

## Donne e malattie cardiovascolari

*Silvia Denti, Pier Sergio Saba, Antonello Ganau*

*Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari*

Che nel campo delle malattie cardiovascolari (ma non solo) vi sia una problematica di genere sino ad oggi sottovalutata è un fatto ormai certo e vi è sempre più attenzione verso il “cuore delle donne”. Ne danno ampia evidenza due recenti pubblicazioni.

La prima è un supplemento pubblicato dal Canadian Medical Association Journal<sup>1</sup>, che ha analizzato 480 pubblicazioni per fare il punto sulle differenze di genere nel campo delle malattie cardiovascolari e avviare una riflessione sulle possibili linee future di ricerca. Analisi retrospettive suggeriscono infatti che ci siano rilevanti differenze cliniche tra donne e uomini in termini di prevalenza, comparsa, gestione ed esito della malattia, ma in realtà non sono ancora ben note le cause di tali differenze.

La seconda pubblicazione proviene dall'autorevole American Heart Association<sup>2</sup>, che ha declinato al femminile le linee guida sulla prevenzione cardiovascolare.

Tuttavia è ancora “senso comune”, persino tra i medici, ritenere le malattie cardiovascolari un problema sostanzialmente maschile. Non è pertanto superfluo riassumere gli elementi che consento-

no di affermare che questo luogo comune va sfatato e abbandonato al più presto.

### *Epidemiologia delle malattie cardiovascolari nelle donne*

Le malattie cardiovascolari (MCV) costituiscono la prima causa di ospedalizzazione e morte per la donna in molti paesi<sup>3</sup>. In particolare, negli Stati Uniti le MCV sono responsabili di quasi il 39% dei decessi nella popolazione femminile, con percentuali più elevate per la minoranza etnica afro-americana<sup>4</sup>. 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<sup>5</sup>.

Anche in Italia la principale causa di morte per le donne è costituita dalle MCV, che sono responsabili del 46.8% di tutti i decessi (130.788 su un totale di 279.352, dato del 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 (104.704 su un totale di 276.315 decessi, nel 2002), mentre i tumori causano il 24.8%

dei decessi.

Nelle donne di età inferiore a 75 anni, le malattie ischemiche del cuore costituiscono la percentuale maggiore (31.3%), seguite dalle malattie cerebrovascolari (27.2%). Nelle donne di età superiore a 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<sup>6</sup>.

Il trend della mortalità per cardiopatia ischemica dal 1970 al 2002 nelle donne ha mostrato una ascesa fino alla metà degli anni '70, seguita da un plateau fra il 1976 e il 1978 per poi iniziare una lenta e graduale discesa.

È interessante notare che i tassi di mortalità più elevati si sono registrati nell'Italia Settentrionale e quelli più bassi nell'Italia Centrale e Meridionale con una differenza molto elevata all'inizio degli anni '70.

Tale differenza si è ridotta gradualmente fino a diventare molto contenuta negli ultimi anni.

I dati del Registro Nazionale degli Eventi Coronarici e Cerebrovascolari<sup>7</sup> mostrano che il tasso di eventi coronarici totali (fatali e non) risulta superiore negli uomini rispetto alle donne. 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 pre-menopausale, con un “ritardo” di circa 10 anni rispetto all’incidenza maschile. Tale vantaggio pare annullarsi dopo i 75 anni. Tuttavia, la letalità per eventi coronarici risulta superiore nelle donne rispetto agli uomini in tutte le fasce di età.

### ***I fattori di rischio cardiovascolare nelle donne***

Per quanto riguarda i fattori di rischio cardiovascolare, 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 pertanto annullare il “vantaggio” delle donne, specialmente di quelle giovani, in termini di prevalenza di malattia cardiovascolare<sup>8,9</sup>.

L’ipertensione arteriosa costituisce un noto e importante fattore di rischio cardiovascolare per entrambi i sessi. In Italia l’ipertensione arteriosa riguarda in media il 49% delle donne in menopausa. La prevalenza delle donne ipertese è 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, di cui la pressione arteriosa costituisce il principale fattore di rischio, in queste regioni.

Per quanto riguarda il profilo lipidico, gli studi riportano differenze qualitative legate al sesso; queste differenze riguardano soprattutto la colesterolemia HDL<sup>10</sup>, che sembra essere inversamente associata al rischio di cardiopatia ischemica nelle donne piut-

tosto che negli uomini. Inoltre i trigliceridi aumentano il rischio relativo di cardiopatia ischemica in modo superiore nelle donne rispetto agli uomini, soprattutto in quelle anziane<sup>11</sup>.

Anche la lipoproteina(a) e l’apolipoproteina(a) sono associate ad un maggiore rischio di cardiopatia ischemica nelle donne<sup>12</sup>.

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<sup>13,14</sup>.

### ***Menopausa, disfunzione endoteliale e aterosclerosi***

Studiando la relazione tra genere e disfunzione endoteliale, si è osservato che nel sesso maschile l’invecchiamento si accompagna in modo costante e omogeneo all’insorgenza di disfunzione endoteliale, mentre nel sesso femminile la funzione endoteliale si deteriora rapidamente con l’insorgenza della menopausa.

Nell’età fertile gli estrogeni proteggono l’endotelio, mentre in menopausa il deficit di estrogeni aumenta l’espressione del recettore AT1 vascolare, che media la vasocostrizione indotta dall’angiotensina II.

Il quadro ormonale influenza anche i fattori di rischio coronarici. Gli estrogeni favoriscono un profilo lipidico che non predisponde alla formazione della placca aterosclerotica.

Il calo estrogenico menopausale, oltre a produrre disfunzione endoteliale, induce aumento del colesterolo totale e LDL, diminuzione delle HDL e riduzione della sensibilità all’insulina, che

favorisce la comparsa del diabete mellito. Lo stato ormonale postmenopausale si associa inoltre ad aumento della pressione arteriosa e del peso corporeo. Rispetto all’età fertile, il pannicolo adiposo si ridistribuisce secondo il modello androide, con aumento del rapporto vita/fianchi, e ciò aumenta la resistenza insulinica e favorisce gli eventi cardiovascolari.

Studi anatomo-patologici dimostrano che nei maschi la formazione della placca aterosclerotica inizia a rendersi evidente verso i 30 anni circa e a partire da questa età compaiono placche coronariche, in fase di avanzata maturazione.

Nella donna la protezione data dall’“ombrello estrogenico” ritarda la formazione delle placche, che compaiono dopo la menopausa. Considerando che la placca impiega dai 15 ai 25 anni per creare nell’arteria un restringimento emodinamicamente significativo, questo spiega perché nel sesso maschile le sindromi coronariche acute insorgano in media dopo i 50 anni, mentre nelle donne questo avviene mediamente 20 anni più tardi, intorno ai 70 anni. Anche l’evoluzione della placca sembra differente.

Negli infarti acuti di donne giovani vengono spesso osservate lesioni coronariche erosive e dissecanti, piuttosto che la classica lesione con rottura della capsula fibrosa e trombo ostruttivo.

Su questa base anatomo-patologica è comprensibile che la terapia trombolitica risulti inefficace in alcune donne, data l’assenza di trombo.

### ***Cardiopatia ischemica e differenze di genere***

Il dolore toracico rimane un sintomo cruciale della cardiopatia ischemica sia nel sesso maschile che nel sesso femminile. La valutazione del dolore toracico costi-

tuisce un momento fondamentale nella diagnosi e cura della cardiopatia ioscemica nella donna.

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 cardiopatia ischemica. 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 (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 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 cattive interpretazioni di tale fondamentale fenomeno clinico. Infine, la distribuzione dell'aterosclerosi nei vasi epicardici potrebbe differire nei due generi<sup>15</sup>: negli uomini sarebbe prevalente la presenza di lesioni singole ostruttive/stenosanti, segmentarie, mentre nelle donne sarebbero più frequenti le lesioni multiple o diffuse, con riduzione del calibro del vaso continua, piuttosto che segmentaria.

### ***Farmaci cardiovascolari: si possono usare e si usano allo stesso modo negli uomini e nelle donne?***

Vi sono aspetti di farmacocinetica legati al genere femminile, potenzialmente in grado di influenzare una diversa risposta terapeutica rispetto agli uomini.

La minore massa corporea, la più elevata percentuale di tessuto adiposo, il diverso profilo ormonale, che influenza il metabolismo epatico e il legame proteico dei farmaci, e la minore velocità di filtrazione glomerulare, sono tutti elementi potenzialmente in grado di differenziare la risposta terapeutica nella donna rispetto all'uomo. Inoltre le diversità del profilo di rischio cardiovascolare, della diagnosi, dell'eziopatogenesi della cardiopatia ischemica, potrebbero indirettamente influenzare la diversa risposta terapeutica nelle donne.

Riguardo alle evidenze sull'efficacia nelle donne dei farmaci usati per il trattamento e la prevenzione delle malattie cardiovascolari, bisogna tenere presente alcuni importanti limiti degli studi su cui si sono basate le prove di efficacia e sicurezza. Il limite principale è che nella maggior parte dei trials terapeutici il genere maschile è di gran lunga quello più rappresentato\*. Di conseguenza, alcune indicazioni terapeutiche o preventive riguardanti le donne sono state ottenute mediante ana-

lisi di sottogruppo, piuttosto che attraverso studi condotti su una popolazione interamente femminile. Inoltre nessuno dei trials è stato condotto in popolazioni mediterranee.

Alcuni studi hanno inoltre evidenziato differenze di alcune strategie terapeutiche o di prevenzione applicate alle malattie cardiovascolari 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.<sup>16</sup> 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 calcio-antagonisti, ACE-inibitori o beta-bloccanti, che invece erano più usati negli uomini. Tale atteggiamento terapeutico non aveva un rationale basato su evidenze che raccomandasse classi di farmaci antipertensivi diverse negli uomini e nelle donne.

Un risultato simile è stato evidenziato anche dallo studio Brisighella, condotto in Italia tra il 1992 e il 1996, sull'uso di farmaci antipertensivi usati in monoterapia.

Tale studio ha mostrato che, nell'arco dei 4 anni studiati, negli uomini l'impiego dei diuretici decresceva, mentre aumentava significativamente l'impiego di calcio-antagonisti e ACE-inibitori.

Questo trend non era presente nella popolazione femminile, dove l'uso dei diuretici era pressoché costante, mentre i calcio-antagonisti e gli ACE-inibitori subivano un incremento inferiore rispetto alla popolazione maschile<sup>17</sup>.

Un'altra segnalazione sul differente impiego di farmaci cardiovascolari nelle donne, al di fuori dei trials clinici, è stato evidenziato dall'Euro Heart Survey of Stable Angina<sup>18</sup>, che ha riportato

in donne con angina stabile un uso significativamente minore di aspirina, antiaggreganti, ipolipemizzanti e statine rispetto agli uomini.

### **Prevenzione cardiovascolare per le donne**

L'American Heart Association ha recentemente aggiornato le Linee Guida per la prevenzione del rischio cardiovascolare nella donna, introducendo modifiche sostanziali al testo del 2004 e sottolineando l'importanza di implementare gli studi di genere, a dimostrazione di una maggiore attenzione alla salute cardiovascolare nella donna.

Un importante cambiamento, rispetto alla precedente versione, riguarda la classificazione del rischio cardiovascolare.

Nella versione del 2004 le donne venivano classificate in quattro classi, definite a rischio alto, intermedio, basso, ottimale.

L'aggiornamento raccomanda invece di classificare le donne in sole tre categorie: a rischio ottimale, a rischio, ad alto rischio. L'introduzione della categoria di "rischio ottimale", che corrisponde all'assenza di fattori di rischio, serve a motivare le donne ad adottare o mantenere gli stili di vita più salutari, capaci di minimizzare il rischio modificabile.

La categoria di donne "a rischio" sostituisce le due precedenti categorie di rischio intermedio e basso, che venivano distinte in base alla probabilità di eventi coronarici predetta dal punteggio di rischio Framingham.

Il razionale per abbandonare questa classificazione deriva dalla considerazione che lo score Framingham, che calcola il rischio coronarico a 10 anni, sottostima

il rischio a lungo termine delle donne esposte a uno o più fattori di rischio, in quanto la durata media di vita della donna è assai lunga e la sua aspettativa di vita va bene al di là dei 10 anni considerati nel Framingham.

Ne deriva una sottovalutazione del rischio e conseguentemente della prevenzione. Pertanto si considerano "a rischio", dunque meritevoli di adottare misure preventive, donne con uno o più fattori di rischio per malattia cardiovascolare, o con evidenza di malattia cardiaca o vascolare subclinica con o senza fattori di rischio, oppure sedentarie o che seguono uno stile di vita non salutare. Nelle nuove linee guida si utilizza lo score Framingham solo per identificare la donna ad alto rischio (score risk > 20%). Anche la presenza di calcificazioni coronariche o di placche/ispessimento medio-intimale della carotide identifica donne a rischio elevato.

In Italia l'Istituto Superiore di Sanità - Progetto Cuore - ha elaborato le carte del rischio cardiovascolare, tratte da una popolazione italiana. Le carte italiane sono distinte per genere e sono uno strumento utile, che consente ad ogni donna di conoscere facilmente il proprio rischio cardiovascolare. Tuttavia anche queste carte risentono dello stesso limite delle Linee guida americane del 2004, poiché stimano il rischio a 10 anni.

Ne consegue che le carte italiane attribuiscono alle donne un basso rischio anche in presenza di più fattori di rischio cardiovascolari maggiori. Per fare un esempio, una donna di 55 anni con ipercolesterolemia (colesterolo totale di 270 mg/dl) e ipertensione arteriosa (170 mmHg

di pressione arteriosa sistolica) risulta avere una probabilità di eventi cardiovascolari a 10 anni inferiore al 5%, cioè si trova nella fascia di rischio più bassa, che le linee guida dell'American Heart Association definiscono "rischio ottimale".

Ma secondo le linee guida americane questo livello di rischio ideale non è compatibile con la presenza di uno o più fattori di rischio. Sarebbe auspicabile che si arrivi anche in Italia a una riflessione su questi aspetti e a produrre specifiche linee guida per la prevenzione cardiovascolare nelle donne italiane, ai fini di una più attenta ed energica prevenzione.

Le linee guida dell'AHA sulla prevenzione nelle donne indicano gli interventi sullo stile di vita e sui maggiori fattori di rischio, gli interventi farmacologici ad azione preventiva e segnalano anche gli interventi da evitare in quanto non efficaci o addirittura dannosi.

Per quanto riguarda gli stili di vita, le donne dovrebbero bandire totalmente il fumo, fare attività fisica anche moderata, avere una dieta ricca di frutta, verdura e fibre, cercare di mantenere un peso costante evitando di ingrassare e dimagrire continuamente.

Tra i maggiori fattori di rischio su cui intervenire vi è la pressione sanguigna, che dovrebbe essere mantenuta intorno a 80/120 mmHg. Importante è anche controllare i livelli di colesterolo e trigliceridi (che devono essere rispettivamente inferiori a 100 mg/dl e 150 mg/dl). Le linee-guida dedicano anche un ampio spazio a sottolineare con forza l'importanza di continuare a condurre gli studi di genere.

\* In alcuni casi la ragione della minore percentuale di donne arruolate nei grandi trials terapeutici dipende dal fatto che, quando si testa un nuovo farmaco di cui non sono noti i potenziali effetti teratogeni, il protocollo esclude l'arruolamento di donne in età fertile, o richiede l'assoluta certezza che la donna non sia esposta al rischio di gravidanza per tutto il periodo dello studio.

## Sesso debole a metà

Dal punto di vista cardiovascolare, si può certamente dire che la donna in età fertile rappresenta il vero sesso forte. È la menopausa a renderla molto più vulnerabile, ad alto rischio di eventi cardiovascolari. Per lungo tempo la medicina clinica ha trascurato di indagare le differenze biologiche di genere e ha continuato a curare le donne come fossero uomini.

Oggi sappiamo che sono necessari studi specifici per comprendere meglio le specificità delle malattie cardiovascolari nelle donne. Servono anche politiche sanitarie mirate a promuovere trattamenti più aggressivi dei fattori di rischio femminili, affinché una attenta opera di prevenzione controbilanci gli effetti negativi della menopausa e attenui il carico di eventi fatali e disabilità che minaccia le donne in età avanzata.

Dato che l'Italia è tra i primi paesi al mondo per età media di vita delle donne e per percentuale di donne anziane sul totale della popolazione (le donne oltre i 65 anni sono il 16%, gli uomini l'11,4%), è indispensabile e urgente che il cuore delle donne venga messo al centro dei programmi nazionali di ricerca biomedica e di prevenzio-

ne cardiovascolare.

## BIBLIOGRAFIA

1. Pilote L et al. A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. *CMAJ* 2007; 176-82.
2. Mosca L et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2007; 115: 1481-501.
3. American Heart Association. 2002 Heart and stroke statistical update. Dallas, TX: American Heart Association, 2001.
4. Wenger NK. Coronary heart disease: the female heart is vulnerable. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 46: 199-229.
5. Rodríguez-Artalejo F et al. The association between mortality from ischaemic heart disease and mortality from leading chronic diseases. *Eur Heart J* 2000; 21: 1841-52.
6. [www.iss.it/site/mortalità](http://www.iss.it/site/mortalità)
7. 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.
8. Lee WL et al. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a metaanalysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2000; 23: 962-8.
9. Abbott RD et al. . The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women: the Framingham Study. *JAMA* 1998; 260: 3456-60.
10. Manolio TA et al. Cholesterol and heart disease in older persons and women. Review of an NHLBI workshop. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 161-76.
11. 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.
12. Craig WY et al Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease: meta-analysis of prospective studies. *Clin Chem* 1998; 44: 2301-6.
13. Kushi LH et al. Physical activity and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 1997; 277: 1287-92.
14. Manson JE 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.
15. Gould KL. Coronary artery stenosis and reversing atherosclerosis. 2nd edition. London: Arnold and Oxford University Press, 1999.
16. Klungel OH et al. Sex differences in antihypertensive drug use: determinants of the choice of medication for hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1545-53.
17. Borghi C et al Trends in blood pressure control and antihypertensive treatment in clinical practice: the Brisighella Heart Study. *J Hypertens* 2004; 22: 1707-16.
18. Daly C et al. for the Euro Heart Survey Investigators. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation* 2006; 113: 490-8. ■

La rivista è pubblicata con grant educazionale di:

# ratiofarm