosa bibliografia recente.

Ci sono altre osservazioni che inducono a rivalutare gli estrogeni. In uno studio angiografico, Husak et al.[59] hanno dimostrato che le pazienti che assumevano estrogeni non opposti presentavano un'estensione della coronaropatia significativamente inferiore rispetto a coloro che non assumevano gli estrogeni. Recentemente, in uno studio di Collins et al.[60], sono state valutate in un disegno sperimentale controllato e randomizzato 100 donne trattate con basse dosi di estrogeni (quelle dosi utilizzate da molto tempo nella pratica clinica anche in Italia, cioè 1 mg/die, *per os*, dell'ormone naturale, il 17-β-estradiolo) o con placebo. Tali donne venivano arruolate tra il secondo e il ventottesimo giorno in seguito ad un episodio coronarico acuto. Dopo 1 anno di follow-up, il quadro lipidico era paragonabile tra i gruppi (a causa delle statine che ambedue i gruppi assumevano), ma alcuni indici di ipercoagulabilità, come il fattore VII, erano addirittura più bassi rispetto al gruppo che assumeva placebo. Non si segnalavano outcome avversi, né attivazione della coagulazione. Una considerazione è doverosa circa questo studio. Lo schema di arruolamento risulta simile a quello dell'HERS, ma in questo studio veniva usato l'ormone naturale e non quello equino. Può sembrare una piccola differenza, ma in grado di modificare radicalmente i risultati dello studio.

Il posto degli estrogeni, nelle donne in fase climaterica, è stato preso da farmaci diversi, in grado di arginare tutte (o quasi) le conseguenze dell'ipoestrogenismo tipiche della postmenopausa. Per esempio, oggi, l'ipercolesterolemia si cura in maniera efficace con le statine, l'osteoporosi postmenopausale con i bifosfonati, i sintomi vasomotori con gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSIR), la dispareunia con i lubrificanti vaginali. Tali farmaci, oltre ad essere in genere più costosi, aprono un problema di compliance farmacologica, poiché la donna potrebbe dover assumere più compresse al giorno, oltre a colliri e lubrificanti.

Appare di un certo interesse il fatto che il previsto calo nel consumo di estrogeni non è dimostrabile in Italia, come in molte realtà europee. Questo, oltre ad essere messo in relazione con la difficoltà a recepire indicazioni derivate da sperimentazioni e linee guida in gran parte derivata dall'esperienza nord-americana, è ipotizzabile che sia da mettere in relazione anche al fatto che nessun agente, sintetico o naturale, riesca a sostituire gli effetti del 17-β-estradiolo. Questo fatto appare più in linea con l'aspettativa delle donne a risolvere i loro problemi quotidiani legati ai disturbi climaterici e postmenopausali. I rischi di trombosi venosa, di IMA, e forse anche di carcinoma della mammella, vengono visti, dalla parte delle donne, come facenti parte di un futuro ipotetico (cioè solo un rischio).

Resta tuttavia importante basare le raccomandazioni circa l'impiego degli estrogeni nella pratica clinica sulle principali evidenze disponibili, e attualmente la ricerca clinica non supporta l'impiego degli estrogeni in menopausa come preventivi della CI, dimostrabile in studi randomizzati e controllati[61]. Certamente le analisi per sottogruppi dei grandi trial potrebbero suggerire soluzioni diversificate nell'uso degli estrogeni, anche se dobbiamo essere consapevoli che tali ipotesi necessitano sperimentazioni di efficacia e sicurezza che garantiscano la validità dell'azione professionale e la garanzia della rilevanza clinica per le donne che ne siano coinvolte.

Tra i vari commenti sui trial ce ne sono alcuni di un certo interesse. Per esempio, alcuni autori del trial HERS affermano che gli eventi cardiovascolari nella popolazione dell'HERS sono risultati significativamente superiori solo nelle pazienti che non assumevano statine[62]. Le donne che assumevano statine non mostravano eccesso di eventi cardiaci anche se erano trattate con l'estrogeno, nemmeno nei primi anni di trattamento (quelli riconosciuti più critici). Vale anche la pena ricordare che per quanto sia noto l'aumento di rischio per carcinoma mammario nell'uso di estrogeni, l'uso di ormoni naturali (in particolare progestinici) in associazione agli estrogeni non è stato messo in relazione così stretta e inoltre la forma di tumore che aumenta è una forma relativamente meno aggressiva e monitorabile con un efficiente screening mammografico[53,64]. In conclusione, si potrebbe meglio definire il profilo di una donna candidata a ricevere grande giovamento per la sua salute cardiovascolare dalla terapia ormonale sostituiva in menopausa. Una donna che non abbia superato i 60 anni, con sintomi vasomotori (presenza di sindrome climaterica come marker di ipoestrogenismo), con menopausa "recente" (non più di 5 anni dalla cessazione delle mestruazioni), con un profilo lipidico indicativo di ipercolesterolemia LDL e ipo-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:29:25

colesterolemia HDL (in questo caso sono irrinunciabili le opzioni agenti sullo stile di vita e l'eventuale somministrazione di statina, fortemente raccomandata).

Questa è la tipologia di donna che si presenta più spesso presso i nostri ospedali e presso i nostri centri per lo studio e il trattamento dei disturbi legati alla postmenopausa. Come al solito, i bisogni clinici della popolazione, in un certo senso, rendono inevitabili i ripensamenti anche di trial di grandi dimensioni sui quali molto è stato investito. È la ragione per la quale l'approccio *evidence-based* nella pratica clinica deve sempre contare sulle osservazioni dell'esperienza quotidiana per definire nuove ipotesi da valutare e da eventualmente adottare su larga scala. È importante che si facciano sperimentazioni cliniche sulle nuove possibili ipotesi di utilizzo degli estrogeni al fine di considerare un ulteriore strumento per la prevenzione della CI; soprattutto queste strategie terapeutiche necessitano di attenzione da parte delle agenzie nazionali e sopranazionali per i farmaci perché siano possibili grandi progetti di ricerca indipendente.

Atteggiamenti diagnostici della cardiopatia ischemica nelle donne: quali da cambiare con una certa urgenza e quali in un tempo più lungo e perché?

- Il dolore della sindrome coronarica acuta nella donna può presentare caratteristiche differenti per sede e tipologia (più spesso localizzato nel dorso e al collo, oppure nel precordio, ma non nella regione retrosternale), con una maggiore presenza di sintomi non specifici e spesso ignorati o atipici, rispetto all'uomo.
- La sensibilità, specificità e predittività di molti test diagnostici tradizionali appare in genere inferiore nelle donne rispetto agli uomini, ad esempio è stata dimostrata una bassa sensibilità e specificità del tradizionale elettrocardiogramma (ECG) da sforzo nelle donne.
- La risonanza magnetica e la valutazione della perfusione mediante tecniche di imaging basate su radionuclidi, quali la tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo (SPECT) possono aumentare l'accuratezza diagnostica nelle donne affette da coronaropatia.
- La distribuzione e l'evoluzione delle placche aterosclerotiche sembra differire nei due sessi:nelle donne potrebbe esserci una maggiore frequenza di lesioni multiple o diffuse, con una riduzione del calibro del vaso continua piuttosto che segmentaria, e lesioni erosive e dissecanti, piuttosto che la classica lesione singola con rottura del cap fibroso con trombo occludente.

Nel 2001 Nanette Wenger, insigne studiosa della MCV nelle donne, definiva l'approccio tenuto fino ad allora per la salute delle donne a "bikini", sottolineando così la grande attenzione medica che veniva data a patologie della mammella e dell'apparato genitale e che faceva di fatto passare in secondo piano il resto delle patologie, tra cui le MCV[48]. Un'alterata percezione delle MCV nelle donne è stata, fino a tempi recenti, una delle cause maggiori di mortalità e morbilità nelle donne stesse[9]. Questa problematica si applica anche alla diagnostica di CI nelle donne.

Sintomatologia: il dolore toracico nella donna

Il dolore toracico rimane un sintomo cruciale nella CI maschile e femminile. La valutazione del dolore toracico costituisce un momento fondamentale nella diagnosi e cura della CI nella donna. Nella Tabella 15 sono riassunti i classici sintomi patognomonici di un attacco cardiaco ischemico. La valutazione della cosiddetta "tipicità" del dolore anginoso è ancora oggi un momento cruciale nel processo diagnostico dell'angina e dell'infarto, sia nell'uomo che nella donna, mancando di fatto un test in grado di discriminare, nel momento in cui compare, se quello in corso è un dolore ischemico cardiaco o meno. I vari mezzi diagnostici (ECG, ecocardiogramma, esami ematochimici) possono essere negativi, sebbene ciò non escluda la diagnosi di CI.

Molto spesso donne con angina presentano un quadro angiografico non caratterizzato da placche criticamente occludenti il lume vasale e, anzi, nelle donne il dolore della sindrome coronarica acuta ha caratteristiche differenti per sede e tipologia (più spesso localizzato nel dorso e al collo, oppure nel precordio, ma non nella regione retrosternale). Inoltre, gli altri sintomi che accompagnano la patologia coronarica possono essere differenti, con una maggiore presenza di sintomi non specifici e spesso ignorati o atipici, riassunti in Tabella 16 (assenza di sudorazione e presenza più spesso di dispnea, insonnia, agitazione, nausea e vomito), scarsamente presenti nel sesso maschile. È stata descritta una diversità anche per gli stimoli in grado di scatenare il dolore: nell'uomo tipicamente l'esercizio fisico; nella donna l'esercizio mentale o gli eventi ad impronta emotiva importante. Inoltre, nelle donne sono più frequenti gli

Tabella 15. Caratteristiche "tipiche" dei sintomi di cardiopatia ischemica.

Pressione, bruciore, senso di costrizione al centro del torace
Malessere a braccia, guance, collo, mascella, stomaco e schiena
Dispnea
Faticabilità, sudorazione algida, nausea, debolezza

Da Harvard Medical School website (www.harvard.health.edu), modificata.

Tabella 16. Caratteristiche "atipiche" dei sintomi di cardiopatia ischemica.

Dolore interscapolare, alla mascella o al collo
Dispnea
Sintomi simil-influenzali: nausea o vomito
Facile affaticabilità o astenia
Ansia, inappetenza, malessere

Da Harvard Medical School website (www.harvard.health.edu), modificata.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:29:25

infarti "silenti", non accompagnati, cioè, da alcuna sintomatologia clinica. Importante ricordare che gli studi volti a determinare la cosiddetta "tipicità" dell'angina sono stati effettuati in popolazioni a prevalente componente maschile. Ciò ha certamente contribuito a misinterpretazioni di tale fondamentale fenomeno clinico.

Penque et al.[64], nel 1998, in uno studio su 98 pazienti di cui 51 donne con IMA all'esordio, hanno confermato che, pur essendo il dolore toracico il sintomo più comune ad entrambi i sessi, tuttavia le donne presentavano più frequentemente altri sintomi quali perdita di appetito, dispnea parossistica notturna, dolore in regione dorsale.

I recenti risultati dell'Euro Heart Survey of Stable Angina[52], condotto su oltre 3500 pazienti con angina stabile in Europa, di cui il 42% donne, ha confermato che vi sono significative differenze fra uomini e donne, in termini di severità e durata dei sintomi e prevalenza di fattori di rischio, mostrate in Tabella 17.

In definitiva, al fine di evitare errori e/o ritardi nella diagnosi, bisognerebbe tenere presente che nelle donne il dolore da CI può frequentemente avere caratteristiche atipiche e che può esserci un'apparente assenza di sintomi da sforzo, forse perché le donne affette sono mediamente più anziane degli uomini e spesso meno attive.

Esami diagnostici

Nella Figura 17 vengono schematizzate le raccomandazioni per un corretto iter valutativo iniziale, non invasivo, della paziente con dolore toracico, differenziato per i seguenti obiettivi: 1) diagnosi di ischemia, oppure 2) localizzazione di ischemia[54].

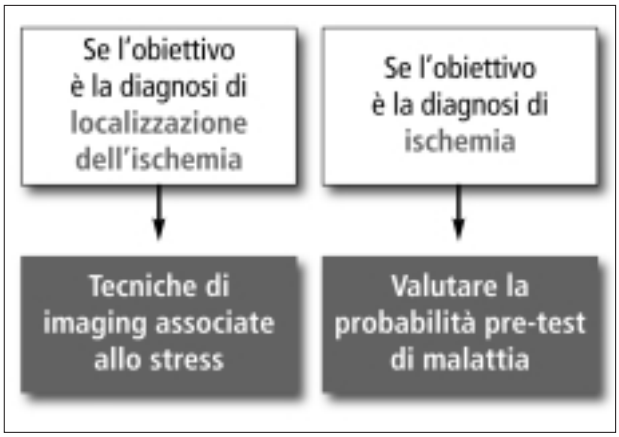

Figura 17. *Raccomandazioni per una corretta valutazione non invasiva. Da Modena et al.[54], modificata.*

Nel caso della diagnosi di ischemia, vengono proposte delle linee guida per l'iter diagnostico nelle donne, basate su una valutazione pre-test di probabilità di malattia coronarica. Per una bassa probabilità di patologia coronarica, non viene raccomandata l'esecuzione di alcun test, mentre nel caso opposto, ovvero per alta probabilità di malattia, viene fortemente raccomandata l'esecuzione di angiografia coronarica. In caso di rischio intermedio, ovvero intermedia probabilità di malattia, viene raccomandata l'esecuzione di test da sforzo con ECG o test di imaging sotto stress (sforzo fisico o stress farmacologico, a seconda delle situazioni cliniche e della capacità della paziente di seguire lo sforzo), come indicato nella Figura 18.

Tabella 17. Caratteristiche cliniche dei pazienti inclusi nell'Euro Heart Survey of Stable Angina.

Variabili	Indagine iniziale (n=3779)		Uomini (%) (n=2197)	Donne (%) (n=1582)	p (uomini vs donne)
	N. con dati disponibili	%			
Età (anni)	3731	61±11	60±11	62±11	<0.001
Severità a sintomi (CCS)	3472				
Classe I		38.8	41.3	35.1	<0.001
Classe II		48.7	46.1	52.5	
Classe III		12.5	12.6	12.3	
Durata angina (mesi)	3520				
<1		1.5	1.7	1.2	0.001
0-5		52.8	55.2	49.5	
6-11		21.0	20.7	21.4	
>12		24.7	22.5	27.9	
Segni di insufficienza cardiaca	3769	7.9	8.3	7.1	0.18
Pregresso IMA	2901	4.5	5.4	3.1	0.004
Pregresso TIA	3779	5.2	5.9	4.2	0.002
Arteriopatia periferica	3779	7.1	7.4	6.6	0.32
Diabete	3666	17.8	17.1	18.8	0.18
Ipertensione	3676	61.7	58.6	66.0	<0.001
Fumo	3553	53.0	69.1	30.0	<0.001
Dislipidemia	3174	58.1	57.2	59.3	0.24

CCS = Canadian Cardiovascular Society; IMA = infarto miocardico acuto; TIA = attacco ischemico transitorio. Da Daly et al.[52], modificata.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:29:25

Tuttavia, è stato variamente osservato in diversi studi che la sensibilità, specificità e predittività di molti test diagnostici tradizionali appare in genere inferiore nelle donne rispetto agli uomini[65,66]. La problematica diagnostica nelle donne con CI è stata affrontata nello studio WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation). Gli obiettivi di questo studio erano: migliorare i test diagnostici per CI nelle donne, studiare i meccanismi fisiopatologici e la prognosi in donne con ischemia in assenza di patologia ostruttiva coronarica, valutare l'influenza di ormoni e menopausa sui sintomi e sui risultati dei test diagnostici.

Tale studio ha arruolato 954 pazienti fra il 1996 e il 2000. I risultati di questo studio confermano una differenza fra i due sessi per l'angina[67]. Da un punto di vista fisiopatologico la disfunzione microvascolare sarebbe prevalente nelle donne e potrebbe spiegare il paradosso di segni e sintomi di ischemia cardiaca senza patologia ostruttiva coronarica documentabile angiograficamente. Lo studio WISE conferma una bassa sensibilità e specificità del tradizionale ECG da sforzo nelle donne. La sensibilità dell'ecocardiografia da stress alla dobutamina è bassa nelle donne con patologia del singolo vaso, ma è buona in donne con stenosi vascolari multiple[66].

Lo studio WISE ha inoltre evidenziato che la risonanza magnetica e la valutazione della perfusione mediante tecniche di imaging basate su radionuclidi, tipo la SPECT possono aumentare l'accuratezza diagnostica nelle donne affette da coronaropatia[68].

Infine, la distribuzione dell'aterosclerosi nei vasi epicardici potrebbe differire nei due sessi (Figura 19)[69]: negli uomini si avrebbe una prevalenza di lesione singola ostruttiva/stenosante, segmentaria (Figura 19A), mentre nelle donne potrebbe esserci una maggiore frequenza di lesioni multiple o diffuse, con una riduzione del calibro del vaso continua piuttosto che segmentaria (Figura 19B). Anche l'evoluzione della placca sembra differire nei due sessi (Figura 20) specie negli infarti acuti di donne giovani. In tali circostanze vengono spesso osservate lesioni coronariche erosive e dissecanti, piuttosto che la classica lesione con rottura del cap fibroso e trombo-ostruttivo. Su questa base anatomo-patologica è comprensibile il fatto che la terapia trombolitica risulti inefficace in alcune donne, data l'assenza di trombo.

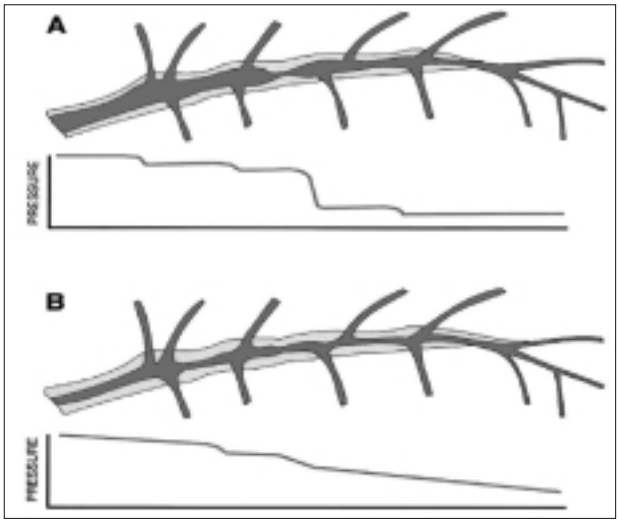

Figura 19. *Rappresentazione schematica di una riduzione di calibro di un vaso segmentaria* (A) *e diffusa* (B)*, con il relativo andamento della pressione. Da Gould[69], modificata.*

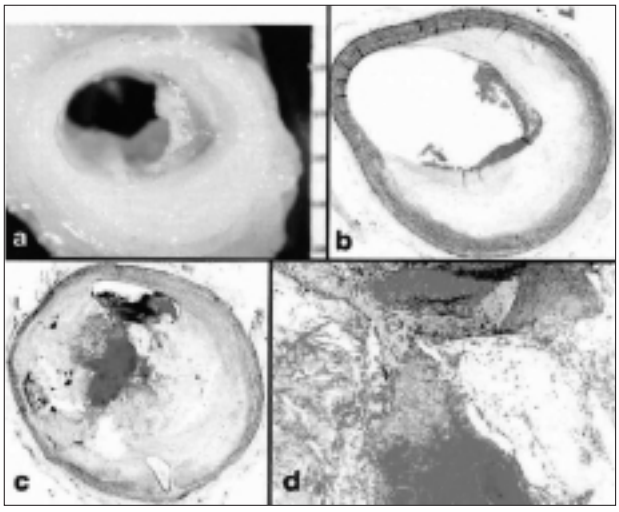

Figura 20. *Esempio di erosione di placca in donna giovane, che mostra una placca eccentrica con trombo subocclusivo in diverse sezioni e proiezioni* (a-d)*. Da Bairey Merz et al.[67], modificata.*

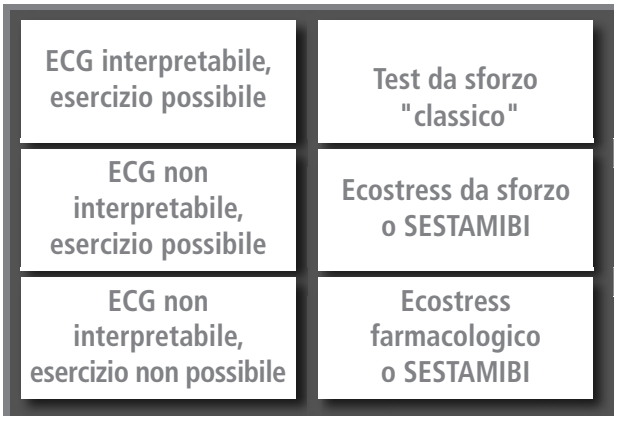

Figura 18. *Raccomandazioni per un iter diagnostico in caso di probabilità intermedia di malattia coronarica. ECG = elettrocardiogramma. Da Modena et al.[54], modificata.*

Le donne con sintomi e segni di ischemia miocardica, ma senza evidenza di patologia coronarica all'angiografia, dovrebbero quindi effettuare ulteriori approfondimenti diagnostici. Un esame che si è rivelato utile in queste pazienti è la risonanza magnetica spettroscopica con fosforo (^{31}P MRS) che evidenzia anomalie metaboliche del miocardio ischemico, rivelate da una riduzione del rapporto creatinina plasmatica/adenosina trifosfato dopo stress. Un reperto di questo tipo si accompagna a prognosi sfavorevole.

Una patologia microvascolare, possibilmente su base infiammatoria/autoimmune potrebbe fornire una

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:29:25

spiegazione unitaria da un punto di vista fisiopatologico per le differenti specificità dei test diagnostici, per l'assenza di lesioni critiche angiograficamente rilevabili, per la rilevanza degli indici infiammatori come fattore di rischio nella donna e per la diversa morfologia ateromatosa, finora discusse (vedi anche sezione fattori di rischio). La prevalenza di coronaropatia non ostruttiva e la più alta prevalenza nella donna di ischemia miocardica sembra dovuta a disfunzione endoteliale, ridotta compliance arteriosa, disfunzione microvascolare; il tutto in vasi con lume relativamente ristretto e maggior rimodellamento positivo[70]. Questo spiegherebbe il reperto di eterogeneità della perfusione miocardica con più alta prevalenza di aticipità dei sintomi e IMA non Q. Questo si differenzia da quanto avviene nell'uomo, dove la patologia ischemica è prevalentemente causata da lesione classica di tipo ostruttivo/stenosante (*culprit lesion* degli anglosassoni)[71].

In considerazione delle differenze di segni, sintomi, sensibilità e specificità di test diagnostici e forse anche di eziopatogenesi della CI delle donne, osservati specie nello studio WISE, potrebbe essere importante considerare altri segni/esami, come indici prognostici quali: determinazione di anomalie della parete vascolare (retinogramma con evidenza di assottigliamento dell'arteria retinica, calcificazioni coronariche, mediante cardiotomografia computerizzata, reattività dell'arteria brachiale), valutazioni del metabolismo cardiaco (tomografia ad emissione di positroni, spettroscopia, ^{31}P MR), funzionalità ventricolare e ipertrofia ventricolare sinistra[72].

In conclusione, bisognerebbe quindi aumentare la conoscenza delle espressioni cliniche della CI nelle donne, piuttosto che cercare di applicare il modello "maschile" della diagnosi e terapia delle CI nella donna.

Inoltre, nuovi test di imaging, perfusionali e metabolici, con significato diagnostico e prognostico, devono essere considerati nella donna, sintomatica e non. Infine, la menopausa conferisce alle donne uno stato di nuova vulnerabilità in termini di rischio di futuri eventi cardiaci, verosimilmente su base endoteliale.

- Un recente studio europeo osservazionale (Euro Heart Survey) su pazienti con angina stabile all'esordio seguiti per 1 anno ha mostrato che le donne venivano significativamente meno sottoposte a test funzionali per ischemia, ad angiografia, ad interventi di rivascolarizzazione.
- Le donne erano significativamente meno trattate con terapie adeguate di prevenzione secondaria, anche in pazienti con conferma angiografica della coronaropatia.
- Nel gruppo di donne con patologia confermata angiograficamente, il sesso femminile era significativamente associato a maggior rischio di morte e IMA indipendentemente da età e altri fattori predittivi.
- Questi dati recenti costituiscono un'evidenza forte che le donne con angina stabile sono attualmente sottoposte a procedure diagnostiche e a terapie subottimali, corroborando ancora di più il fatto che esiste una disparità tra i sessi e che questa problematica deve essere seriamente presa in considerazione.

Conclusioni e raccomandazioni

Le pagine che sono state realizzate evidenziano bene lo stato dell'arte riguardo al problema "donne e cardiopatie" come attualmente traspare dalla più recente letteratura. Leggendo queste pagine si coglie però, in modo abbastanza netto, un senso di grande disagio, sia culturale che clinico pratico, poiché appare chiaro quanti pochi passi in avanti siano stati fatti finora riguardo alla comprensione intima, fisiopatologica, di questo argomento. In alcuni momenti sembra finanche che manchino le basi per poter azzardare teorie e/o proporre ipotesi. Per quel che riguarda i fattori di rischio, solo per fare un esempio, esistono enormi differenze sesso-correlate: noi non sappiamo ancora perché nella donna il diabete (a parità di tutti gli altri fattori) abbia un peso circa doppio rispetto al sesso maschile. Non sappiamo, ancora, come mai nella donna italiana la colesterolemia HDL sia uno dei fattori più importanti nell'individuare il livello di rischio cardiovascolare così come lo è la pressione arteriosa sistolica, probabilmente fortemente influenzata dall'obesità, e come mai il fumo di sigaretta abbia un peso così rilevante, maggiore rispetto agli uomini. Altri esempi mettono in luce le nostre grandi carenze in termini di diagnosi della cardiopatia coronarica acuta, e, non ultimo, della gestione terapeutica. In buona sostanza si può affermare che, per molti processi, brancoliamo letteralmente nel buio.

La ragione di ciò sta certamente e in parte nell'esiguità del numero dei gruppi di ricerca che si occupano dell'argomento, anche perché questo tema specifico manca di quell'*appeal* forte che sembra dirigere sempre di più le nostre cardiologie verso procedure interventistiche complesse (= maggiori *diagnosis-related groups*), a scapito della buona pratica clinica. Ci sembra che si stia vivendo, addirittura, un'"era delle riscoperte". Si pensi che le ultime due ricerche che sono apparse su *Circulation* riguardo alla diagnosi di cardiopatia e, soprattutto, riguardo alla nostra capacità di predire il rischio di eventi cardiovascolari maggiori, sia l'ECG. Il più vecchio e probabilmente anche il più impreciso (soprattutto nella donna) dei metodi non invasivi di diagnostica cardiologica a nostra disposizione sembra assurgere a metodica chiave nel predire il rischio di eventi cardiovascolari nella donna. Al di là della validità dei dati in sé e delle conseguenze cliniche nulle di questi lavori (l'ECG era analizzato automaticamente da alcune specifiche macchine che probabilmente non avranno altra diffusione se non quella degli ambulatori dei ricercatori dello studio), crediamo che sia utile ricordare come non sia opportuno fare riferimento unicamente ai risultati di un unico studio, sia pure di grandi dimensioni, e che sia auspicabile che alcuni risultati vengano riconsiderati attraverso nuove valutazioni. Questo denota però, ancora di più, come i processi fisiopatologici e le ricadute cliniche siano ben lungi dall'essere stati compresi. I problemi emergenti e pratici sono altri. Ci viene in mente il sempre più alto

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:29:25

numero di donne che si ammalano di aterosclerosi ostruttiva, contrapposto alla nostra scarsa capacità diagnostica. Il che conduce, per esempio, al fatto che almeno il 35% delle coronarografie eseguite in tutta Europa su pazienti di sesso femminile sia a coronarie sane. Inoltre, il rischio di eventi cardio- e cerebrovascolari è spesso alto anche in presenza di coronarie e carotidi angiograficamente indenni. Per risolvere questa *impasse*, dobbiamo cominciare a pensare diversamente; dobbiamo auspicare una vera e propria rivoluzione copernicana. Dobbiamo, in altri termini, smettere di considerare la MCV della donna uguale a quella dell'uomo; o meglio, solo una parte (tipicamente quella della donna anziana) della cardiopatia aterosclerotica è simile nei due sessi, mentre per molti aspetti clinici e di risposta ai farmaci, esiste un fenotipo (e perché no, probabilmente anche un genotipo) differente per uomini e donne. Arriveremo ad avere una CI diversa nella donna rispetto all'uomo, e forse ad una diversa farmacia (intesa come insieme di farmaci efficaci nel curare il cuore)? Questo ancora non lo sappiamo, ma sappiamo con certezza che i processi che ci immaginiamo alla base delle cardiopatie nelle donne risultano, crediamo, profondamente diversi da quello che noi pensiamo attualmente. Ciò porta ad inevitabili conseguenze: cardiopatie sottodiagnosticate e/o non adeguatamente trattate, con il rischio di sottouso di procedure salvavita, oppure con il rischio di effetti tossici o di morte in seguito all'uso di dosaggi elevati di certi farmaci o, in alternativa, di mancanza di effetto terapeutico in relazione all'uso di bassi dosaggi di altri. Per evitare questo la risposta può essere una sola, continuare l'osservazione di popolazioni di sesso femminile, ma, soprattutto, effettuare studi *ad hoc* e progredire nel campo delle conoscenze.

Riassunto

Le cardiopatie nelle donne presentano uno spettro di incidenza, una gravità e una prognosi molto diversa rispetto alle medesime malattie nell'uomo. Inoltre, i mezzi utilizzati per porre una corretta diagnosi possono essere molto diversi nei due sessi. Quello che risulta davvero problematico quando si cerca di affrontare il problema dell'approccio "genere-correlato" alla cardiopatia aterosclerotica, è proprio la valutazione del rischio di sviluppare tale condizione nella donna.

Questa rassegna rappresenta l'opinione di un gruppo di esperti, facente capo alla Società Italiana di Cardiologia e coordinato dal suo presidente, su tutti i punti maggiormente dibattuti del rapporto donna-cardiopatia. Tale gruppo di lavoro ha analizzato la corposa letteratura prodotta negli ultimi anni, integrando i concetti emersi con la propria esperienza di professionisti avvezzi allo studio ed al trattamento di pazienti cardiopatici di sesso femminile.

In primis viene trattata l'epidemiologia della cardiopatia coronarica nelle donne, con risalto sulla differenza che esiste, ed è forte, tra la condizione di rischio della donna negli Stati Uniti d'America e la donna italiana. A seguire, vengono illustrati i nuovi fattori di rischio che sono stati specificamente studiati in popolazioni femminili e che potrebbero essere utilizzati per un miglior inquadramento del rischio cardiovascolare, e analizzate le differenze di genere sulla diagnosi, risposta alla terapia, prognosi della cardiopatia aterosclerotica. Vengono, infine, effettuate alcune considerazioni sulla terapia ormonale di sostituzione della menopausa e vengono forniti suggerimenti per un corretto inquadramento diagnostico, prognostico e terapeutico della donna.

La cardiopatia aterosclerotica rappresenta una patologia realmente differente nei due sessi. L'approfondita analisi della letteratura, integrata con l'esperienza clinica quotidiana di questo gruppo di esperti, ritiene ragionevole supporre che i meccanismi alla base dello sviluppo della malattia aterosclerotica possono realmente essere diversi, o meglio peculiari, nei due sessi. Di conseguenza, un approccio che tenga conto di tali differenze è fortemente raccomandato, al fine di ottenere una corretta diagnosi nella maggior parte dei casi, un'adeguata valutazione del rischio cardiovascolare globale e della prognosi, e un adeguato approccio terapeutico, con l'obiettivo ultimo di evitare le tante morti cardiovascolari che affliggono in maniera corposa il sesso femminile.

Parole chiave: Donna; Genere, Menopausa; Raccomandazioni.

Bibliografia

1. American Heart Association. 2002 Heart and stroke statistical update. Dallas, TX: American Heart Association, 2001.
2. Wenger NK. Coronary heart disease: the female heart is vulnerable. Prog Cardiovasc Dis 2003; 46: 199-229.
3. Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillon P, Banegas Banegas JR, Gutierrez-Fisac JL, del Rey Calero J. The association between mortality from ischaemic heart disease and mortality from leading chronic diseases. Eur Heart J 2000; 21: 1841-52.
4. Wenger NK. Coronary heart disease in women: evolving knowledge is dramatically changing clinical care. In: Julian DJ, Wenger NK, eds. Women and heart disease. London, Martin Dunitz, 1997: 21-38.
5. Salomaa V, Miettinen H, Niemela M, et al. Relation of socioeconomic position to the case fatality, prognosis and treatment of myocardial infarction events: the FINMONICA MI Register Study. J Epidemiol Community Health 2001; 55: 475-82.
6. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, et al, for the National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. N Engl J Med 1999; 341: 217-25.
7. Bonarjee VV, Rosengren A, Snappinn SM, James MK, Dickstein K, for the OPTIMAAL Study Group. Sex-based short-and long-term survival in patients following complicated myocardial infarction. Eur Heart J 2006; 27: 2177-83.
8. Hasdai D, Porter A, Rosangren A, Behar S, Boyko V, Battler A. Effect of gender on outcomes of acute coronary syndromes. Am J Cardiol 2003; 91: 1466-9.
9. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al, for the American Heart Association. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. Circulation 2004; 109: 672-93.
10. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, et al. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys, 1960 to 1991. Hypertension 1995; 26: 60-9.
11. American Heart Association. 1997 Heart and stroke facts: statistical update. Dallas, TX: American Heart Association, 1996.
12. Volpe M, Savoia C, Bagalino A, Rubattu S. Cerebrovascular disease in women. J Hypertens Suppl 2002; 20: S39-S43.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:29:25

13. Prencipe M, Ferretti C, Casini AR, Santini M, Giubilei F, Culasso F. Stroke, disability, and dementia: results of a population survey. Stroke 1997; 28: 531-6.
14. Holroy-Leduc JM, Kapral MK, Austin PC, Tu JV. Sex differences and similarities in the management and outcome of stroke patients. Stroke 2000; 31: 1833-7.
15. Kotila M, Numminen H, Waltimo O, Kaste M. Depression after stroke: results of the Finnstroke study. Stroke 1998; 29: 368-72.
16. Skoog I, Nillson L, Palmeretz B, Andreasson LA, Svanborg A. A population-based study of dementia in 85-year-olds. N Engl J Med 1993; 328: 153-8.
17. Gillum RF. The epidemiology of stroke in Native Americans. Stroke 1995; 26: 514-21.
18. www.iss.it/site/mortalita
19. 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 (Suppl 10): 667-73.
20. Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari. II edizione. Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare Italiano. Ital Heart J 2004; 5 (Suppl 3): S49-S92.
21. Panico S, Palmieri L, Vanuzzo D, Ferrario M, Giampaoli S, a nome del Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE - Studi Longitudinali. Il rischio di primo evento cardiovascolare maggiore nella donna italiana: risultati del Progetto CUORE. Ital Heart J 2004; 5 (Suppl 8): 59S-63S.
22. Palmieri L, Donfrancesco C, Giampaoli S, et al. Favorable cardiovascular risk profile and 10-year coronary heart disease incidence in women and men: results from the Progetto CUORE. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2006; 13: 562-70.
23. Giampaoli S, Palmieri L, Panico S, et al. Favorable cardiovascular risk profile (low risk) and 10-year stroke incidence in women and men: findings from 12 Italian population samples. Am J Epidemiol 2006; 163: 893-902.
24. Giampaoli S, Panico S, Meli P, et al, e il Gruppo di Ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. Fattori di rischio cardiovascolare nella donna in menopausa. Ital Heart J Suppl 2000; 1: 1180-7.
25. 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.
26. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women: the Framingham Study. JAMA 1998; 260: 3456-60.
27. 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: 1303-9.
28. Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, Barrett-Connor E, Payne GH, Harlan WR. Cholesterol and heart disease in older persons and women. Review of an NHLBI workshop. Ann Epidemiol 1992; 2: 161-76.
29. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. J Cardiovasc Risk 1996; 3: 213-9.
30. Craig WY, Neveux LM, Palomaki GE, Cleveland MM, Haddow JE. Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies. Clin Chem 1998; 44: 2301-6.
31. Kushi LH, Fee RM, Folsom AR, Mink PJ, Anderson KE, Sellers TA. Physical activity and mortality in postmenopausal women. JAMA 1997; 277: 1287-92.
32. Manson JE, Hu FB, Rich-Edwards JW, et al. A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. N Engl J Med 1999; 341: 650-8.
33. Albert MA, Glynn NJ, Buring J, Ridker PM. C-reactive protein levels among women of various ethnic groups living in the United States (from the Women's Health Study). Am J Cardiol 2004; 93: 1238-42.
34. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. JAMA 2002; 288: 980-7.
35. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, et al, for the WISE Investigators. Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. Part I: Gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender optimized diagnostic strategies. J Am Coll Cardiol 2006; 47 (Suppl 1): S4-S20.
36. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. Circulation 2003; 108: 1664-72.
37. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. Hypertension 1996; 28: 576-82.
38. Rossi R, Chiurlia E, Nuzzo A, et al. Flow-mediated vasodilation and the risk of developing hypertension in healthy post-menopausal women. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1636-40.
39. Rossi R, Cioni E, Nuzzo A, et al. Endothelial-dependent vasodilation and incidence of type 2 diabetes in a population of healthy postmenopausal women. Diabetes Care 2005; 28: 702-7.
40. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Endothelial-depended vasodilation and prognosis in postmenopausal women. (abstr) J Am Coll Cardiol 2006; 47 (Suppl 1): A376.
41. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive post-menopausal women. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 505-10.
42. Modena MG, Rossi R. A comprehensive approach to target organ damage in hypertensive women. J Hypertens Suppl 2002; 20: S66-S69.
43. Marroquin OC, Kip KE, Kelley D, et al, for the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Investigators. Metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associated with angiographic coronary artery disease in women: a report from Women's Ischemia Syndrome Evaluation. Circulation 2004; 109: 714-21.
44. Klungel OH, de Boer A, Paes AH, et al. Sex differences in antihypertensive drug use: determinants of the choice of medication for hypertension. J Hypertens 1998; 16: 1545-53.
45. Borghi C, Dormi A, D'Addato S, Gaddi A, Ambrosioni E, for the Brisighella Heart Study Working Party. Trends in blood pressure control and antihypertensive treatment in clinical practice: the Brisighella Heart Study. J Hypertens 2004; 22: 1707-16.
46. Borghi C, Dormi A, Veronesi M, Sangiorgi Z, Gaddi A, for the Brisighella Heart Study Working Party. Association between different lipid-lowering treatment strategies and blood pressure control in the Brisighella Heart Study. Am Heart J 2004; 148: 285-92.
47. Tenenbaum A, Fisman EZ, Motro M, Adler Y. Atherogenic dyslipidemia in metabolic syndrome and type 2 diabetes: therapeutic options beyond statins. Cardiovasc Diabetol 2006; 26: 5-20.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:29:25

48. Wenger NK. Coronary heart disease in women: highlights of the past 2 years stepping stones, milestones and obstructing boulders. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2006; 3: 194-202.
49. Physician's Health Study: aspirin and primary prevention of coronary heart disease. N Engl J Med 1989; 321: 1825-8.
50. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al, for Women's Health Study. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2005; 352: 1293-304.
51. Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al, for the Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med 2003; 348: 583-92.
52. Daly C, Clemens S, Lopez Sendon JS, et al, for the Euro Heart Survey Investigators. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. Circulation 2006; 113: 490-8.
53. Campagnoli C, Clavel-Chapelon F, Kaaks R, Peris C, Berrino F. Progestins and progesterone in hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. J Steroid Biochem Mol Biol 2005; 96: 95-108.
54. Modena MG, Origliani G, Sansoni S, Turco V, Rossi R. La diagnosi di cardiopatia ischemica nella donna. Ital Heart J Suppl 2000; 1: 481-7.
55. Bairey Merz CN, Johnson BD, Sharaf BL, et al, for the WISE Study Group. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-Sponsored WISE study. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 413-9.
56. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al, on behalf of the Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in health postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-33.
57. Hulley S, Grady D, Bush T, et al, for the Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998; 280: 605-13.
58. Varas-Lorenzo C, Garcia-Rodriguez LA, Perez-GutthannS, Duque-Oliart A. Hormone replacement therapy and incidence of acute myocardial infarction. A population-based nested case-control study. Circulation 2000; 101: 2572-8.
59. Husak L, Vaccarino V, Veledar E, Murrah N, Wenger NK. Comparison of angiographic findings among postmenopausal women using unopposed estrogen, estrogen/progestin combinations, and nonusers. Am J Cardiol 2004; 93: 563-8.
60. Collins P, Flather M, Lees B, Mister R, Proudler AJ, Stevenson JC, for the WHISP (Women's Hormone Intervention Secondary Prevention Study) Pilot Study Investigators. Randomized trial of effects of continuous combined HRT on markers of lipids and coagulation in women with acute coronary syndromes: WHISP Pilot Study. Eur Heart J 2006; 27: 2046-53.
61. Mosca L, Collins P, Herrington DM, et al, for the American Heart Association. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 2001; 104: 499-503.
62. Herrington DM, Parks JS. Estrogen and HDL: all that glitters is not gold. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 1741-2.
63. Beral V, for the Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362: 419-27.
64. Penque S, Halm M, Smith M, et al. Women and coronary disease: relationship between descriptors of signs and symptoms and diagnostic and treatment course. Am J Crit Care 1998; 7: 175-82.
65. Shaw LJ, Olson MB, Kip K, et al. The value of estimated functional capacity in estimating outcome: results from the NHBLI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. J Am Coll Cardiol 2006; 47 (Suppl 1): S36-S43.
66. Handberg E, Johnson BD, Arant CB,et al. Impaired coronary vascular reactivity and functional capacity in women: results from the NHLBI Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. J Am Coll Cardiol 2006; 47 (Suppl 1): S44-S49.
67. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE,et al. 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 (Suppl 1): S21-S29.
68. Quyyumi AA. Women and ischemic heart disease: pathophysiologic implications from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study and future research steps. J Am Coll Cardiol 2006; 47 (Suppl 3): S66-S71.
69. Gould KL. Coronary artery stenosis and reversing atherosclerosis. 2nd edition. London: Arnold and Oxford University Press, 1999.
70. El Fakiri F, Bruijnzeels MA, Hoes AW. Prevention of cardiovascular diseases: focus on modifiable cardiovascular risk. Heart 2006; 92: 741-5.
71. NCHS Health. United States 1990. Hyattsville, MD: US Public Health Service, Centers for Disease Control, 1991.
72. Kawada T, Otsuka T. Relations of body mass index and coronary risk as estimated by the Framingham risk score. Percept Mot Skills 2006; 102: 254-8.