

SERIE EDITORIALE

Disease Management

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE

Rischi ♀ cardio♂vascolare e differenze di genere



Raffaella Michieli, Damiano Parretti, Margherita Rocchi, Giorgia Dogà



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE



SERIE EDITORIALE

Disease Management

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE

Rischi ♀ cardio♂vascolare e differenze di genere

Raffaella Michieli, Damiano Parretti, Margherita Rocchi, Giorgia Dogà



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

PACINI
EDITORE
MEDICINA

Indice

Capitolo 1.

La prevenzione cardiovascolare nelle persone sane	3
Le carte di Framingham	3
Le carte del rischio europee dello SCORE System	3
Le carte del rischio italiane del Progetto Cuore.....	4
Focus sull'ipertensione arteriosa	6

Capitolo 2.

Stili di vita, rischio cardiovascolare e diversità di genere	10
Fumo	11
Indice di massa corporea.....	11
Attività fisica.....	12
Alcol	12
Focus sull'obesità e sulla sindrome metabolica	13

Capitolo 3.

Epidemiologia e aspetti clinici delle malattie cardiovascolari e cerebrovascolari	15
Focus sulla cardiopatia ischemica e diversità di genere	16
Focus su stroke e diversità di genere	18

Capitolo 4.

Farmaci e diversità di genere: efficacia, tollerabilità ed eventi avversi	22
Focus sull'acido acetilsalicilico	24

Capitolo 5.

Terapia estroprogestinica e rischio cardiovascolare.....	28
Terapia ormonale sostitutiva e rischio cardiovascolare.....	29

Capitolo 6.

Aderenza terapeutica.....	31
---------------------------	----

Autori

Raffaella Michieli

Responsabile Nazionale SIMG Area Salute della Donna

Damiano Parretti

Responsabile Nazionale SIMG Area Cardiovascolare

Margherita Rocchi, Giorgia Dogà

SIMGiovani, Perugia e Venezia

© Copyright 2015 by Pacini Editore SpA – Pisa

Realizzazione editoriale e progetto grafico
Pacini Editore, Via A. Gherardesca 1, 56121 Pisa
www.pacineditore.it – info@pacineditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

La pubblicazione è resa possibile grazie al contributo non condizionato di Teva Italia S.r.l.

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org



Finito di stampare nel mese di Ottobre 2015
presso le Industrie Grafiche
della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedcina.it

La prevenzione cardiovascolare nelle persone sane

Le malattie cardiovascolari (CV) costituiscono uno dei problemi di salute pubblica più rilevanti nel nostro Paese e nel mondo occidentale, a causa dell'elevata morbilità e mortalità di cui sono responsabili, delle disabilità conseguenti ai danni funzionali e agli eventi, degli elevati costi assistenziali e previdenziali che determinano ¹². Alla luce di ciò, i sistemi sanitari e i medici devono dare priorità alla promozione della salute e alla prevenzione a partire dalle persone sane.

In questa ottica sono nate le carte del rischio: in persone senza patologie CV si è voluto studiare come la presenza di alcune variabili non modificabili, come sesso ed età, e la presenza di alcune condizioni, come l'abitudine al fumo, i valori di colesterolemia e di pressione arteriosa sistolica, potessero correlarsi nel tempo allo sviluppo di patologie CV.

Grazie all'utilizzo di questi algoritmi i medici hanno la possibilità di valutare il rischio assoluto, cioè la probabilità che ha un soggetto di presentare un evento, non fatale o fatale, nell'arco di un periodo di tempo definito, generalmente di 10 anni.

Come già riportato, tutte le principali carte/algoritmi esprimono proiezioni di rischio differenziate in base alla presenza o meno di poche variabili che assumono un peso particolare come fattori di rischio, se ci si riferisce alle fasce di età osservate nei diversi studi di popolazione che ne hanno permesso la costruzione e la diffusione.

Tra queste particolare rilevanza assume il genere che tutti i principali modelli di stratificazione del rischio CV presentano. Ciò che emerge invariabilmente in tutte le carte è che la previsione di eventi è maggiore nel sesso maschile rispetto al sesso femminile, seppure con differenze non del tutto sovrapponibili. Sulla base di questo dato è interessante rivalutare le caratteristiche e le peculiarità delle principali carte disponibili.

Consideriamo a questo proposito le carte di Framingham, le carte del rischio europee dello SCORE System e le carte del rischio italiane del Progetto Cuore prodotte dall'Istituto Superiore di Sanità.

Le carte di Framingham ³⁴

Con la pubblicazione delle carte di Framingham, avvenuta nel 1998, si è aperta la strada alla valutazione del rischio assoluto di eventi CV.

Si tratta di carte di morbilità con rischio calcolato a 10 anni e che considerano i seguenti parametri:

1. età, da 30 a 74 anni, che corrisponde alla fascia d'età osservata nello studio di riferimento;

2. sesso, con carte e previsioni di rischio differenti per l'uomo e per la donna;
3. fumo di sigaretta, anche in questo caso con tabelle differenziate;
4. valori di pressione arteriosa sistolica;
5. valori di colesterolemia totale.

Sono state le prime carte del rischio messe a disposizione della comunità scientifica e meritano per questo una considerazione particolare, anche perché rappresentano un riferimento mondiale. Hanno inoltre fornito un modello di calcolo semplice e facilmente applicabile su larga scala, che ha dato la possibilità ai medici di censire in modo omogeneo e riproducibile il rischio CV dei propri pazienti.

Osservando le diverse proiezioni di rischio nelle singole situazioni, si nota che nella donna, fino all'età di 50 anni, contrariamente all'uomo, indipendentemente dai valori di colesterolemia totale e di pressione arteriosa sistolica, non si configura mai una condizione di rischio elevato, cioè una probabilità di eventi a 10 anni superiore al 20%. Dai 50 anni in su il rischio aumenta progressivamente, soprattutto nelle donne fumatrici, senza però mai raggiungere i livelli di probabilità di eventi presenti nell'uomo.

Una valutazione di questo tipo non deve tuttavia far inquadrare le donne come genericamente a rischio CV lieve o moderato tranne poche eccezioni. Gli stessi estensori delle carte di Framingham affermano infatti che il rischio deve essere considerato superiore a quello espresso dal calcolo con algoritmo nei seguenti casi:

1. HDL-colesterolemia ≤ 40 mg/dl nelle donne (e ≤ 35 mg/dl nell'uomo);
2. trigliceridemia ≥ 180 mg/dl;
3. presenza di diabete mellito;
4. presenza di cardiopatia coronarica o malattia CV.

Le carte del rischio europee dello SCORE System ⁵

Nel 2003, con la pubblicazione delle linee guida europee per la prevenzione delle malattie CV, sono state formulate nuove carte del rischio con un documento presentato congiuntamente da ESH (*European Society of Hypertension*), ESC (*European Society of Cardiology*), EAS (*European Atherosclerosis Society*), ESGP/FM (*European Society of General Practice/Family Medicine*), EASD (*European Association for the Study of Diabetes*), EHN (*European Heart Network*), ISBM (*International Society on Behavioural Medicine*), IDF-Europe (*International Diabetes Federation Europe*).

Rispetto a quello della coorte di Framingham, questo modello di carta di calcolo – definito SCORE System, che deriva dalla valutazione di numerosi studi europei – presentava importanti innovazioni e diversità.

Per la prima volta venivano prodotte carte differenziate per le popolazioni dell'Europa settentrionale e per quelle dell'Europa meridionale, considerando che le proiezioni di rischio per gli abitanti dei Paesi nordici erano superiori a quelle degli abitanti dei Paesi che si affacciano sul Mediterraneo.

Un altro aspetto innovativo è il fatto che le carte del rischio europee sono state elaborate come carte di mortalità e non di morbilità.

Nella carta SCORE, il rischio del 5% di mortalità è sovrapponibile al 20% di morbilità espresso dall'algoritmo di Framingham ed entrambi rappresentano il cut off oltre il quale si configura un rischio CV elevato. In altre parole livelli equivalenti di rischio, tra una carta di morbilità e una carta di mortalità, vengono definiti secondo un rapporto di 4 a 1.

Le variabili considerate sono le stesse, rispetto alle carte di Framingham, con fasce d'età osservate che vanno da 40 a 69 anni.

Anche con questo algoritmo di calcolo appare che le donne nelle fasce d'età da 40 a 54 anni presentano sempre un livello di rischio lieve o moderato, se si considerano solo i criteri delle variabili riportate nelle carte; si nota tuttavia come donne ultrasessantenni fumatrici e con livelli di pressione arteriosa sistolica elevata, anche con valori di colesterolemia normali, possano mostrare proiezioni di rischio molto elevato, in maggior misura nelle popolazioni settentrionali ma anche in quelle meridionali. Come per il modello di Framingham, anche per lo SCORE il rischio deve essere considerato superiore a quello indicato dalle carte nei seguenti casi:

- prossimità alla categoria di età superiore;
- soggetti asintomatici con evidenza preclinica di placche aterosclerotiche;
- anamnesi familiare positiva;
- elevati livelli di trigliceridi, ridotta tolleranza al glucosio, diabete (bassi livelli di HDL);
- soggetti obesi e sedentari.

Le carte del rischio italiane del Progetto Cuore ⁶

Il Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità ha avuto inizio alla fine degli anni '90 grazie a un finanziamento del Ministero della Salute. Gli obiettivi erano i seguenti:

- impiantare un registro di popolazione per il monitoraggio degli eventi CV;
- realizzare un'indagine per valutare la distribuzione dei fattori di rischio, la prevalenza delle condizioni di rischio e delle malattie CV nella popolazione adulta italiana;
- valutare il rischio CV della popolazione italiana e realizzare strumenti di valutazione del rischio di facile

applicazione in salute pubblica, e così sono nate le carte del rischio italiane.

Queste carte considerano come parametri il sesso, l'età (40-69 anni), la pressione arteriosa sistolica, il colesterolo totale, l'abitudine al fumo, la presenza/assenza di diabete. Rispetto alle altre carte, qui è stata inserita la variabile diabete, determinando un elemento di valutazione controverso in quanto la presenza di diabete di per se stessa individua già una condizione di rischio CV elevato. Si è voluto tuttavia modulare il rischio dei soggetti affetti, in base alla compresenza di altri fattori di rischio CV. Variabili di maggior peso sono proprio il diabete, oltre al fumo e alla colesterolemia; le donne rischiano di più a causa del fumo e meno per colesterolo e pressione arteriosa.

Come per le precedenti carte si evidenzia un rischio CV ridotto nelle donne rispetto agli uomini. Qui tuttavia la differenza appare ancora più marcata: le donne non diabetiche e non fumatrici non raggiungono mai un livello di rischio elevato, mentre per le fumatrici questo viene raggiunto solo nella fascia d'età 60-69 anni, con valori di colesterolemia e di pressione arteriosa sistolica particolarmente elevati.

Questi dati non devono però far sottostimare il rischio assoluto nella popolazione femminile, per i motivi di cui si è fatto cenno e che le carte non valutano, ovvero:

- la familiarità;
- le alterazioni complesse dell'assetto lipidico al di là della colesterolemia totale;
- la presenza di danni d'organo tipo ipertrofia ventricolare sinistra, microalbuminuria, alterazione del filtrato glomerulare, la presenza di placche aterosclerotiche;
- la presenza di patologie CV conclamate;
- l'appartenza a fasce d'età superiori a quelle considerate nelle carte del rischio, che si fermano a 69 anni.

Considerando queste condizioni, si formulano proiezioni di rischio superiori per entrambi i generi e quindi asserire genericamente che la popolazione femminile presenta un rischio CV lieve o moderato salvo pochissime eccezioni è assolutamente fuorviante.

In alternativa all'utilizzo della carta del rischio, consultando il sito www.cuore.iss.it è possibile eseguire il calcolo del punteggio individuale del rischio. Questo metodo prevede l'inserimento del colesterolo-HDL e l'informazione sull'eventuale terapia ipotensiva (indicatore di ipertensione arteriosa); la variabile dell'età nella carta è considerata per fasce di decenni, mentre nel punteggio individuale si inseriscono direttamente gli anni di vita, colesterolemia totale e pressione arteriosa sistolica vengono inserite nella carta per intervalli ampi, mentre nel punteggio individuale si inseriscono direttamente i valori del soggetto. Tutto ciò è a favore di una maggiore accuratezza nella stratificazione.

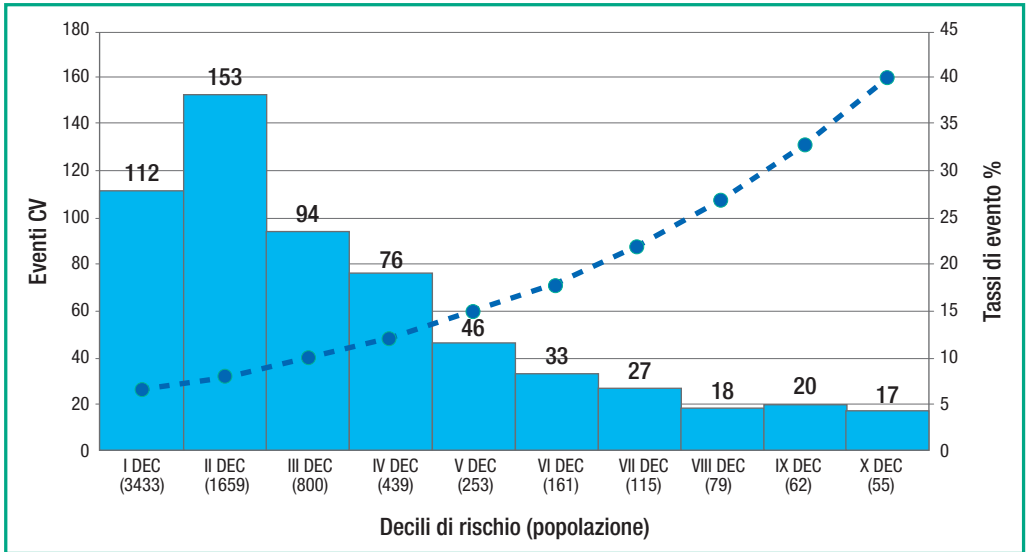


FIGURA 1.

Eventi CV (barre) in relazione ai tassi di evento (curva tratteggiata) per decile di rischio CV; uomini 35-69 anni.

Esaminando tuttavia solo la popolazione sana inserita nello studio osservazionale del Progetto Cuore, sono stati prodotti grafici di proiezione di rischio differenziati per gli uomini e per le donne, incrociando il livello di rischio suddiviso in decili, l'incidenza di eventi CV mag-

giori e il numero totale di eventi registrati nella popolazione osservata ⁶. Nelle Figure 1 e 2 vengono riportati questi dati, relativi rispettivamente alla popolazione maschile e a quella femminile.

Queste figure rappresentano dunque la distribuzione

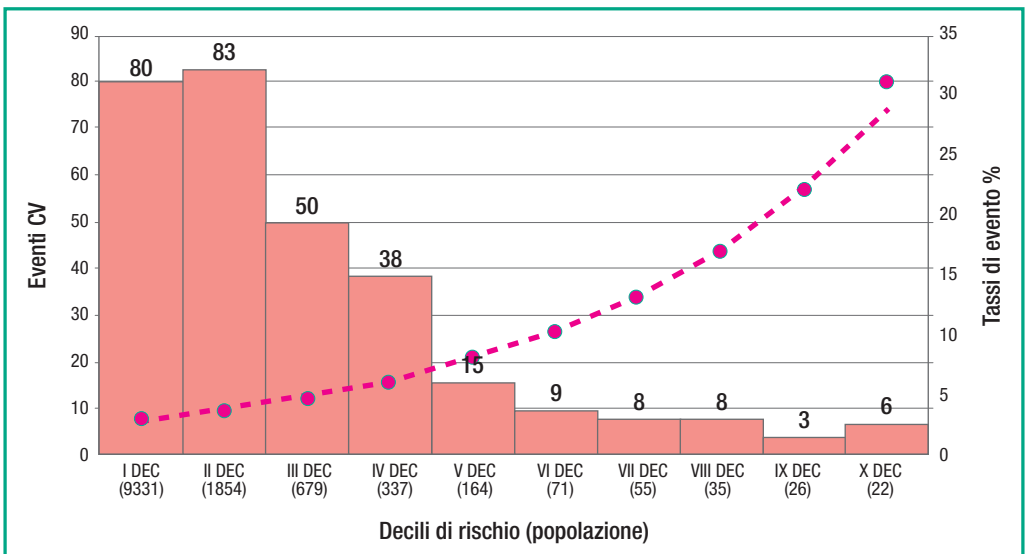


FIGURA 2.

Eventi CV (barre) in relazione ai tassi di evento (curva tratteggiata) per decile di rischio CV; donne 35-69 anni.

del rischio CV separatamente negli uomini e nelle donne. Il calcolo è stato effettuato applicando il punteggio individuale alle persone arruolate nel Progetto Cuore considerando i fattori di rischio in baseline. Il numero riportato tra parentesi sotto le singole colonne esprime la numerosità della sottopopolazione appartenente al singolo decile di rischio; la cifra riportata sopra le colonne esprime invece il numero di eventi registrati per ciascuna classe; la curva tratteggiata indica infine l'incidenza riportata a 10 anni di osservazione.

Interpretando questi dati, appare chiaro come i medici debbano preoccuparsi non solo dei soggetti a rischio CV elevato secondo le proiezioni delle carte del rischio. In questi soggetti, a fronte di un'alta incidenza di eventi, si verifica un numero totale degli stessi relativamente basso: nella popolazione maschile solo il 25% degli eventi si registra nei soggetti con rischio CV $\geq 20\%$ e questa percentuale scende addirittura al 4% nelle donne con equivalente rischio CV $\geq 20\%$. La maggioranza di eventi si registra dunque nella sottopopolazione a rischio CV lieve o moderato, poiché si tratta di una fascia molto numerosa. Una buona strategia preventiva non deve quindi preoccuparsi solo degli individui ad alto rischio, ma comprendere anche un approccio mirato alle persone a rischio lieve e moderato, e questo vale soprattutto per le donne, in cui la prevalenza di basso rischio è superiore rispetto agli uomini.

Focus sull'ipertensione arteriosa

Inseriamo a questo punto un approfondimento particolare sull'ipertensione arteriosa, fattore di rischio CV in cui emergono differenze di genere di tipo epidemiologico, clinico e prognostico, che connotano condizioni particolari e presuppongono approcci distinti.

Epidemiologia

In Italia, negli ultimi anni la prevalenza dell'ipertensione arteriosa tra le donne, a differenza di quanto accaduto per il genere maschile, è diminuita, passando nella fascia di età tra 35 e 74 anni dal 44,3 al 37,2%, mentre negli uomini la prevalenza è rimasta invariata, intorno al 50%⁷. L'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare e la Health Examination Survey hanno messo a confronto la prevalenza in Italia di ipertensione arteriosa tra le donne in menopausa (età media 62 anni) negli anni 1998-2002 e 2008-2012⁸. Da questa indagine è emerso che i valori medi di pressione sistolica e diastolica si sono ridotti, passando rispettivamente da 141 a 136 mmHg e da 84 a 81 mmHg, così come la prevalenza di ipertensione arteriosa scesa dal 63 al 58%.

È evidente inoltre come sia nettamente migliorato il controllo dell'ipertensione: la percentuale delle donne ipertese adeguatamente controllate è salita dal 12 al 28,7%, come rilevabile dalla Figura 3.

Secondo quanto riferito all'anno 2013¹ la prevalenza dell'ipertensione nella popolazione generale è superiore nel sesso maschile dall'adolescenza fino alla fascia

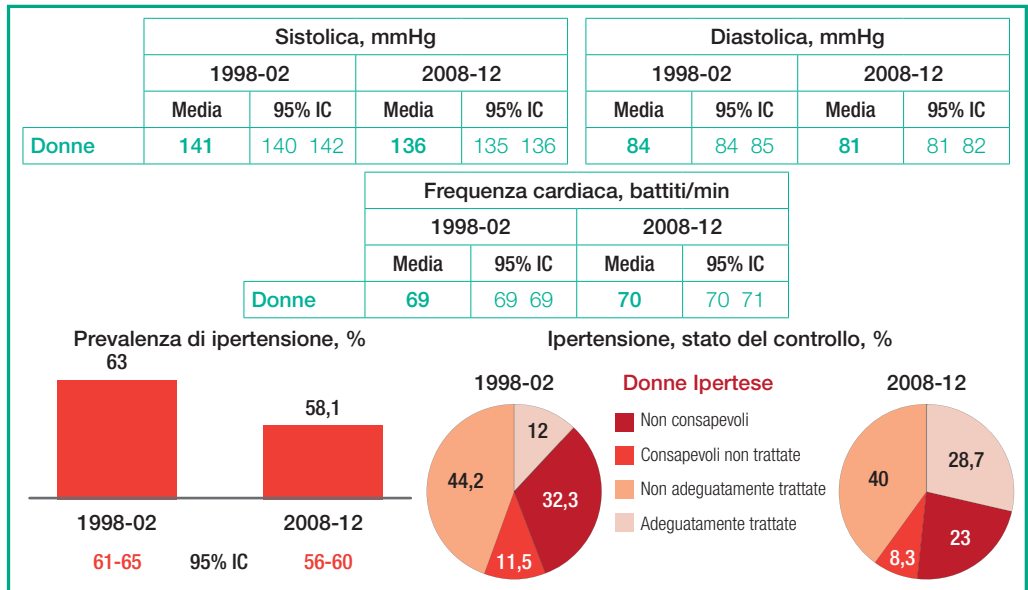


FIGURA 3.

Pressione arteriosa in donne in menopausa: confronto tra 1998-02 e 2008-12.

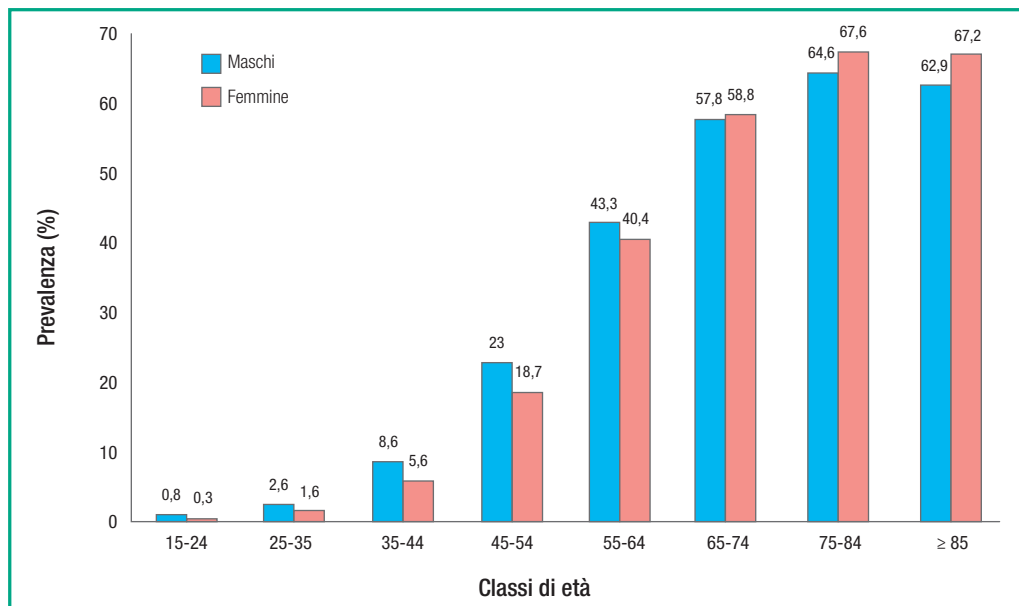


FIGURA 4.

Prevalenza di ipertensione arteriosa per fasce d'età (da VIII Rapporto Health Search).

di età 55-64 anni, mentre per le fasce di età superiori è maggiore nel sesso femminile (Fig. 4).

Fattori di rischio modificabili

Oltre ai comuni fattori di rischio per l'ipertensione, indubbiamente le donne presentano alcuni fattori specifici del genere femminile, alcuni legati alle specificità ormonali e alle diverse fasi della vita, altri di aspetto comportamentale e sociale.

Un fattore di rischio modificabile e purtroppo in aumento nel genere femminile è il fumo.

Mentre la prevalenza dei fumatori di sesso maschile è in discesa, passando dal 35,1% nel 1994 al 29,9% nel 2008, nel sesso femminile invece tale prevalenza è in aumento, passando dal 16,8 al 17,1%¹.

Le donne inoltre risultano piuttosto sedentarie, dall'età adolescenziale e a seguire, fino alla menopausa, con una prevalenza stimata del 42,8% vs 33,5% rispetto agli uomini di pari età.

L'incremento dell'attività fisica influisce positivamente sul rischio CV, regolando l'indice di massa corporea (BMI), riducendo l'insulino-resistenza, favorendo il controllo della pressione arteriosa e migliorando l'assetto lipidico, per cui un counselling più efficace rivolto a tutta la popolazione, e in particolare alla popolazione femminile, da parte dei medici, avrebbe benefici certi⁹.

Menopausa e ipertensione

La donna presenta a 60 anni il rischio che l'uomo presenta 10 anni prima e quindi l'età media della meno-

pausa, intorno ai 50 anni, rappresenta un momento critico di valutazione e l'occasione per incoraggiare ad adottare misure di prevenzione primaria. Infatti, per quanto le donne in età fertile conservino una sorta di "ombrello protettivo" nei confronti di eventi CV, tale protezione viene meno con la comparsa della menopausa. Ciò può verificarsi in concomitanza con un aumento della pressione arteriosa.

Sebbene gli estrogeni rappresentino una difesa contro ipertensione ed eventi CV, tuttavia essi da soli non bastano a spiegare l'aumento di incidenza di ipertensione arteriosa dopo la menopausa.

Un'ipotesi fisiopatologica che possa giustificare l'aumento della pressione arteriosa potrebbe risiedere in un possibile ruolo mineralcorticoide degli androgeni che, diversamente dagli estrogeni, dopo la menopausa tendono a rimanere elevati¹⁰.

Inoltre, la riduzione dei livelli plasmatici di estrogeni porta a un aumento dei livelli di colesterolo totale e della sua frazione LDL, mentre vi è una riduzione di HDL e una ridotta sensibilità all'insulina, con conseguente aumento del rischio di diabete mellito, redistribuzione delle adiposità secondo un modello androide e aumento del rischio di sviluppare ipertensione e dislipidemia⁹.

La menopausa precoce rappresenta pertanto un importante fattore di rischio gender-specifico e un momento critico per la valutazione del rischio CV globale.

Contraccettivi orali

È stato visto che l'uso di contraccettivi orali è associato a un lieve ma significativo incremento della pressione arteriosa e allo sviluppo di ipertensione nel 5% dei casi, anche se tali evidenze sono state tratte da studi che hanno considerato solo le vecchie generazioni di contraccettivi, con dosi relativamente alte di estrogeni paragonate a quelle attualmente impiegate. Tuttavia si è visto che il rischio di sviluppare ipertensione si riduce rapidamente con la sospensione dei contraccettivi orali, così come anche l'escrezione urinaria di albumina. Inoltre il rischio risulta di poco incrementato in coloro che ne hanno fatto un uso pregresso. Resta ancora da chiarire l'associazione tra contraccettivi e il rischio di infarto del miocardio. I contraccettivi orali dovrebbero quindi essere prescritti dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e dopo aver esclusa la presenza di ipertensione non controllata. Inoltre, i contraccettivi orali dovrebbero essere prescritti con cautela alle donne con più di 35 anni e fumatrici ^{11,12}.

Gravidanza

La gravidanza, e in particolare alcune sue complicanze come la preeclampsia, rappresentano un'occasione importante per stimare il rischio CV e metabolico nel sesso femminile. È stato osservato infatti che il rischio di sviluppare cardiopatia ischemica, malattia cerebrovascolare o eventi tromboembolici entro 5-15 anni dalla gravidanza risulta raddoppiato nelle donne con storia di preeclampsia, mentre quello di sviluppare ipertensione arteriosa addirittura quadruplicato. Sono inoltre considerate ad alto rischio donne con parto pretermine, ritardo di crescita fetale o feto nato morto ^{11,12}.

Da una recente meta-analisi è emerso come in donne con anamnesi positiva per ipertensione gravidica siano stati riscontrati livelli più elevati di omocisteinemia rispetto a donne con storia di gravidanza fisiologica. Ciò avvalorava quindi l'ipotesi che dopo la gravidanza patologica permanga una condizione di disfunzione endoteliale, fattore predittivo di possibili futuri eventi CV ¹³.

Se da un lato non sussistono dubbi sulla necessità di trattare donne in gravidanza con ipertensione severa (sistolica > 160 e diastolica > 110 mmHg), dall'altro resta qualche dubbio sui benefici esercitati dal trattamento dell'ipertensione lieve-moderata. L'indicazione resta comunque quella di trattare l'ipertensione in gravidanza, nel caso questa fosse gestazionale, preesistente alla gravidanza complicata da preeclampsia o con danno d'organo asintomatico o sintomatico.

Tra i farmaci utilizzabili si segnalano metildopa, labetalolo e nifedipina, unico calcio-antagonista finora valutato in gravidanza. Beta-bloccanti e diuretici vanno utilizzati invece con cautela, dato che i primi possono causare un ritardo di crescita fetale se somministrati nelle fasi precoci della gravidanza, e i secondi possono indurre una riduzione del volume plasmatico preesistente. Sono infine controindicati ACE-inibitori e sartani

per i possibili effetti teratogeni. Tale categoria di farmaci dovrebbe essere evitata nelle donne in età fertile con possibilità di gravidanze ¹¹.

Dopo il parto, le donne con ipertensione cronica dovrebbero continuare il trattamento antipertensivo, con i dovuti aggiustamenti posologici data la riduzione del volume di distribuzione e del filtrato glomerulare che avviene dopo la nascita del bambino. Tali pazienti dovrebbero inoltre essere strettamente monitorate per la possibile comparsa della preeclampsia del postparto ¹⁴.

Caso clinico

Si tratta di un caso clinico reale tratto dall'Incident Reporting SIMG ¹⁵. Ne riportiamo la descrizione anonimizzata del medico segnalatore e la sintesi dell'analisi e delle azioni preventive consigliate da parte del Team di esperti del sistema di segnalazioni SIMG di eventi avversi.

Uso di ACE-inibitori in una donna in età fertile senza contraccezione valida. Un caso di Incident ¹⁵

Damiano Parretti, Giorgio Carlo Monti

La descrizione del caso

Una paziente di 41 anni, sposata con due figli, ipertesa in trattamento con ramipril da 3 anni, viene in ambulatorio con una richiesta di esami redatta dal ginecologo da cui si è recata perché aveva fatto un test di gravidanza risultato positivo. La paziente va direttamente dalla segretaria che trascrive le analisi per il primo trimestre di gravidanza e un'ecografia ostetrica. Le richieste vengono firmate dal collega di medicina di gruppo (non era venuta nel mio orario di ambulatorio).

Casualmente dopo due giorni incontro la signora per strada, mentre stavo effettuando una visita domiciliare. Mi mette al corrente della gravidanza e del fatto che era venuta in ambulatorio per le analisi. Mi viene fortunatamente in mente che la signora è in terapia con ACE-inibitori, notoriamente controindicati in gravidanza. Le dico di venire nel pomeriggio in ambulatorio per parlarne, affrontare il problema e cambiare terapia.

Analisi del caso

- Mancata verifica della terapia in atto e delle sue eventuali controindicazioni al momento della constatazione dello stato di gravidanza.
- Prescrizione di farmaco controindicato in gravidanza in soggetto in età fertile.
- Autonomia attribuita al personale di studio nell'inserire i problemi.
- Mancata/insufficiente regolamentazione della trascrizione delle prescrizioni specialistiche.
- Assenza di sistemi informatici di warning per

prescrizioni improprie, interazioni, incongruenze cliniche.

Azioni preventive consigliate

Tutte le donne in età fertile senza contraccezione valida sono da considerare, per quanto riguarda la sicurezza farmacologica, come se fossero in gravidanza. Questa metodologia evita problemi riguardanti prescrizioni effettuate da sostituti o ripetizione di ricette di personale di studio. Quindi nelle donne in età fertile che abbiano rapporti senza contraccezione valida sono da usare solo farmaci sicuramente non teratogeni sia per la terapia farmacologica a breve termine (ad esempio terapia antibiotica o antidolorifica), sia quella a lungo termine (esempio nell'ipertensione).

Nota: uso di farmaci in donne in età fertile senza contraccezione valida

Esistono farmaci antipertensivi sicuri in gravidanza per la madre e per il feto. Per questo motivo essi sono da preferire per tutte le donne in età fertile. Nel caso si volessero utilizzare ACE-inibitori o sartani è obbligatorio parlare di pianificazione familiare con la donna, dichiarando la necessità di sostituire tale farmaco qualora la donna/coppia esprimesse il desiderio di avere un figlio o fosse scoperta dal punto di vista anticoncezionale. ACE-inibitori e sartani sono assolutamente da evitarsi in gravidanza e dovrebbero prudenzialmente essere evitati in donne in età fertile che non utilizzino in modo affidabile metodi o farmaci anticoncezionali. L'esposizione agli altri antipertensivi non ha evidenziato effetti teratogeni, anche se non è per questo dimostrata la sicurezza assoluta di tutte le molecole disponibili. Farmaci considerati "sicuri" dalle linee guida sono: alfametildopa, clonidina, labetalolo, oxprenololo, nifedipina, prazosin.

Bibliografia e sitografia

- 1 Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, et al. *European Cardiovascular Disease Statistics 2012*. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis, 2012.
- 2 Gruppo di Ricerca del Progetto Registro per gli Eventi Co-

ronarici 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.

- 3 Dawber TR. *The Framingham Study: the epidemiology of atherosclerotic disease*. Cambridge, Mass: Harvard University Press 1980.
- 4 Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. *Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort*. JAMA 1994;271:840-4.
- 5 Conroy RM, Piorala K, Fitzgerald AP, et al.; on behalf of the SCORE project Group. *Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project*. Eur Heart J 2003;24:987-1003.
- 6 Ferrario M, Chiodini P, Chambless LE, et al. *Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation*. Int J Epidemiol 2005;34:413-21.
- 7 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 and Rehabil 2006;13:562-70.
- 8 <http://www.cuore.iss.it/fattori/donne-press.asp>.
- 9 Marzullo R, Leuzzi C, Modena MG. *Le malattie cardiovascolari*. In: *La medicina di genere*. Milano: Hippocrates 2011.
- 10 Reckelhoff JF. *Gender differences in the regulation of blood pressure*. Hypertension 2001;37:1199-208.
- 11 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. *2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J 2013;34:2159-219.
- 12 *Task Force per la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione arteriosa della Società Europea dell'ipertensione Arteriosa (ESH) e della Società Europea di Cardiologia (ESC)*. Ipertensione 2013;20(3 Suppl 1):1-73.
- 13 Visser S, Hermes W, Ket JC, et al. *Systematic review and meta-analysis on nonclassic cardiovascular biomarkers after hypertensive pregnancy disorders*. Am J Obstet Gynecol 2014;211:373.e1-9.
- 14 Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council for High Blood Pressure Research. *Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke 2014;45:1545-88.
- 15 Paretto D, Monti GC. *Uso di ACE-inibitori in una donna in età fertile senza contraccezione valida. Un caso di Incident*. Rivista SIMG 2010;(1):13-4.

Stili di vita, rischio cardiovascolare e diversità di genere



Le patologie CV rappresentano la principale causa di morte a livello globale, colpendo il 43% degli uomini e il 54% delle donne in Europa. Sfortunatamente, però, il rischio CV nelle donne è sottostimato, sia dalle pazienti sia dal personale sanitario, poiché vi è la sensazione che le donne siano protette contro le malattie cardiache. Analizzando le singole patologie si riscontrano questi dati: i decessi per patologia coronarica sono 21% negli uomini e 22% nelle donne; per stroke 11% negli uomini e 17% nelle donne; per altre patologie CV 11% negli uomini e 15% nelle donne ¹. Come si nota, lo stroke, se rappresenta la terza più comune causa di morte negli uomini, diventa la seconda per le donne. Ed è interessante sottolineare come i decessi per cancro della mammella siano in realtà solo il 3% di tutte le morti. Nonostante vi sia stata un'importante riduzione, negli ultimi anni, della mortalità per malattie CV, questo declino sembra meno pronunciato nel genere femminile. In questo contesto è importante ricordare che le donne sviluppano la patologia CV con un "ritardo" di circa 10 anni rispetto all'uomo, a causa del declino degli ormoni sessuali femminili dopo la menopausa, e che molto spesso le manifestazioni cliniche nella donna risultano atipiche e quindi molto frequentemente sottovalutate dal personale sanitario (Tab. I) ². La sottostima dell'incidenza di patologie CV nella donna ha suggerito l'osservazione paradossale che "forse il più importante fattore di rischio di cardiopatia ischemica nelle donne è la percezione sbagliata che la car-

diopatia ischemica non sia una malattia delle donne". L'indagine dell'*American Heart Association* (AHA) del 2004 sull'attitudine e la conoscenza al riguardo dimostrava come più del 50% delle donne intervistate non sapesse quale fosse la principale causa di morte nel sesso femminile. Solo il 13% rispose correttamente, dimostrando comunque un incremento rispetto all'indagine svolta 6 anni prima in cui avevano dato risposte corrette solo il 7% ³. Da ciò si evince quanto sia importante l'intervento educativo da parte di professionisti sanitari consci del problema, in primis il MMG che accompagna la donna nelle diverse fasi della vita. Inoltre, il fatto che nei pazienti con scompenso cardiaco seguiti ambulatorialmente l'esame principale – l'ecocardiogramma – venga richiesto sensibilmente di meno nelle donne che negli uomini (Tab. II), conferma anche il bisogno di formazione da parte della classe medica sul problema ⁴.

I fattori di rischio legati allo stile di vita implicati nella patogenesi delle patologie CV non presentano differenze di genere: fumo, BMI, alimentazione, attività fisica, alcol risultano i principali determinanti della salute sia nel sesso maschile sia femminile. Certo che l'impatto sulla salute non è esattamente lo stesso.

Nello studio Interheart l'ipertensione [2,95 (2,66-3,28) vs 2,32 (2,16-2,48)], il diabete mellito [4,26 (3,68-4,94) vs 2,67 (2,43-2,94)], l'attività fisica [0,48 (0,41-0,57) vs 0,77 (0,71-0,83)] e l'uso moderato di alcol [0,41 (0,34-0,50) vs 0,88 (0,82-0,94)] hanno mostrato un effetto

TABELLA I.

Differenze di genere nella presentazione clinica delle malattie CV (da Regitz-Zagrosek, 2006, mod.) ² (fonte: *La medicina di genere*, 2011) ⁹.

Sintomi e caratteristiche	Differenze F M
Sintomi di infarto miocardico e angina	"Angina tipica" meno frequente nelle donne; più spesso nausea, vomito
Sensibilità e specificità di ECG sotto sforzo	< F
Mortalità post-IMA	> F
Complicazioni (sanguinamento PCA, trombolisi)	> F
Cardiomiopatie	F < M cardiopatia ipertrofica; cardiopatia da stress più frequente nella donna
Cardiopatia e/o coronaropatia diabetica	Maggior rischio nella donna diabetica
Ipertrafia ventricolare sinistra	Più tardiva ma con rischio maggiore nella donna
Funzione ventricolare nella cardiopatia ischemica	< disfunzione sist. > disfunzione diast. nelle donne
ECG e aritmie	QT più lungo, maggiore incidenza della sindrome del QT lungo e tachicardia nelle donne
Frequenza cardiaca a riposo	> F

TABELLA II.**Diagnosi e trattamento di 1905 pazienti con scompenso cardiaco nell'ambito delle cure primarie.**

	Maschi N (%)	Femmine n (%)	Totale n (%)	p (M vs F)
Pazienti con ecocardiogramma eseguito alla diagnosi	629 (65,2)	463 (49,2)	1092 (57,3)	< 0,001
Trattamento con ACE-inibitori o sartani (prima valutazione)	772 (80,1)	686 (72,9)	1458 (76,5)	< 0,001
Trattamento con ACE-inibitori o sartani (seconda valutazione dopo formazione)	801 (88,5)	725 (81,1)	1526 (80,1)	< 0,001
Trattamento con beta-bloccanti (prima valutazione)	458 (47,5)	410 (43,6)	868 (45,6)	0,084
Trattamento con beta-bloccanti (seconda valutazione dopo formazione)	546 (60,3)	528 (59,1)	1074 (56,4)	0,583

Trattati con ACE-inibitori/sartani in prima e seconda valutazione: $p < 0,008$; trattati con beta-bloccanti in prima e seconda valutazione: $p < 0,001$.

significativamente differente tra donne e uomini sul rischio di IMA⁵.

La menopausa trasforma la donna in un soggetto debole e vulnerabile, ad alto rischio di eventi cardiaci futuri. Per anni la medicina clinica ha utilizzato modelli declinati in prevalenza al maschile curando le donne come gli uomini. Occorrono invece studi specifici per comprendere meglio la patologia coronarica e le sue diversità di genere, così come politiche ad hoc per promuovere un trattamento più aggressivo dei fattori di rischio femminili, affinché in post-menopausa ci sia un minor grado di disabilità.

Fumo

Sebbene la percentuale di fumatori, indipendentemente dal sesso, sia rimasta pressoché uguale, la proporzione di donne fumatrici di età inferiore ai 50 anni è notevolmente aumentata⁶: negli ultimi 20 anni il numero delle fumatrici è cresciuto del 60%, mentre la quota di grandi fumatrici è addirittura triplicata.

La prevalenza del fumo risulta essere scesa nel sesso maschile dal 35,1% nel 1994 al 29,9% nel 2008, mentre per le donne il dato è in aumento, dal 16,8 al 17,1%⁷. In Europa la percentuale di decessi per patologia CV legata al fumo nella popolazione di età compresa tra i 35-69 anni risulta del 28% negli uomini e del 13% nelle donne. Il rischio CV inoltre è maggiore se l'inizio del tabagismo risale a un'età inferiore ai 15 anni. Il fumo agisce anche attraverso un danno ormonale, provocando un calo degli estrogeni, di norma efficaci non solo sull'apparato genitale femminile, ma anche sul metabolismo e sul sistema immunitario. Inoltre le donne metabolizzano la nicotina più velocemente rispetto agli uomini, soprattutto se assumono contemporaneamente terapia estroprogestinica (EP), e questo accelera il desiderio del fumo⁶. Il rischio trombo-embolico del fumo in corso di terapia contraccettiva ormonale è particolarmente critico: secondo i criteri di eleggibilità definiti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) le donne di età < 35 che fumano sono considerate in classe II (benefici superiori ai rischi), donne al di

sopra dei 35 anni che fumano un numero inferiore a 15 sigarette al giorno sono in classe III (rischi superiori ai benefici), mentre se superano le 15 sigarette rientrano in classe IV (non prescrivibile)⁸. Di questo le donne dovrebbero essere avvisate sia dallo specialista sia dal medico di famiglia per poter decidere di smettere di fumare o scegliere un diverso tipo di contraccezione.

Indice di massa corporea

Sovrappeso e obesità riguardano l'intera popolazione europea sia maschile sia femminile e sono associati all'insorgenza di patologie CV, ipertensione e diabete tipo 2⁹. In Italia circa il 45,4% della popolazione adulta risulta in eccesso ponderale. La percentuale di donne in sovrappeso da dati del 2008 risulta essere del 26,1% rispetto al 42,5% negli uomini, con un BMI medio rispettivamente di 24,8 e 26,5. Le donne obese sono invece il 9,1% rispetto al 10% degli uomini⁷.

Nel caso dell'eccesso di peso, è ben documentato il ruolo ricoperto dal livello d'istruzione e dalla classe sociale d'appartenenza, seppur con modalità e intensità diverse per uomini e donne. Le disuguaglianze sono particolarmente evidenti tra le donne: le meno istruite e quelle in condizioni socio-economiche meno favorevoli presentano eccessi di prevalenza di obesità, proporzionali al peggioramento della condizione socio-economica. Per le donne meno istruite il rischio aumenta di 1,5 rispetto a quanto osservabile nelle laureate e diplomate, si triplica nel caso di obesità di secondo grado e raggiunge livelli molto più elevati per obesità di terzo grado⁹.

Risulta quindi fondamentale consigliare alle pazienti un'alimentazione sana e variata: esistono in letteratura linee guida e raccomandazioni nutrizionali che permettono di soddisfare i bisogni di energia e nutrienti rispettando combinazioni e proporzioni tali da non arrecare rischi potenziali per la salute. Ben vengano, inoltre, iniziative indirizzate specificamente alle donne, come per esempio il programma *Okkio alla Ristorazione* che ha creato il menu F, un progetto interregionale, approvato dal Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM): si prende in considerazione il fatto che le donne

oggi lavorano e spesso sono sottoposte a ritmi frenetici e quindi hanno bisogno di menu snelli oltre che sani. Le donne, inoltre, giocano un ruolo nel determinare la salute dei propri cari e la loro salute è doppiamente importante perché una donna sana è garanzia della salute delle future generazioni: in questo progetto sono stati creati menu per la salute delle donne nelle mense della ristorazione collettiva, in cinque diverse regioni italiane ¹⁰.

Attività fisica

Un aspetto rilevante per uno stile di vita sano è l'attività fisica. In Italia secondo i dati ISTAT, vi è una grossa fetta di sedentari (38,3%): le donne sono più pigre (42,8%) rispetto agli uomini (33,5%) e più soggette all'aumento di peso ¹¹. Sono più gli uomini (27,7%) delle donne (18,1%) a svolgere un'attività sportiva in modo continuativo e la differenza comincia a evidenziarsi già nell'adolescenza, dai 15-17 anni, quando un ragazzo su due pratica regolarmente uno sport, mentre tra le ragazze il rapporto è di una a tre. Nella classe successiva (18-19 anni) la pratica di uno sport in modo continuo tra i maschi è quasi doppia rispetto alle femmine. Dai 35 anni in poi, per entrambi i sessi, i livelli di attività sportiva di tipo regolare si riducono, decrescendo progressivamente con l'aumentare dell'età, fino a raggiungere circa il 3% tra gli anziani di 65 anni e più (4,2% per i maschi e 2,1% per le femmine). Il livello di attività fisica svolta è inversamente proporzionale alla scolarità (Fig. 1). Meno del 20% delle donne italiane oltre i 50 anni pratica una regolare attività fisica ¹⁰. Eppure in menopausa l'at-

tività fisica, associata a una dieta appropriata, agisce in modo evidente sul benessere psicofisico, con miglioramento della funzione CV. L'esercizio fisico produce diversi benefici alla salute: riduce il rischio di malattia CV, contribuisce a controllare il peso corporeo e svolge un'azione favorevole sull'insulino-resistenza, riducendo il rischio di diabete. Inoltre comporta una riduzione della colesterolemia totale, dei trigliceridi e un aumento della frazione HDL, e diminuisce la pressione arteriosa. Secondo la rilevazione del sistema Passi del 2009, però, nel Trentino solo il 41% dei medici si è informato sull'attività fisica praticata dai propri assistiti e solo il 35% degli intervistati ha riferito che il proprio medico ha consigliato di praticarla ¹².

Alcol

Un altro fattore che influenza lo stile di vita, danneggiando la salute, è l'assunzione di alcol in modo regolare. Negli ultimi anni le abitudini femminili sono profondamente cambiate e l'alcolismo ha un tasso d'incremento superiore a quello maschile ¹³. Purtroppo non ci sono studi che hanno approfondito il problema dell'alcolismo specificatamente in campo femminile, ma alcune differenze sono note. La donna impiega un tempo più limitato dell'uomo per diventare un'alcolista sviluppando molto rapidamente le complicanze epatiche e psichiatriche correlate all'abuso: questo per la maggior vulnerabilità dell'organismo femminile nei confronti dell'alcol, dovuto a un diverso assorbimento gastrico, a un diverso metabolismo epatico e alla diversa struttura corporea, composta maggiormente da grasso e meno da acqua

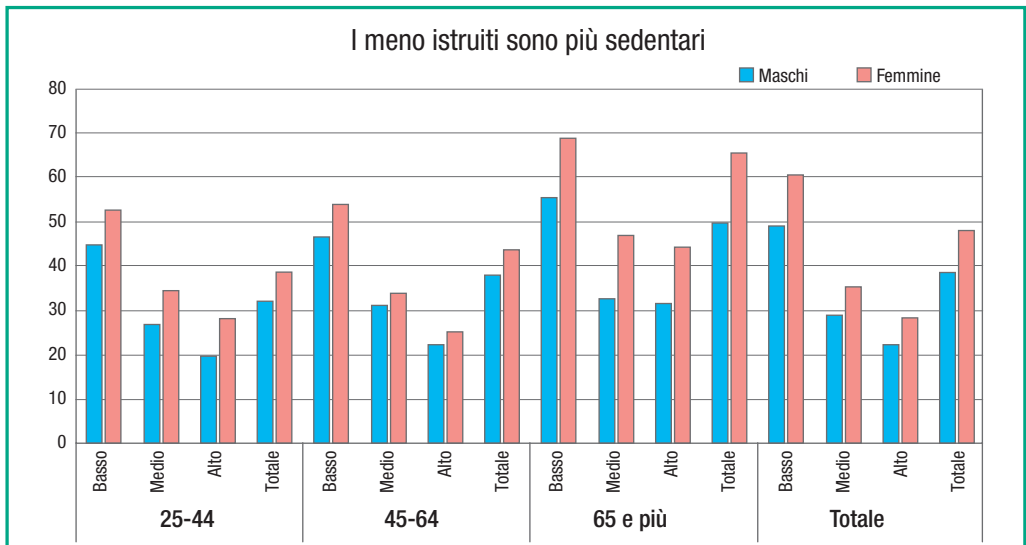


FIGURA 1.

Proporzione standardizzata di persone di 25 anni e più che non praticano alcuna attività fisica per sesso, fasce d'età e titolo di studio (basso, medio e alto). Anno 2011. Per 100 persone di 25 anni e più con le stesse caratteristiche (Fonte: ISTAT - Indagine aspetti della vita quotidiana).

rispetto all'uomo. L'etanolo diffonde nell'acqua, quindi a parità di alcol assunto il volume di distribuzione è minore nella donna e quindi le concentrazioni ematiche sono maggiori ¹⁴. Anche il fattore ormonale incide sulla diversa patogenesi dell'alcol. Studi recenti condotti su animali individuano gli estrogeni come fattore che aumenta la suscettibilità delle femmine all'epatopatia alcolica ¹⁵. Diversi studi condotti sulle donne hanno dato risultati contrastanti a seconda delle modalità di assunzione dell'alcol ("Binge drinking" o uso moderato), dell'età (pre- o post-menopausa), della contemporanea somministrazione di terapie ormonali e delle diverse modalità degli studi stessi. Comunque il livello di estrogeni plasmatici sembra complessivamente aumentato, particolarmente nelle donne in HRT. I livelli di estradiolo aumentano soprattutto nelle donne in post-menopausa. Un'importante differenza riguarda l'esordio dell'abuso che è più tardivo rispetto all'uomo; si considera la quarta decade come il periodo più a rischio, perché si tratta di un'età in cui la donna può smarrire i ruoli e le speranze con maggior facilità. Il fattore predominante nel determinare un abuso di alcol è la motivazione psicologica, legata spesso al ruolo sessuale e alle funzioni fisiologiche, mentre nell'uomo assumono primaria importanza i fattori socio-culturali e la consuetudine. La donna vive un alcolismo reattivo, preferisce bere da sola, nascondendosi ⁹. Esperienze traumatiche nell'infanzia (violenze familiari, abusi sessuali, ecc.) e storie familiari di dipendenze sono considerate fattori di rischio maggiori sia per il sesso femminile sia per quello maschile. È ormai dimostrato da numerosi studi epidemiologici che un'età precoce (< 15 anni) di inizio dell'abitudine al

bere si correla positivamente con una dipendenza alcolica nel futuro senza differenze nei due sessi. Negli ultimi anni l'età di inizio nelle donne sembra essere divenuta più precoce ed essersi appaiata a quella degli uomini. Risulta preoccupante il dato riportato da fonte ISTAT riguardo al fenomeno correlato ad almeno un comportamento di consumo a rischio che vede nella fascia di età 11-17 anni un valore del 10,2% (11,7% maschi e 8,5% femmine), valore che dovrebbe tendere allo zero ¹⁶.

Focus sull'obesità e sulla sindrome metabolica

Com'è noto, la donna aumenta di peso soprattutto in menopausa con un possibile sconfinamento nella sindrome metabolica, importante fattore di rischio CV: in soggetti di età superiore ai 65 anni, la prevalenza della sindrome metabolica risulta del 31,3% negli uomini e del 59,4% nelle donne. Dati del Ministero della Salute ¹⁷ riportano che il 21% degli uomini e il 25% delle donne hanno valori di colesterolemia ≥ 240 mg/dl e nonostante ciò non vengono trattati farmacologicamente l'81% degli uomini e l'84% delle donne. Sebbene il meccanismo patogenetico che sottende la sindrome metabolica non sia pienamente conosciuto, la causa scatenante sembra essere l'insulino-resistenza, stato metabolico caratterizzato da una diminuzione della normale risposta degli organi bersaglio alle concentrazioni fisiologiche dell'ormone. L'insulino-resistenza, a sua volta, interferisce nel determinismo di numerose condizioni patologiche influenzate nella donna dal calo ormonale in fase menopausale: le alterazioni del metabolismo glucidico (dall'IFG all'IGT, al diabete mellito tipo

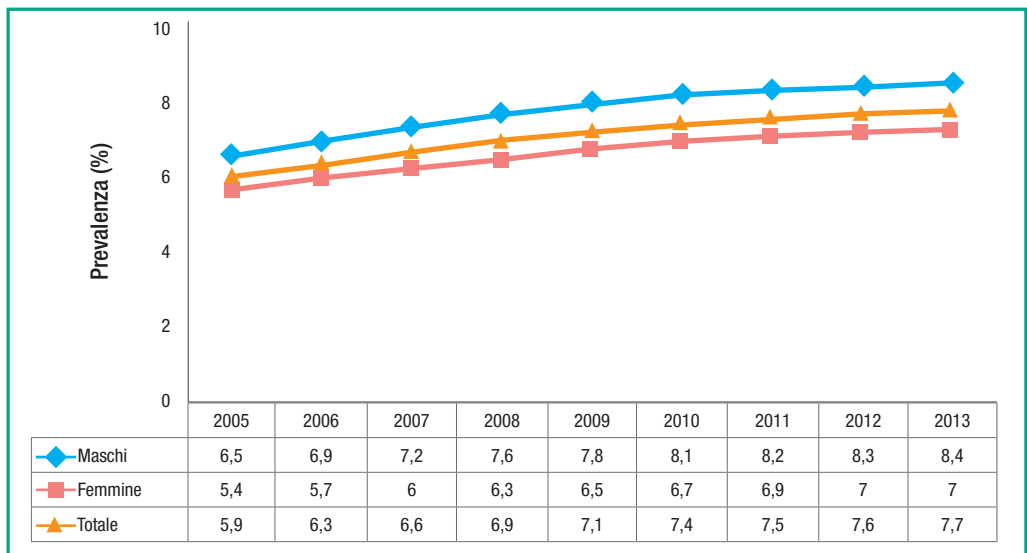


FIGURA 2. Prevalenza (%) lifetime di diabete mellito tipo 2 standardizzata per fasce d'età: analisi per sesso ed età (anni 2005-2013).

2), l'obesità (specie nella forma di adiposità viscerale più simile a quella dell'uomo), l'ipertensione arteriosa (con iperattività simpatica e maggior ritenzione renale di sodio) e una particolare forma di dislipidemia evolutiva in senso aterosclerotico (caratterizzata da bassi valori di colesterolo-HDL e trigliceridi elevati, con sviluppo di LDL piccole e dense, particolarmente aterogene)⁸.

L'aumento di peso risulta inoltre un evento frequentemente correlato al calo ormonale e come sappiamo anche questo risulta un importante fattore di rischio CV: nelle donne sane non fumatrici il minor rischio di mortalità si pone per BMI compresi fra 20 e 24,9, con incremento del rischio del 13% per le donne in sovrappeso (BMI 25,0-29,9), del 44% per le obese di I classe (BMI 30,0-34,9), dell'88% per le obese di II classe (BMI 35,0-39,9) e del 251% per quelle con obesità grave di III classe (BMI 40,0-49,9)¹⁸.

Come conseguenza diretta della sindrome metabolica e dell'obesità si verifica frequentemente l'insorgenza del diabete mellito: la prevalenza del diabete mellito, in Italia, si attesta intorno al 4,8%, con alcune differenze fra le macro-aree italiane⁸. L'annuario statistico ISTAT del 2009 riporta una maggior prevalenza di tale patologia nel genere femminile (5%) rispetto al genere maschile (4,6%). I dati di Health Search però danno valori molto superiori, con una prevalenza maschile del problema (Fig. 2).

Si stima, inoltre, che il 62% degli uomini e il 56% delle donne non vengano correttamente trattati farmacologicamente contro il diabete. Esiste anche una vasta fascia di popolazione che presenta condizioni di IFG, ossia glicemie basali comprese fra 100 e 125 mg/dl, o di IGT, ossia con glicemia che non rientra nei limiti di norma dopo 2 ore da un carico orale di 75 g di glucosio. Si presuppone che il 9% degli uomini e il 5% delle donne si trovino in una simile condizione di rischio⁸.

La presenza di differenze di genere nella fisiopatologia del diabete mellito è argomento di discussione soprattutto negli ultimi anni: nel 2008 la rivista *Diabetes Care* ha dedicato a questo problema due articoli che sottolineavano come le donne diabetiche fossero gestite e rispondessero diversamente rispetto agli uomini diabetici in termini di attenzione alla cura o di benefici della terapia¹⁹. Un ulteriore lavoro svolto da alcuni ricercatori di università tedesche in collaborazione con la scuola di medicina di Harvard, sostiene che proprio le donne diabetiche sofferenti per malattia CV hanno un peggior controllo di importanti fattori di rischio modificabili rispetto agli uomini e che le stesse pazienti diabetiche ricevono un trattamento ipolipemizzante meno intenso²⁰. Partendo dall'osservazione che in questi ultimi anni i tassi di mortalità CV si sono progressivamente ridotti (in donne e uomini), si fa notare come ciò sia vero anche per gli uomini diabetici, ma non per le donne affette da diabete. Inoltre, il rischio relativo di coronaropatie fatali associate al diabete è maggiore del 50% nelle donne rispetto agli uomini diabetici¹⁸. I diabetici cinquantenni di ambo i sessi vivono in media 7,5 anni (gli uomini) o 8,2

(le donne) in meno rispetto ai coetanei non diabetici; la differenza in anni liberi da malattie CV è risultata di 7,8 anni negli uomini e 8,4 nelle donne. Questi dati confermano una peggiore qualità e una minore aspettativa di vita, soprattutto per le donne diabetiche²¹.

Bibliografia

- 1 Red Alert for Women's Heart. *Woman and Cardiovascular research in Europe - 2009*.
- 2 Regitz-Zagrosek V. *Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease*. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:425-38.
- 3 Jacobs AK, Eckel RH. *Evaluating and managing cardiovascular disease in women. Understanding a woman's heart*. *Circulation* 2005;111:383-4.
- 4 Cancian M, Battaglia A, Celebrano M, et al. *The care for chronic heart failure by general practitioners. Results from a clinical audit in Italy*. *Eur J Gen Pract* 2013;19:3-10.
- 5 Anand SS, Islam S, Rosengren A, et al. *Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study*. *Eur Heart J* 2008;29:932-40.
- 6 Stramba-Badiale M. *Women and research on cardiovascular diseases in Europe: a report from the European Heart Health Strategy (EuroHeart) project*. *Eur Heart J* 2010;31:1677-85.
- 7 *European Cardiovascular Disease Statistics - 2012*. <http://www.escardio.org/>.
- 8 *Medical eligibility criteria for contraceptive use*. 5th ed. Department of Reproductive Health, World Health Organization 2015.
- 9 *La medicina di genere. La nuova frontiera della medicina*. Milano: Hippocrates-Edizioni Medico-Scientifiche 2011.
- 10 <http://www.okkioristorazione.com/Content/files/fmenu/Per%20Saperne%20di%20pi%C3%B9.pdf>.
- 11 *Rapporto Osserva-Salute*. Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle regioni Italiane 2010.
- 12 Piffer S, Fateh-Moghadam P, Nava E, et al. *La promozione dell'attività fisica nell'anziano: le opinioni dei medici di famiglia nella provincia di Trento*. *Bollettino Epidemiologico Nazionale (BEN)* 2005;18(1).
- 13 <http://www.bollettinodipendenze.it/FLASH-NEWS/Donne-e-Alcool-in-Italia.-Cosa-e-Cambiato-in-10-Anni.html>.
- 14 Mancinelli R, Guiducci MS. *La donna e l'alcol: vulnerabilità biologica?* *Ann Ist Super Sanità* 2004;40:19-23.
- 15 Day CP. *Who gets alcoholic liver disease: nature or nurture?* *J R Coll Physicians Lond* 2000;34:557-62.
- 16 http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=2351&area=alcol&menu.
- 17 http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_764_allegato.pdf (visitato in data 08/03/2011).
- 18 Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. *Body-Mass Index and mortality among 1.46 million white adults*. *N Engl J Med* 2010;363:2211-9.
- 19 Ferrara A, Mangione CM, Kim C, et al. *Sex disparities in control and treatment of modifiable cardiovascular disease risk factors among patients with diabetes*. *Diabetes Care* 2008;31:69-74.
- 20 Gouni-Berthold I, Berthold HK, Mantzoros CS, et al. *Sex disparities in the treatment and control of cardiovascular risk factors in type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2008;31:1389-91.
- 21 Gregg EW, Gu Q, Cheng YJ, et al. *Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000*. *Ann Intern Med* 2007;147:149-55.

Epidemiologia e aspetti clinici delle malattie cardiovascolari e cerebrovascolari

È opinione diffusa che l'incidenza e la prevalenza delle malattie CV siano superiori nell'uomo rispetto alla donna, ma sostanziosi dati epidemiologici evidenziano una realtà diversa.

Tra i tanti riferimenti, riportiamo la fonte di *European Cardiovascular Disease Statistics* (2012), la quale rileva che in Europa ogni anno muoiono 4.000.000 di persone a causa delle malattie CV, comprendendo sia la cardiopatia ischemica sia lo stroke.

Negli uomini la mortalità per cause CV si riscontra nel 42% dei casi, mentre nelle donne la percentuale è addirittura superiore e si attesta al 52%¹.

Riportiamo, dalla stessa fonte, tutte le cause di morte nelle Figure 1 e 2, riferite a tutte le età.

Le evidenze crescenti hanno contribuito a rimuovere la falsa credenza che le donne fossero più protette dal rischio CV.

Questo ha assunto particolare rilievo sul piano epidemiologico, diagnostico e di programmazione sanitaria, per un'aumentata consapevolezza dell'importanza di una valutazione di genere del rischio CV. In effetti negli anni passati c'è stata dispersione di risorse e danni in

outcome di salute nel tentativo di adattare alla donna quello che è efficace nell'uomo, dal punto di vista sia diagnostico sia terapeutico.

Fino a poco tempo fa le donne sono state arruolate in modo insufficiente nei trial clinici, e quindi sottostudiate, sottodiagnosticate e sottotrattate, anche se finalmente adesso le società scientifiche internazionali sembra stiano dimostrando nei confronti delle caratteristiche e delle diversità di genere un interesse sempre maggiore.

Per poter migliorare il management clinico del rischio CV nelle donne, sappiamo infatti che sono necessari studi dedicati per comprendere meglio le specificità delle malattie CV femminili e trattamenti più mirati dei fattori di rischio delle donne.

Tra i dati prodotti e disponibili menzioniamo la pubblicazione delle prime raccomandazioni cliniche specifiche per le donne riguardo alla prevenzione delle malattie CV (American Heart Association 1999).

Un decennio più tardi (2011) fu sempre l'AHA a pubblicare le linee guida per la prevenzione delle malattie CV nelle donne² che ebbero il merito di porre l'attenzione su importanti criticità specifiche del sesso femminile.

La donna infatti presenta alcune variabili ed eventi fisiologici della vita riproduttiva, quali la gravidanza e la menopausa, che rappresentano importanti condizioni di vulnerabilità per il rischio CV.

La gravidanza, in particolare, è un test di stress CV e metabolico che rappresenta un'opportunità unica per valutare il rischio CV nel corso di tutta la vita. È importante sapere che la preeclampsia o il diabete gestazionale durante la gravidanza, e/o la nascita di un neonato pretermine o di un bambino che è piccolo per la sua età gestazionale, o un sanguinamento nel terzo trimestre sono tutti fattori associati a un aumentato rischio CV. Per questi motivi nelle linee guida troviamo raccomandata la raccolta accurata dell'anamnesi in relazione alla presenza di complicanze in gravidanza³. Con la menopausa vengono meno alcuni effetti protettivi esercitati dagli estrogeni, caratterizzati da:

- azione antiossidante;
- inibizione della proliferazione cellulare;
- migliore funzione endoteliale e equilibrio emostatico;
- modulazione favorevole del sistema renina angiotensina aldosterone (sistema RAA);
- aumento del colesterolo-HDL e diminuzione del colesterolo-LDL, riduzione dei livelli di LP(a), APO A1 - APO.

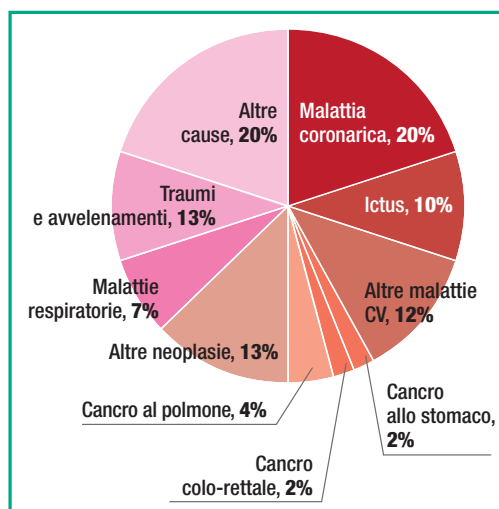


FIGURA 1.

*Mortalità per cause in uomini di tutte le età (da *European Cardiovascular Disease Statistics*, 2012, mod.)¹.*

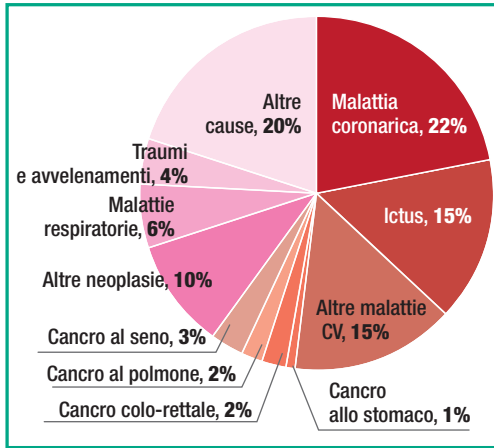


FIGURA 2. Mortalità per cause in donne di tutte le età (da *European Cardiovascular Disease Statistics, 2012, mod.*)¹.

Molte linee guida sono concordi nel ridurre il cut off di identificazione di rischio CV elevato per le donne: non più un valore $\geq 20\%$ di rischio assoluto a 10 anni, ma un valore $\geq 10\%$.

I motivi di questa revisione sono legati sia alla rilevanza sia ai principali strumenti di valutazione del rischio che tendono a sottostimare il rischio nelle donne, sia alla maggior incidenza di stroke che le donne registrano rispetto agli uomini, dato che presuppone una strategia preventiva più efficace⁴.

Box 1. Allerta per il cuore delle donne

Evidenze sulle donne e ricerca CV

- 1) Le malattie CV rappresentano la principale causa di morte nelle donne, stimabile nel 54% in Europa.
- 2) Le donne usualmente manifestano patologie CV 10 anni dopo rispetto agli uomini; il rischio cresce dopo la menopausa, in parte a causa del deficit ormonale ovarico che favorisce l'instaurarsi di ipertensione, diabete, dislipemia, obesità centrale e sindrome metabolica.
- 3) Le donne sono sottorappresentate nella ricerca CV: su 62 trial clinici randomizzati pubblicati dal 2006 al 2009 con 380.891 pazienti arruolati, solo il 33,5% era rappresentato da donne, e solo il 50% di questi trial hanno riportato analisi sui risultati legati alle differenze di genere.
- 4) Questa sottorappresentazione è particolarmente marcata negli ambiti della terapia ipolipemizzante, della cardiopatia ischemica e dello scompenso cardiaco.

Altri interessanti dati utili alla comprensione del rischio CV di genere derivano dallo studio INTERHEART 2004⁵ e da una sua analisi di Anand del 2008⁶. Lo studio, che è stato condotto su 27.098 partecipanti, di 52 paesi, di cui 6.787 donne, ha permesso di stimare in maniera differenziale l'effetto di 9 fattori di rischio nei due sessi. È stato dimostrato che l'ipertensione, il diabete, l'effetto protettivo dell'esercizio fisico e il consumo di alcool avrebbero un peso maggiore nel rischio CV del sesso femminile.

Questo studio ha evidenziato che l'età mediana del primo evento CV era negli uomini di nove anni più bassa rispetto alle donne⁶.

L'European Heart Network della Società Europea di Cardiologia ha riassunto in un documento evidenze e raccomandazioni sulla salute CV delle donne; riportiamo nel Box 1 diversi punti⁷.

Approfondiamo due patologie CV con diversità di genere: cardiopatia ischemica e stroke.

Focus sulla cardiopatia ischemica e diversità di genere

Secondo l'VIII Rapporto Health Search⁸ la prevalenza delle malattie ischemiche di cuore aumenta con l'età e con l'età si riduce moderatamente la differenza di prevalenza tra i due sessi (Fig. 3).

Esistono alcune importanti differenze nei due generi in peso relativo dei fattori di rischio, età di insorgenza, manifestazione clinica, diagnosi e prognosi. Nelle donne, la malattia CV si manifesta con un ritardo rispetto al genere maschile di circa 7-10 anni. La copertura estrogenica posticipa la comparsa delle placche, ma con l'avvento della menopausa aumenta anche la vul-

Donne e diabete

- Le donne con diabete presentano un rischio più elevato di sviluppare malattia coronarica o stroke, una prognosi peggiore dopo infarto miocardico e una più elevata mortalità da malattie CV rispetto agli uomini.

Donne e cardiopatia ischemica

- Nelle manifestazioni cliniche della coronaropatia ci sono differenze di genere: maggior prevalenza per ischemia silente nelle donne, prevalenza simile per l'angina.
- Si sono riscontrate differenze significative nel rischio di eventi avversi da procedure di rivascularizzazione. Il rischio durante e dopo tali procedure, inclusi la dissezione coronarica e il sanguinamento locale, è maggiore nelle donne.

Donne e scompenso cardiaco

- La prevalenza di scompenso cardiaco è superiore negli uomini fino a 75 anni, dai 75 anni in poi la situazione si rovescia e la prevalenza diventa maggiore nelle donne.

nerabilità della donna a possibili eventi CV. Tuttavia, la prevenzione di tali patologie non dovrebbe essere effettuata esclusivamente in questa fase, ma già in età fertile. Infatti le placche aterosclerotiche, seppur si rendono evidenti e “pericolose” solo in menopausa, iniziano la loro formazione già nei decenni precedenti. Pertanto è importante agire sui fattori di rischio prima che si manifestino i danni d'organo a loro imputabili. Non esistono differenze di comportamento nella valutazione del rischio CV nei due generi: l'importante è effettuarla. In particolare, hanno maggior peso nel genere femminile l'ipertensione – la cui prevalenza aumenta notevolmente nelle donne in menopausa – e il diabete.

Clinica

Da un punto di vista sintomatologico, alcuni studi hanno mostrato come vi siano delle differenze nei due generi. Infatti, nonostante il dolore toracico rappresenti il sintomo principale di malattia coronarica acuta in entrambi i sessi, le donne manifestano in aggiunta più frequentemente sintomi “atipici”, come dolore alla schiena, irradiazione alla mandibola, nausea e/o vomito, dispnea, palpitazioni. Nell'infarto del miocardio, oltre a questi, possono manifestarsi con maggior frequenza nella donna anche vertigini, affaticamento, inappetenza e sincope⁹. Da ciò deriva il fatto che molte donne aspettano troppo tempo prima di chiamare i soccorsi in occasione di un attacco cardiaco. Questo si riflette su una minor probabilità di venire sottoposte a un intervento di rivascolarizzazione rispetto agli uomini (76% vs 80,4%) e quindi in una probabilità doppia di

morire in ospedale (12% vs 6%). È importante sottolineare come tale mortalità non sia dovuta a un ritardo nel trattamento ospedaliero o a differenze nell'azione farmacologica o nel risultato dell'angioplastica, quanto piuttosto a un ritardo pre-ospedaliero¹⁰.

Clinicamente nelle donne sono più frequenti sindromi coronariche acute senza innalzamento del tratto ST (NSTEMI), rispetto a quelle con soprallivellamento del tratto ST (STEMI). Queste ultime vedono una mortalità più elevata nelle donne, anche dopo correzione per comorbidità ed età. In particolare la più elevata mortalità intraospedaliera è in gran parte legata al maggior numero di complicanze meccaniche post-infartuali, doppie nelle donne rispetto agli uomini: tra queste, insufficienza mitralica acuta e scompenso cardiaco, difetto del setto interventricolare, rottura di un muscolo papillare e rottura del cuore. Inoltre, le donne hanno una minore probabilità di essere sottoposte a una rivascolarizzazione urgente e quando lo sono hanno una maggiore probabilità di complicanze procedurali specie emorragiche, soprattutto quando l'impiego di device (contropulsatore) e farmaci non considera un utilizzo normalizzato per il peso e la superficie corporea delle donne, spesso ridotti rispetto all'uomo¹¹.

Patologie CV e genere

Patologie CV specifiche del sesso femminile sono la dissezione spontanea dell'arteria e la sindrome *apical ballooning*. La prima, probabilmente associata all'effetto sulla parete vasale degli ormoni sessuali femminili o di patologie congenite del connettivo, può condurre a

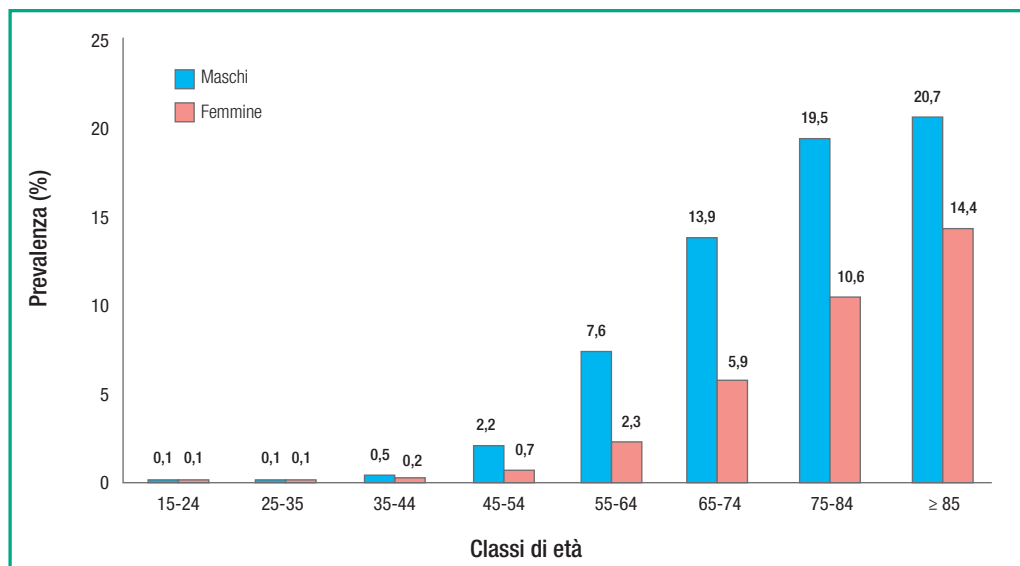


FIGURA 3.

Prevalenza lifetime delle malattie ischemiche del cuore per sesso e fasce d'età (da VIII Rapporto Health Search).

una presentazione di infarto miocardico acuto o ictus (nel caso siano colpite le carotidi). L'incidenza in un quarto dei casi della dissecazione spontanea di una coronaria nella donna fertile e in gravidanza lasciano presupporre un coinvolgimento ormonale sottostante. Gravata da elevata mortalità nel sesso femminile, questa condizione è, tra l'altro, meno aggredibile dal punto di vista farmacologico, essendo resistente alla trombolisi e richiedendo specificamente un intervento endovascolare di impianto di stent ¹¹.

La sindrome Tako-Tsubo o *apical ballooning*, che fa assumere al ventricolo sinistro in sistole una morfologia ad ampolla, è spesso causata da un importante stress, come ad esempio un lutto familiare, stati di malattia, spaventi e dolori improvvisi. È caratterizzata dalla guarigione con "restitutio ad integrum" in poche settimane in un'alta percentuale di casi. La genesi dell'*apical ballooning* sarebbe rappresentata da una rapida e improvvisa produzione di catecolamine dall'asse ortosimpatico-adrenalina. Sembra quindi che la classica cardiopatia da "crepacuore" esista davvero ed è tipica del sesso femminile ¹¹.

Aspetti "sociali"

Le donne tendono ad avere un diverso atteggiamento nei confronti della malattia coronarica e un minor supporto sociale rispetto agli uomini, e ciò influenza negativamente il recupero dopo un evento cardiaco. Da alcuni studi è infatti emerso come le donne tendano a minimizzare l'impatto con la malattia, siano restie a manifestare i propri sintomi per non pesare sui propri cari e quindi a porvi rimedio. Inoltre, i familiari credono poco ai problemi di cuore delle donne e danno loro poco supporto nei lavori domestici.

D'altro canto gli uomini tendono a coinvolgere i loro familiari sia nella malattia sia nella loro riabilitazione e ricevono maggiori informazioni sulla patologia rispetto alle donne. Sembra quindi che i ruoli di genere influenzino il recupero post-IMA ¹².

Fisiopatologia

Il processo di aterosclerosi nell'uomo si caratterizza per un'ostruzione del lume vasale (aterosclerosi focale), mentre nelle donne le arterie subiscono un processo di rimodellamento vascolare positivo, anche se il diametro del lume resta costante (aterosclerosi diffusa).

Dopo la menopausa invece il processo è molto simile a quello dell'uomo e la placca diventa instabile con la possibile rottura del cappuccio fibroso (rottura di placca) e l'esposizione di un ricco "core" lipidico a determinare il quadro clinico della sindrome coronarica acuta. Nella donna più giovane invece la sindrome coronarica acuta e la morte improvvisa probabilmente sono dovuti all'erosione di placca in presenza di una spiccata flogosi locale.

Questo diverso meccanismo può essere causato da diversi fattori: la differente regolazione dell'apoptosi e la diversa espressione di proteine cellulari e di secrezione di interleuchine tra i due sessi, determinate in

parte dall'influenza ormonale e in parte dalla genetica sessuale.

Se sottoposte a trattamento medico non vi sono differenze nella percentuale di progressione o di regressione della placca ¹¹.

Diagnosi

Da un punto di vista diagnostico, è interessante notare come vi siano differenze nella sensibilità e specificità diagnostica nella donna nei comuni test diagnostici. In particolare, il test ergometrico mostra nella donna minore sensibilità (70%) e minore specificità (60%) per il rischio più elevato di falsi positivi e di numerose limitazioni all'esame diagnostico, come le numerose comorbidità e la compromissione funzionale che limita l'esercizio fisico. Se il test ergometrico viene accompagnato da un esame ecocardiografico, si assiste a un sostanziale incremento nella probabilità di riconoscere donne con coronaropatia significativa. Interessante, per contro, è il valore che assume l'eco-stress nella valutazione diagnostica delle malattie ischemiche nella donna (documento gruppo lavoro SPIREC). La specificità dell'ecostress da sforzo sembra essere comparabile tra i due sessi, mentre la sensibilità è leggermente inferiore nelle donne rispetto agli uomini. Ciò è dovuto alla minor tolleranza allo sforzo delle donne, alla presenza di obesità o malattie polmonari che possono influenzare le finestre acustiche ¹³. L'ecostress ha comunque un valore diagnostico elevato e un profilo di costo-efficacia favorevole, consente un'efficace stratificazione del rischio in entrambi i sessi, acquisisce un importante valore prognostico: le donne con malattia coronarica e ischemia all'eco-stress hanno una prognosi peggiore degli uomini; lo studio della riserva coronarica durante eco-stress fornisce informazioni prognostiche addizionali rispetto all'analisi della sola cinesi; l'ischemia durante eco-stress farmacologico è risultata l'unico indicatore indipendente di morte o infarto, mentre il risultato negativo del test si è associato a un'incidenza di eventi < 1% a 3 anni di follow-up.

L'imaging di risonanza magnetica (MRI) consente la valutazione della perfusione subendocardica, così come la valutazione della funzione e della massa ventricolare sinistra e una dettagliata valutazione anatomica del miocardio, dei grossi vasi e del circolo coronarico. Oltre alla migliore risoluzione spaziale e temporale rispetto alle altre metodiche, la MRI nelle donne sembra avere il vantaggio di consentire un'eccellente caratterizzazione dei tessuti molli ¹³.

Focus su stroke e diversità di genere

Cenni epidemiologici

Lo stroke rappresenta la seconda causa di morte nel mondo e la terza nei paesi industrializzati, dopo le malattie CV e i tumori. In Italia, secondo lo studio *Italian Longitudinal Study on Aging* (ILSA), che ha analizzato la popolazione di età compresa tra 65 e 84 anni, il tas-

so di prevalenza di ictus è pari a 6,5% ed è superiore nei maschi (7,4%) rispetto alle femmine (5,9%). Tale differenza tende a diminuire con l'aumentare dell'età. Per quanto lo stroke rappresenti tipicamente una malattia dell'età avanzata, visto che la sua incidenza aumenta significativamente dopo i 65 anni, l'età è più elevata per gli ictus ischemici, mentre le emorragie intraparenchimali si manifestano a un'età intermedia. È interessante notare come ancora una volta l'età media all'esordio dello stroke varia tra uomini (69 anni) e donne (74 anni). Un'altra differenza importante è quella che contraddistingue i sottotipi di stroke: mentre stroke ischemici ed emorragie intraparenchimali sono più frequenti negli uomini, le emorragie subaracnoidee sono invece più frequenti nelle donne. La trombosi venosa cerebrale, evenienza notevolmente più rara dell'infarto arterioso, è invece di gran lunga più frequente nelle donne (80%), manifestandosi in età più precoce (in media intorno ai 43 anni) e associandosi spesso a gravidanza, puerperio, contraccettivi orali e coagulopatie ¹⁴.

Fattori di rischio

Ereditarietà. Tra i fattori di rischio, alcuni studi hanno preso in considerazione la possibilità di un'ereditarietà della malattia cerebrovascolare. È stato visto, in particolare, che le donne con ictus presentano più degli uomini una familiarità per questa patologia, più frequentemente da parte di madre che di padre. Questo fenomeno, che difficilmente può essere spiegato con i classici meccanismi genetici, può trovare spiegazione in meccanismi epigenetici e non genetici. In particolare, i fenomeni epigenetici, di cui l'imprinting rappresenta un sottotipo, sono delle modificazioni nell'espressione genica (attraverso alterazioni della struttura della cromatina e modificazioni covalenti del DNA e degli istoni) che non comportano un cambiamento della sequenza del DNA ma che mantengono una stabilità sufficiente tale da essere trasmesse da madre a figlia. In particolare l'imprinting genomico è una modificazione reversibile dell'espressione genica determinata dal sesso del genitore che lo ha trasmesso, portando a un'espressione ineguale di alleli materno e paterno per un locus diploide.

Ci sono evidenze che tali fenomeni epigenetici, in particolare l'imprinting, possano essere influenzati da fattori ambientali. Accanto a fattori epigenetici, anche fattori non genetici potrebbero essere coinvolti in tale ereditarietà. Ad esempio, l'atteggiamento materno alla reazione allo stress può influenzare la vulnerabilità o la resistenza alle difficoltà durante l'età adulta maggiormente nelle figlie femmine; madre e figlia potrebbero essere esposte agli stessi fattori di rischio ambientali, come l'ambiente socioeconomico o psicologico; è stato ipotizzato che anche l'ambiente intrauterino, con le sue modificazioni, come pure una rapida crescita di peso durante la prima infanzia, possano influenzare la comparsa di malattie, come la malattia coronarica, il diabete mellito tipo 2, l'ictus e l'ipertensione. In nume-

rosi modelli animali le femmine sembrano essere molto più sensibili a variazioni di condizioni nell'ambiente intrauterino e questi risultati sono stati riscontrati anche in alcuni studi umani ¹⁵.

Contraccettivi orali. L'aumento del rischio di ictus nelle donne in età fertile è basso in relazione alla bassa incidenza di tale patologia in questa fascia di età. Tuttavia, l'uso dei contraccettivi orali, e in particolare di contraccettivi ad alto contenuto di estrogeni (> 50 mcg) ora non più in uso, è correlato a un aumento del rischio di eventi cerebrovascolari, soprattutto di forme ischemiche, nelle donne sopra i 35 anni, fumatrici e con pregressa storia di ipertensione ¹⁴.

Lo studio **RATIO** (*Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives*) ha mostrato che donne obese, con storia di ipercolesterolemia e in trattamento con contraccettivi orali, avevano un rischio aumentato di ictus rispetto a donne con gli stessi fattori di rischio che non ne facevano uso, e ciò era valido sia per i contraccettivi orali di seconda sia di terza generazione. Inoltre, i contraccettivi orali aumentano il rischio di ictus mediante un effetto sinergico di alcune condizioni predisponenti a eventi CV, come la sindrome di anticorpi antifosfolipidi, l'eterozigosi per mutazione del fattore V di Leiden e la disfunzione endoteliale. Tuttavia, alla questione se sia necessario effettuare uno screening per trombofilia prima della prescrizione dei contraccettivi orali non esistono dati univoci, ma sembra che ciò risulti superfluo. Infatti il rischio assoluto di queste patologie è basso data la loro bassa prevalenza. Invece uno screening selettivo in donne con storia personale o familiare di tromboembolismo venoso (TEV) è consigliabile e ha un miglior rapporto costo-beneficio. È stato inoltre dimostrato che il cerotto transdermico o l'anello vaginale conferiscono gli stessi rischi della terapia orale ¹⁶.

Emicrania con aura. L'emicrania è una patologia neurovascolare cronica caratterizzata da intensa cefalea, spesso associata a disturbi neurovegetativi. In circa un quarto dei pazienti la cefalea (emicrania con aura) è preceduta da disturbi neurologici focali (aura emicranica) di natura transitoria (20-30 minuti) più spesso visivi (scotomi scintillanti) o anche parestesie unilaterali o intorpidimento, deficit di lato, afasia o disfasia ¹⁶. La prevalenza dell'emicrania con aura è nella popolazione americana è del 25% circa nelle donne e dell'8% negli uomini ¹⁴.

Numerosi studi hanno valutato la correlazione tra emicrania e ictus, e vi sono forti evidenze a favore del fatto che l'emicrania, e in maggior misura l'emicrania con aura, rappresenti un fattore di rischio per ictus ischemico. Tale rischio sarebbe maggiore nelle donne piuttosto che negli uomini ed è incrementato dall'uso di contraccettivi orali e dal fumo di sigaretta. Tuttavia, è un'evenienza molto rara che l'emicrania con aura sia associata a ictus: il rischio è relativamente basso ¹⁶. Il rischio aumenta con l'aumentare della frequenza degli

attacchi di cefalea e se l'aura non include nausea e vomito ¹⁶. L'emicrania con aura è associata a rischio di ictus specialmente nelle donne di età inferiore a 55 anni ed è associata a una buona prognosi post-ictale. I soggetti con emicrania con aura assumono frequentemente farmaci a scopo profilattico o analgesico. Tra questi i più usati sono i triptani. La loro azione vaso-costrittiva ha generato in passato preoccupazione in merito al loro utilizzo in pazienti già caratterizzati da un'aumentata reattività vascolare e da un rischio di ictus lievemente aumentato. Tuttavia non si riscontrano variazioni dell'incidenza di malattie cardio- o cerebrovascolari in pazienti emicranici che assumono triptani, nonostante questa classe di farmaci resti controindicata in pazienti con anamnesi positiva per malattie cerebro- o cardiovascolari, come coronaropatie e ipertensione non controllata ¹⁴.

Uno studio caso-controllo, *Stroke Prevention in Young Women Study*, che ha coinvolto 386 donne di età compresa tra 15 e 49 anni, ha mostrato che donne con emicrania con aura visiva avevano un rischio aumentato di ictus con significatività statistica ($p < 0,05$) (Fig. 4). In particolare, donne con emicrania con aura, fumatrici e facenti uso di contraccettivi orali avevano un rischio ancora più alto ($p < 0,05$) di ictus rispetto a donne con emicrania con aura che non fumavano e non usavano contraccettivi orali (Fig. 5); tuttavia, donne con emicrania con aura che usavano contraccettivi orali ma non fumavano non avevano un significativo aumento del rischio di ictus. Ciò ha suggerito che i due fattori di rischio svolgano un ruolo sinergico nelle pazienti con emicrania con aura ¹⁷.

Specialisti sia in emicrania e sia in stroke sono in accordo nel sostenere che sia importante uno screening per i principali fattori di rischio per ictus in donne con emicrania, ma che basse dosi di contraccettivi orali non siano controindicate ¹⁶. Le linee guida dell'*American Heart Association* per la prevenzione dell'ictus nelle donne raccomandano l'utilizzo di farmaci a scopo profilattico per ridurre la frequenza e l'intensità degli episodi emicranici, anche se mancano ancora evidenze che questo trattamento riduca il rischio di ictus (*Class IIb; Level of Evidence C*); inoltre sebbene la cessazione del fumo sia indicata in tutti i pazienti, tale raccomandazione deve essere enfaticamente nelle donne con emicrania con aura (*Class IIa; Level of Evidence B*) ¹⁶.

Gravidanza e stroke. È stato dimostrato che il rischio di stroke ischemico ed emorragico aumenta nelle sei settimane successive al parto, ma non durante la gravidanza. Anche in questo caso il rischio è aumentato da altri fattori, come l'età, l'obesità, il fumo, l'ipertensione, il taglio cesareo, la preeclampsia e l'eclampsia. Un'anamnesi positiva per ictus ischemico non comporta un rischio elevato di recidiva in una successiva gravidanza e non ne rappresenta una controindicazione. Tuttavia stroke in gravidanza sono associati a

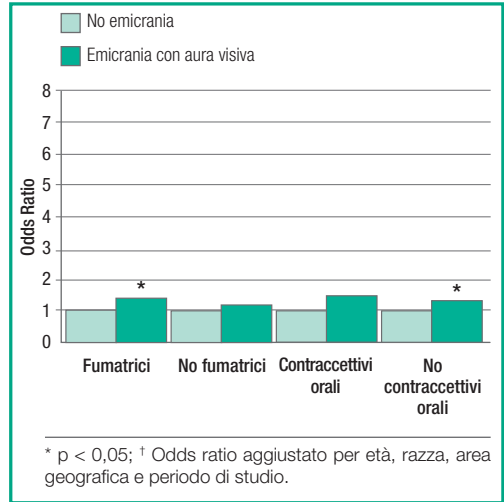


FIGURA 4.

Odds ratio di ictus associato al fumo e all'uso di contraccettivi orali † tra donne con emicrania con aura visiva rispetto a donne senza emicrania (da MacClellan et al., 2007, mod.) ¹⁷.

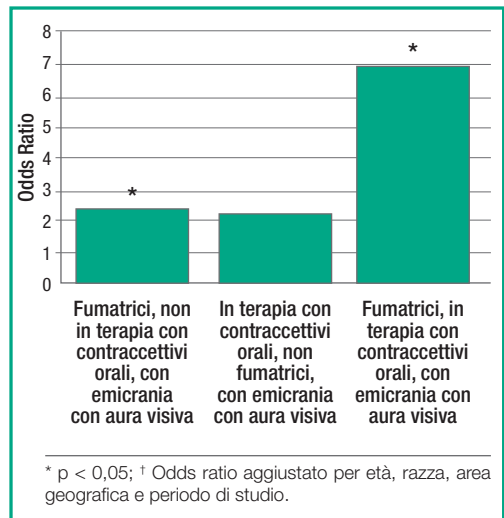


FIGURA 5.

Odds ratio di ictus associato al fumo e all'uso di contraccettivi orali tra donne con emicrania con aura visiva rispetto a donne non fumatrici, non utenti di contraccettivi orali e con emicrania con aura visiva † (da MacClellan et al., 2007, mod.) ¹⁷.

un'elevata mortalità e a un rischio elevato di deficit neurologici residui¹⁴.

Le linee guida dell'*American Heart Association* per la prevenzione dell'ictus nelle donne raccomandano la profilassi antiaggregante con basse dosi di aspirina dalla 12ª settimana di gestazione fino al parto per le donne con ipertensione cronica primaria o secondaria o con storia di ipertensione gravidica; raccomandano inoltre il supplemento di calcio per os, qualora l'introito con la dieta non sia sufficiente (< 600 mg/die) per la prevenzione della preeclampsia. Sottolineano l'importanza del trattamento dell'ipertensione severa in gravidanza e la necessità di seguire e valutare nel postpartum donne con ipertensione cronica, nonché di continuare l'assunzione della terapia farmacologica. Inoltre è importante eseguire un follow-up a distanza di 6 mesi-1 anno dal parto nelle donne in menopausa con storia di preeclampsia o eclampsia e valutare il rischio CV, trattando gli altri fattori di rischio CV come obesità, fumo, dislipidemia¹⁴.

Bibliografia

- 1 *European Cardiovascular Disease Statistics 2012*. <http://www.ehnheart.org>.
- 2 Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. *Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the American Heart Association*. *Circulation* 2011;123:1243-62.
- 3 Perrone G, Brunelli R, Morozzi C, et al. *La prevenzione e il trattamento dei fattori di rischio per la malattia cardiovascolare nella donna in pre- e postmenopausa: linee guida a confronto*. *Giorn It Ost Gin* 2012;XXXIV(5).
- 4 *Qualcosa si muove: l'update delle linee guida AHA sulla prevenzione cardiovascolare per le donne abbassano la soglia dell'alto rischio*. *CardioLink Scientific News*. [http://www.cardiolink.it/pdf_tmp/qualcosa-si-muove-lupdate-delle-linee-guida-aha-sulla-prevenzione-cardiovascolare-per-le-donne\[...\].pdf](http://www.cardiolink.it/pdf_tmp/qualcosa-si-muove-lupdate-delle-linee-guida-aha-sulla-prevenzione-cardiovascolare-per-le-donne[...].pdf).
- 5 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study*. *Lancet* 2004;364:937-52.
- 6 Anand SS, Islam S, Rosengren A, et al. *Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the Studio INTERHEART Study*. *Eur Heart J* 2008;29:232-40.
- 7 European Heart Network. *Red alert for women's hearts*. http://www.escardio.org/static_file/Escardio/EU-Affairs/WomensHearts-RedAlert.pdf.
- 8 *VIII Report Health Search*. Istituto di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale e delle cure Primarie - Anno 2013/2014.
- 9 Patel H, Rosengren A, Ekman I. *Symptoms in acute coronary syndromes: does sex make a difference?* *Am Heart J* 2004;148:27-33.
- 10 <http://www.pharmastar.it/index.html?cat=search&id=17731>
- 11 Modena MG, Volpe M. *Prevenzione dell'infarto del miocardio nella donna*. Documento del Gruppo di Lavoro SIPREC (Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare) - 2010.
- 12 Kristofferzon ML, Löfmark R, Carlsson M. *Myocardial infarction: gender differences in coping and social support*. *J Adv Nurs* 2003;44:360-74.
- 13 Marzullo R, Leuzzi C, Modena MG. *Le malattie cardiovascolari*. In: *La medicina di genere. La nuova frontiera della medicina*. Hippocrates 2011.
- 14 *Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento*. SPREAD (Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion) V ed. Stesura del 16 Febbraio 2007. Stampa del 20 dicembre 2007.
- 15 Touzé E, Rothwell PM. *Sex differences in heritability of ischemic stroke. A systematic review and meta-analysis*. *Stroke* 2008;39:16-23.
- 16 Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, et al. *AHA/ASA, Guidelines for the prevention of stroke in women. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. *Stroke* 2014;45:1545-88.
- 17 MacClellan LR, Giles W, Cole J, et al. *Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the Stroke Prevention in Young Women Study*. *Stroke* 2007;38:2438-45.

Farmaci e diversità di genere: efficacia, tollerabilità ed eventi avversi



Fino agli inizi degli anni Novanta del secolo scorso, in relazione alla sperimentazione sui farmaci, le donne sono state trattate come dei “piccoli uomini”: il corpo maschile è stato considerato la norma e quello che era vero per esso è stato traslato al corpo femminile senza considerarne le differenze. Naturalmente a parte i farmaci che agiscono sugli organi deputati alla vita riproduttiva. La visione a “bikini” e la cecità di genere hanno determinato l’esclusione o comunque la sottorappresentazione delle donne dagli studi preclinici e clinici su farmaci fondamentali per la cura e la prevenzione delle patologie CV, come gli anti-ipertensivi o gli ipolipemizzanti (Tab. I). Pertanto i dati provenienti dall’uomo sono stati estrapolati alle donne, dimenticando che, come afferma l’*Institute of Medicine*, “essere uomo o essere donna è importante dal punto di vista della salute poiché i fattori di rischio, la prevalenza e l’incidenza, l’insorgenza, l’espressione clinica, la storia naturale e l’approccio terapeutico a una determinata patologia possono variare sensibilmente a seconda del sesso e del genere”. La farmacologia, come molte altre branche della medicina, non è stata esente da questa cecità e dal pregiudizio di genere: la prima segnalazione sulle differenze di genere risale al 1932, quando Nicholas e Barrow evidenziarono che la dose di barbiturici ipno-inducente nelle femmine di ratto era del 50% inferiore rispetto a quella dei ratti maschi¹. Questa osservazione non ha però portato a una ricerca sulle differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche di genere e si è dovuto aspettare

più di 50 anni prima che fosse posta un’attenzione sistematica sulle influenze del genere nella risposta ai farmaci. Dall’altra parte, dopo le tragedie avvenute in seguito all’uso di talidomide e di dietilbestrolo in gravidanza, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha rimosso il divieto all’arruolamento delle donne nei trial clinici solamente nel 1993. Ciò ha fatto sì che per anni poche donne siano state incluse negli studi clinici d’intervento: lo studio WOSCOP (*West Of Scotland COronary Prevention Study*), il primo studio relativo all’effetto della pravastatina nella prevenzione primaria delle malattie CV, non ha arruolato nessuna donna e questo purtroppo non è un caso isolato².

A partire dagli anni 2000, in seguito alle nuove normative della FDA e a una maggiore consapevolezza dell’esistenza delle differenze tra i due generi in farmacologia, si è osservato un aumento del numero delle donne incluse negli studi di fase III. Le prime fasi (I e II) della ricerca clinica, invece, molto importanti per stabilire la farmacocinetica, il dosaggio e la sicurezza nell’uso di farmaci, ancora mostrano un arruolamento di donne molto esiguo, che si attesta intorno al 30%; ciò nonostante sottolineiamo che vi è stato un certo aumento rispetto al decennio 1984-1994, durante il quale l’arruolamento si attestava intorno al 10%².

Secondo dati recenti³ le donne sono le maggiori consumatrici di farmaci, con consumi superiori, compresi tra il 20 e il 30%, rispetto agli uomini per una serie di motivazioni⁴, tra cui:

- il cosiddetto “paradosso donna”, per cui le donne si ammalano di più nonostante la loro più lunga aspettativa di vita e presentano una maggiore prevalenza di sintomatologie dolorose (emicrania, dolori muscolo-scheletrici);
- l’attuale panorama demografico, in cui le donne sono più numerose nella popolazione anziana;
- l’attitudine della donna a prestare maggiore attenzione al proprio stato di salute e la maggiore consapevolezza della propria condizione patologica.

Il genere femminile e l’assunzione di più farmaci sono stati identificati come fattori predisponenti allo sviluppo di reazioni avverse ai farmaci (ADR) clinicamente rilevanti (Fig. 1)⁵. L’OMS definisce la reazione avversa ai farmaci come “una qualunque risposta a un farmaco che sia nociva, non intenzionale e indesiderata e che si verifichi alle dosi normalmente usate nell’uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia”. Le ADR, in base alla classificazione di Rawlins e Thompson, sono distinguibili in due gruppi principali:

TABELLA I.

Donne incluse nella fase 3-4, in studi CV effettuati tra il 1997/2006, selezionate random, confrontate con la percentuale di donne affette da patologie CV.

Patologie	% donne incluse nei trial	% donne con patologie
Fibrillazione atriale	39	55
Ipertensione	47	53
Patologie coronariche	29	46
Scompenso cardiaco congestizio	23	50, 52, 60
Morte improvvisa	17	16, 23, 32
Malattie CV	37	53

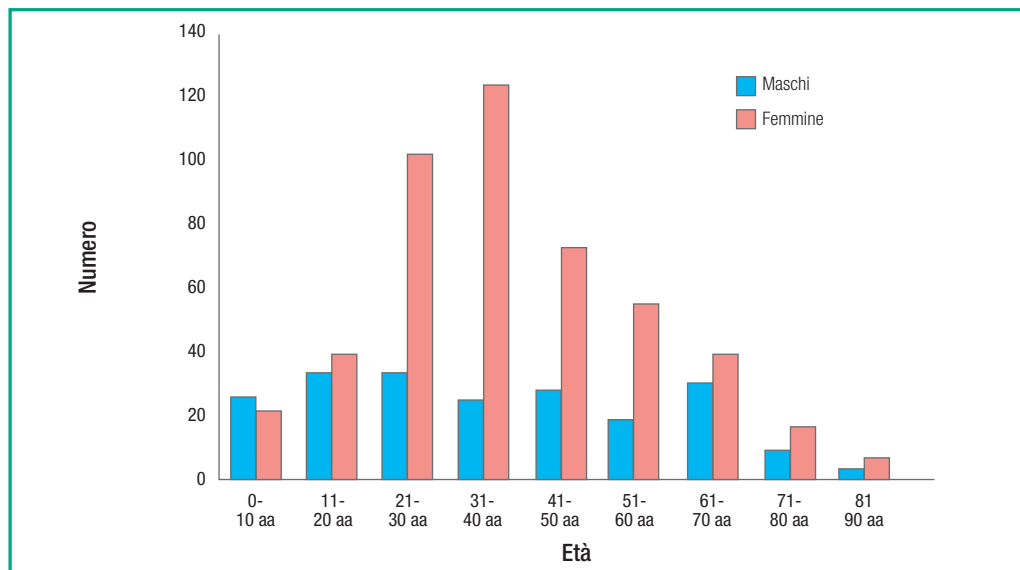


FIGURA 1.

La relazione tra differenze di genere in relazione ad ADR ed età.

1. le reazioni abnormi (di tipo A) prevedibili, dose-dipendenti e correlate all'azione farmacologica, presentano alta morbilità e bassa mortalità;
2. le reazioni bizzarre (di tipo B) imprevedibili, dose-indipendenti, hanno bassa morbilità, non sono correlate all'azione farmacologica, ma sono, piuttosto, in rapporto con la risposta individuale di soggetti predisposti.

La maggior parte (80%) delle ADR appartiene al gruppo A, mentre quelle del gruppo B presentano una gravità maggiore. Le donne hanno una maggior frequenza di reazioni avverse sia di tipo A sia di tipo B. Ci sono dei fattori importanti da considerare, che giustificano una maggior gravità e una maggior frequenza degli eventi avversi. Situazioni particolari come nel caso *torsades de point*, un'aritmia ventricolare che può essere indotta da numerosi agenti farmacologici, inclusi i medicinali di largo consumo, quali antiaritmici, antibiotici, anti-staminici, antipsicotici, antifungini azolici, cui le donne sono maggiormente suscettibili; le donne usano più frequentemente terapie multiple (tra cui associazioni estroprogestiniche come anticoncezionali orali) perché usano più farmaci e tendono a usare più rimedi omeopatici rispetto agli uomini; di conseguenza possono andare incontro a un numero maggiore di interazioni che possono indurre reazioni avverse e anche un maggior numero di interazioni farmaco-cibo; il dosaggio standard dei farmaci è individuato per soggetti di sesso maschile di 70 kg di peso, mentre il peso medio di una donna è solitamente inferiore a 70 kg, con una

maggior probabilità di sovradosaggio; i cambiamenti ormonali che caratterizzano la vita riproduttiva femminile possono modificare in maniera sostanziale la farmacocinetica e la farmacodinamica di molti farmaci; la carenza di studi clinici nelle donne crea sicuramente una riduzione della sicurezza dei trattamenti visto che non sappiamo se un farmaco sia efficace e sicuro nelle donne, in assenza di studi ¹.

Le donne presentano un rischio di sviluppare un evento avverso a farmaci di 1,5-1,7 volte superiore rispetto agli uomini e ciò sembra dipendere proprio dal fatto che vi sono differenze tra i due sessi in termini sia farmacocinetici sia farmacodinamici, che possono influire su una diversa risposta farmacologica, ma in particolare su un diverso profilo di tollerabilità ai farmaci ⁶. Certo si deve tener sempre conto che la donna durante la vita attraversa molte fasi diverse: gravidanza, puerperio, menopausa, età fertile o in terapia E/P, tutte situazioni che senza dubbio influiscono sulla farmacocinetica e farmacodinamica dei farmaci. Anche le differenze presenti a livello dell'apparato gastrointestinale dipendono dal ciclo mestruale e dalle fasi della vita della donna essendo influenzate dagli estrogeni e dal progesterone ⁷. In particolare, le donne hanno una ridotta secrezione acida, cosa che può determinare variazioni nella velocità di dissoluzione dei farmaci che hanno una dissolubilità pH dipendente, diminuendone l'assorbimento. Il rallentato svuotamento gastrico e il ridotto transito intestinale può portare a un rallentamento dell'assorbi-

mento, perciò potrebbe essere necessario allungare l'intervallo tra l'assunzione di cibo e del farmaco per quei farmaci che debbono essere assunti a stomaco vuoto. Anche per quanto riguarda la via intramuscolare e sottocutanea sono state descritte differenze di sesso-genere. Le donne presentano una maggior quantità di grasso sottocutaneo rispetto agli uomini e ciò potrebbe in qualche modo modificarne l'assorbimento. La biotrasformazione dei farmaci avviene prevalentemente a livello del fegato e dipende dal flusso ematico e dall'attività degli enzimi metabolizzanti sia di fase I (ossidazione, riduzione, idrolisi, ecc.) sia di fase II (coniugazione)⁸. Generalmente, il metabolismo di fase II è più accelerato nell'uomo, determinando una clearance più rapida per alcuni farmaci, quali ad esempio il paracetamolo e la digossina. Per quanto riguarda il metabolismo di fase I si sono riscontrate differenze di genere a carico degli enzimi citocromo P450 (CYP) dipendenti. Il CYP2D6 è più espresso nei maschi e, pertanto, gli uomini metabolizzano più velocemente i farmaci antiaritmici (encainide, flecainide, mexiletina, propafenone) e numerosi beta-bloccanti. Inoltre nella donna la minore clearance della flecainide si accompagna a un maggior effetto antiaritmico e a una maggiore frequenza di effetti avversi². Tra i beta-bloccanti il metoprololo e il propranololo sono maggiormente metabolizzati dal CYP2D6 e pertanto le donne presentano livelli ematici molto superiori a quelli degli uomini, in particolare nelle donne che assumono associazioni estrogeniche⁶. Altri beta-bloccanti, come il carvedilolo, il nebivololo e l'alprenololo, presentano un metabolismo CYP2D6 molto ridotto, mentre la clearance dell'atenololo dipende principalmente dal sistema renale: differenze di cui il medico dovrebbe tenere conto al momento della prescrizione. I farmaci poi si distribuiscono nell'organismo e la loro distribuzione è fortemente influenzata dalle caratteristiche chimico-fisiche delle molecole e da specifiche dell'individuo, quali il flusso sanguigno, la composizione corporea, il legame farmaco-proteico e i sistemi di trasporto. Molti di questi fattori sono età-dipendenti e ormoni-dipendenti⁹. Le differenze di composizione corporea sono responsabili delle differenze di distribuzione osservate nei due generi. In generale, i farmaci lipofili tendono ad accumularsi nel tessuto adiposo e presentano una durata di azione più lunga nelle donne². Il dosaggio di molti farmaci nelle donne dovrebbe essere calcolato in base a queste differenze di distribuzione, soprattutto per quei farmaci caratterizzati da un basso indice terapeutico, quali gli aminoglicosidi, i chemioterapici, la digossina, l'eparina, la lidocaina, i trombolitici e gli antiaritmici di classe I e III.

L'escrezione dei farmaci avviene prevalentemente per via renale e le differenze di genere nella filtrazione, nella secrezione e nel riassorbimento renale permangono anche dopo normalizzazione per superficie

corporea². In particolare la velocità di filtrazione glomerulare è inferiore nelle donne rispetto agli uomini a tutte le età.

L'applicazione della farmacologia CV di genere risale agli inizi del secolo scorso nell'ambito del trattamento dell'ipertensione. Tuttavia, delle 300 indicazioni di nuovi farmaci approvate dalla FDA tra il 1995 e il 2000 solo 163 includevano un'analisi basata sul genere e solo 11 di questi farmaci presentavano una differenza farmacocinetica nei due sessi. Per più di 35 farmaci sono state identificate modificazioni dell'assorbimento, della distribuzione, del metabolismo e dell'eliminazione nelle varie fasi del ciclo mestruale e nelle successive tappe biologiche femminili (gravidanza e menopausa), in risposta alle diverse concentrazioni degli steroidi sessuali e al diverso contenuto corporeo di acqua. Le metanalisi che hanno incluso gli studi con ACE-inibitori (ACE-I) in prevenzione secondaria hanno rilevato, ancora una volta, che i risultati meno favorevoli osservati nelle donne potevano esser correlati al ridotto numero della coorte arruolata. Nell'ambito dei farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) esistono, tuttavia, nuove peculiari evidenze. Gli estrogeni, infatti, aumentano i livelli plasmatici di angiotensina II e di conseguenza riducono, mediante feed-back negativo, l'attività della renina e dell'ACE, così come l'espressione del recettore AT1. L'effetto netto degli estrogeni è un'inibizione dell'SRA. Pertanto, le donne in pre-menopausa hanno una più bassa attività ACE di quelle in postmenopausa, differenza che viene eliminata dalla terapia ormonale sostitutiva (TOS). In postmenopausa, inoltre, sembra esserci una *up-regulation* dei recettori AT1, con interessanti possibili ricadute in ambito terapeutico⁷.

Osservando il numero totale di ricoveri ospedalieri, le donne sono state più frequentemente ospedalizzate per un'ADR associata a diuretici dell'ansa, diuretici tiazidici e glicosidi cardiotonici rispetto agli uomini. Anche il tipo di ADR riportata come causa di ricovero ha mostrato significative differenze tra i 2 generi. Ad esempio, l'ADR associata a diuretici dell'ansa manifestata più spesso dalle donne è stata l'iposmolarità/iponatriemia (36%), seguita dalla deplezione di volume (27%). Negli uomini, invece, è stata quest'ultima l'ADR più frequente per lo stesso gruppo di farmaci (38%). Una possibile spiegazione data dagli Autori in relazione alle differenze di genere riscontrate sta nel fatto che i diuretici sono prescritti più spesso al genere femminile. Alcune motivazioni ipotizzate sono l'aumento dei valori pressori nelle donne in post-menopausa, a causa dell'incrementata sensibilità al sale, e differenze ormonali che porterebbero a diversi effetti farmacologici sugli organi bersaglio⁹.

Focus sull'acidoacetilsalicilico

L'acidoacetilsalicilico (ASA) è una sostanza di riconosciuta utilità nella terapia antiaggregante, usata in par-

ticolare nelle persone che hanno già subito un evento CV o che sono ad alto rischio di incorrervi. La terapia con ASA riduce di circa un quarto il rischio di eventi CV maggiori nei pazienti ad alto rischio CV¹⁰.

L'utilizzo di ASA in pazienti privi di patologia CV (prevenzione primaria) è autorizzato in Italia (nel solo dosaggio di 100 mg/die) per "prevenzione degli eventi CV in pazienti a elevato rischio = soggetti a rischio elevato di un primo evento CV maggiore (rischio a 10 anni > 20%) in base alle carte di rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità" (da scheda tecnica ministeriale)¹¹.

Questo calcolo però sottostima il rischio a lungo termine nelle donne esposte a uno o più fattori di rischio, dal momento che la durata media di vita della donna è assai lunga e la sua aspettativa di vita va ben al di là dei 10 anni considerati. È importante ricordare quanto meno che le donne sviluppano patologia CV 10 anni dopo gli uomini e questo andrebbe considerato, al momento della valutazione, attraverso l'uso di questa carta del rischio.

Ci sono forti evidenze di differenze di genere nell'efficacia e nella sicurezza dell'uso dell'ASA, correlate soprattutto alla differenza di BMI, della funzionalità renale e dello status ormonale. Nello studio WISE (*Women's Ischemia Syndrome Evaluation*) è stato ipotizzato che l'effetto pleiotropico ormonale induca una progressione dell'aterosclerosi con una prognosi più grave nelle donne¹².

Altri studi hanno dimostrato che l'ipoestrogenemia è il maggior predittore di lesione coronarica nelle donne in premenopausa¹³.

Inoltre, è stata dimostrata una variazione della funzio-

zionalità delle piastrine mediata dal cambiamento estrogenico in menopausa, risultante in un'iperattività piastrinica¹⁴.

Gli ormoni sessuali sono quindi cruciali nel controllo dei vasi e del cuore poiché modulano la sintesi e la degradazione dei mediatori e dei recettori che agiscono sulle cellule muscolari lisce dei vasi. Inoltre influiscono sulle resistenze periferiche anche attraverso la deposizione di collagene ed elastina ormono-mediata (Fig. 2)¹⁵.

La biodisponibilità dell'ASA nelle donne è maggiore, ma è associata a una più alta prevalenza di "resistenza all'ASA", cioè una reattività piastrinica maggiore, correlata con un maggior rischio di eventi trombo-embolici¹⁶.

Se i benefici della terapia con ASA nelle donne sono comunque evidenti per la prevenzione secondaria – dove gli effetti sono simili a quelli sugli uomini – essi sono molto discussi in prevenzione primaria dove l'efficacia appare dubbia nelle donne, soprattutto al di sotto dei 55 anni.

Le linee guida dell'*U.S. Preventive Services Task Force* per l'uso dell'ASA nella prevenzione primaria nel 2009 consigliano che le donne tra i 55 e 79 anni usino bassi dosi per la prevenzione dello stroke quando i benefici superano il rischio di emorragie gastrointestinali (*A recommendation*)¹⁷.

Dobbiamo però sottolineare che al di fuori dei due studi effettuati solo in popolazione femminile, lo studio prospettico non randomizzato *Nurses' Health Study*, in cui è stata dimostrata una riduzione significativa della mortalità per malattie CV e stroke, e il trial randomizzato WHI (*Women's Health Initiative*), in cui l'ASA non è stata associata a una riduzione nel

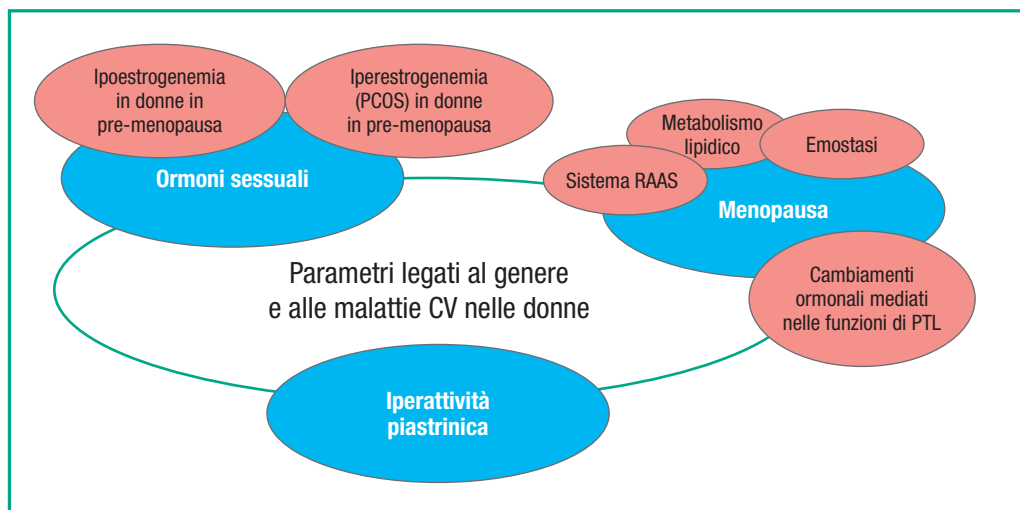


FIGURA 2.

Modello che identifica i parametri legati al genere associati al rischio CV nelle donne.

TABELLA II.

Efficacia clinica dei farmaci antiplastrinici legati al genere.

Farmaci	Tipo di prevenzione	Studio	N. (femmine)	Risultati
ASA	Primaria	Nurses' Health Study	N = 85.000 Solo donne	Rischio ↓ di morte per malattia CV e ictus
		HOT	N = 18.790 Donne = 8.883	Rischio ↓ di infarto miocardico acuto in uomini ma non in donne
		PPP	N = 4.495 Donne = 2.583	Rischio ↓ di infarto miocardico acuto in uomini ma non in donne Tendenza ↓ di ictus in donne ma no in uomini
	Women's Health Study	N = 39.876 Solo donne	Rischio ↓ di ictus ma no Rischio ↓ di infarto miocardico (donne > 65 anni)	
	Secondaria	ISIS-2	N = 17.187 Donne = 3.953	Rischio ↓ di morte vascolare in uomini e donne (22% negli uomini e 16% nelle donne)
Clopidogrel	Secondaria	IST	N = 19.435 Donne = 9.028	Rischio ↓ di ictus ischemico ricorrente sia negli uomini sia nelle donne
		Meta-analisi di CURE, CREDO, CLARITY TIM128, COMMIT e CHARISM	N = 79.613 Donne = 23.533	In donne, rischio ↓ di infarto miocardico ma non di tutti gli endpoint combinati (ictus, infarto miocardico acuto, tutte le cause di mortalità)

rischio CV, negli altri trial internazionali che hanno valutato l'efficacia dell'azione antiaggregante dell'ASA le donne erano sottorappresentate ¹⁸.

Nello studio WHI, in cui 39.000 donne sane hanno ricevuto 100 mg di ASA a di alterni (o placebo) e sono state monitorizzate per 10 anni, solo il sottogruppo di donne di età superiore a 65 anni ha dimostrato una diminuzione significativa del rischio di evento CV maggiore, stroke ischemico e infarto. Questa terapia però è stata gravata da una maggior incidenza di complicanze emorragiche ¹⁹.

Una metanalisi specificamente dedicata all'effetto del genere condotta su 51.342 donne e 44.114 uomini ha evidenziato che l'uso dell'ASA in prevenzione primaria è associato nelle donne a una riduzione (12%) di eventi CV maggiori e ciò è soprattutto legato alla riduzione del rischio di ictus (17%), mentre non si osserva nessuna significativa riduzione dell'infarto del miocardio o della mortalità (l'esatto contrario di quanto avviene negli uomini) ²⁰. Da tener presente però che non è stato considerato il profilo gastrointestinale del paziente, eppure il rischio di emorragie gastroentericali sale dallo 0,7 al 2 e al 4% per anno negli adulti, nei sessantacinquenni e oltre e nei settantacinquenni e oltre, rispettivamente, il che getta qualche ombra sui risultati in precedenza discussi ²¹.

Nella Tabella II viene riassunto l'esito dei diversi trial in prevenzione primaria e secondaria ¹⁶.

Le ultime raccomandazioni dell'AHA del 2011 recitano così ²²:

- Uso di farmaci in prevenzione

ASA: donne ad alto rischio:

- la terapia con ASA (75-325 mg/die) andrebbe usata in donne con malattia coronarica in assenza di controindicazioni (*Class I; Level of Evidence A*);
- la terapia con ASA (75-325 mg/die) è ragionevole in donne diabetiche in assenza di controindicazioni (*Class IIa; Level of Evidence B*);
- se una donna ad alto rischio ha le indicazioni ma è intollerante all'ASA dovrebbe sostituirla con il clopidogrel (*Class I; Level of Evidence B*).

ASA: donne con basso o medio rischio:

- la terapia con ASA può essere consigliata in donne > 65 anni (81 mg/die o 100 mg a giorni alterni) se la pressione arteriosa è controllata e se i benefici per la prevenzione dello stroke e dell'infarto miocardico sono superiori al rischio di sanguinamento gastrointestinale o di stroke emorragico (*Class IIa; Level of Evidence B*); può essere ragionevole anche in donne di età < 65 anni, per la prevenzione dello stroke ischemico (*Class IIb; Level of Evidence B*).

Alla luce dei vari studi resta comunque il problema se l'ASA sia efficace nella prevenzione primaria delle malattie CV in entrambi i generi e nasce la necessità

di progettare trial diversi che valutino la possibilità di considerare le donne diversamente dalla classificazione Framingham, con la quale è facile sottostimare il rischio a lungo termine nelle donne esposte a uno o più fattori di rischio, dal momento che 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.

Bibliografia

- 1 *La medicina di genere. La nuova frontiera della medicina.* Milano: Hippocrates-Edizioni Medico-Scientifiche 2011.
- 2 Franconi F. *La salute della donna: un approccio di genere.* Milano: Franco Angeli 2010.
- 3 Anthony M, Lee KY, Bertram CT, et al. *Gender and age differences in medications dispensed from a national chain drugstore.* J Womens Health (Larchmt) 2008;17:735-43.
- 4 *Reazioni avverse ai farmaci e differenze di genere. Aspetti epidemiologici, farmacologici e farmaco economici.* QJPH 2014;3(4).
- 5 Rademaker M. *Do women have more adverse drug reactions?* Am J Clin Dermatol 2001;2:349-51.
- 6 Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, et al. *Gender differences in drug responses.* Pharmacol Res 2007;55:81-95.
- 7 Soldini OP, Mattison DR. *Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics.* Clin Pharmacokinet 2009;48:143-57.
- 8 Schwartz JB. *The influence of sex on pharmacokinetics.* Clin Pharmacokinet 2003;42:107-21.
- 9 Anderson GD. *Gender differences in pharmacological response.* Int Rev Neurobiol 2008;83:1-10.
- 10 De Caterina R, Renda G. *Clinical use of aspirin in ischemic heart disease: past, present and future.* Curr Pharm Des 2012;18:5215-23.
- 11 *Algoritmo CUORE.* <http://www.cuore.iss.it/sopra/calc-rischio.asp>.
- 12 Wessel TR, Arant CB, McGorray SP, Sharaf, et al.; NHLBI Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Coronary microvascular reactivity is only partially predicted by atherosclerosis risk factors or coronary artery disease in women evaluated for suspected ischemia: results from the NHLBI Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE).* Clin Cardiol 2007;30:69-74.
- 13 BaireyMerz CN, Johnson BD, Sharaf BL, et al. *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.
- 14 Miller VM, Jayachandran M, Hashimoto K, et al. *Estrogen, inflammation, and platelet phenotype.* Genet Med 2008;5(Suppl A):S91-102.
- 15 Marcucci R, Cioni G, Giusti B, et al. *Gender and anti-thrombotic therapy: from biology to clinical implications.* J Cardiovasc Trans Res 2014;7:72-81.
- 16 Antithrombotic Trialists' Collaboration. *Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients.* BMJ 2002;324:71-86.
- 17 U.S. Preventive Services Task Force. *Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement.* Ann Intern Med 2009;150:396-404.
- 18 U.S. Preventive Services Task Force. *Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale.* Ann Intern Med 2002;136:161-72.
- 19 Ridker PM, Cook NR, Lee I-M, et al. *A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women.* N Engl J Med 2005;352:1293-304.
- 20 Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, et al. *Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sexspecific meta-analysis of randomized controlled trials.* JAMA 2006;295:306-31.
- 21 Pignone M, Earnshaw S, Pletcher MJ, et al. *Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease in women: a cost-utility analysis.* Arch Intern Med 2007;167:290-5.
- 22 Mosca L, Benjamin EJ, Kathy Berra K, et al. *Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women - 2011 Update. A guideline from the American Heart Association.* Circulation 2011;123:1243-62.

Terapia estroprogestinica e rischio cardiovascolare



Abbiamo già sottolineato più volte come durante tutto l'arco della vita il corpo della donna sia soggetto alle fluttuazioni degli estrogeni e del progesterone e quanto questi ormoni determinino molte delle differenze nei confronti del corpo maschile. Contemporaneamente, da molti anni viene fatto un uso farmacologico di queste sostanze principalmente in due campi che sono quelli della terapia EP contraccettiva e della TOS.

La contraccezione ormonale (CO), rispetto agli inizi, ha oggi raggiunto una raffinatezza nella qualità delle molecole, nel dosaggio e nella variabilità delle associazioni che ne permette una scelta personalizzata in relazione alla tipologia della persona che la userà. È una terapia considerata sicura e gravata da pochi effetti collaterali, usata spesso anche a scopi non contraccettivi ma curativi (amenorree, menometrorragie, acne, infertilità, ovaio policistico, ecc.). L'età in cui viene usata la CO è generalmente quella giovanile, ma c'è la possibilità di usarla anche fino alla menopausa e, entro certi limiti, anche in presenza di comorbilità ¹.

Da quando il dosaggio dell'etinilestradiolo è sceso al di sotto dei 50 mcg i benefici associati all'utilizzo di CO superano di gran lunga il rischio di effetti indesiderati gravi nella maggior parte delle donne. A oggi ci si focalizza sull'importanza dei fattori di rischio individuali delle utilizzatrici e sulla necessità di rivalutarli con regolarità, sensibilizzando le donne sui segni e sui sintomi delle rare ma possibili complicanze. Tra queste, la più rilevante è il TEV. Nelle donne in età fertile si tratta di un evento molto raro: pur non essendo disponibili dati certi per l'Italia, è stimabile complessivamente attorno a 4-7 casi l'anno ogni 10.000 donne, 1-2 dei quali sono attribuibili all'uso della CO ².

Il rischio di TEV con i contraccettivi EP dipende dal dosaggio dell'estrogeno e dal tipo di progestinico usato: con la CO di terza generazione (contenente desogestrel o gestodene come progestinico) è circa doppio rispetto a quelle di seconda generazione (contenenti levonorgestrel) ed è maggiore durante il primo anno in cui una donna inizia per la prima volta ad assumere un qualunque tipo di contraccettivo EP ³. Il rischio assoluto di TEV associato all'uso di contraccettivi EP in età riproduttiva è basso ma coinvolge una fascia di popolazione molto particolare: le donne in età fertile.

La presenza di uno o più fattori associati a trombofilia (portatrici di Fattore V di Leiden, mutazione della protrombina e iperomocisteinemia, ad esempio), intesa come una condizione congenita o acquisita che predi-

sponde alla trombosi, aumenta di molto (fino a 50-100 volte) il rischio relativo; tuttavia i corrispondenti rischi assoluti sono bassi, poiché passano da un ordine di grandezza di 1 su 10.000 donne-anno a valori inferiori a 1-5 su 100 donne-anno ⁴.

La contraccezione EP produce anche un aumento molto piccolo del rischio di trombosi arteriosa, stimabile tra 0,06 e 0,4 casi-anno ogni 10.000 donne rispetto a un rischio di base di circa 2 casi ogni 10.000 donne in età fertile ⁵.

Le utilizzatrici di CO hanno un Odds Ratio (OR) per l'infarto miocardico di 2,48 [95% intervallo di confidenza (IC): 1,91-3,22] paragonate a donne che non hanno mai fatto uso di EP. L'abbandono del sistema porta a un ritorno del rischio pari a quello delle non utilizzatrici, OR = 1,15 (95% IC: 0,98-1,35; p = 0,096) ⁶.

I CO di seconda generazione sono stati associati a un rischio significativamente superiore sia di infarto miocardico sia di stroke [1,85 (95% IC = 1,03, 3,32) e 2,54 (95% IC = 1,96, 3,28), rispettivamente]; mentre i CO con progestinico di terza generazione solo con il rischio di stroke [2,03 (95% IC = 1,15, 3,57)] ⁷.

Nell'insieme la CO non è associata a un aumento della mortalità CV.

Inoltre la correlazione con l'infarto del miocardio e con lo stroke potrebbe essere dovuta a una non accurata metodologia degli studi: infatti, entrambi i rischi erano più bassi nei lavori metodologicamente più attenti a tutte le variabili identificate. In definitiva l'unico rischio accertato è quello della TEV ⁸.

La possibilità di un evento trombotico in giovane età comporta alcune ricadute non trascurabili in termini di morbilità successiva e di necessità di profilassi antitrombotica in caso di situazioni a rischio, come per esempio una gravidanza. Ciò nonostante l'opportunità di uno screening di laboratorio teso a identificare l'eventuale presenza di un'anomalia trombofilica presenta attualmente delle incertezze, poiché non è del tutto chiaro il bilancio tra benefici (riduzione dell'incidenza di TEV durante l'assunzione di EP, identificazione dei soggetti a rischio) e inconvenienti (medicalizzazione delle donne, controindicazione ingiustificata all'uso di EP, costi finanziari non proporzionati ai risultati).

Quando si prescrivono i CO, si devono quindi valutare con attenzione gli attuali fattori di rischio individuali delle utilizzatrici, in particolare quelli relativi alla TEV, e il diverso rischio di TEV tra i diversi medicinali. È consigliabile comunque che una donna che sta usando un CO senza alcun problema non lo smetta ⁹.

Terapia ormonale sostitutiva e rischio cardiovascolare

L'altra occasione d'uso degli EP è la TOS in menopausa. A partire dagli anni '60 la TOS è stata correntemente usata nelle donne in menopausa per alleviarne i sintomi principali. Essa si basa sul principio che le vampate, l'insonnia, il nervosismo e gli altri sintomi tipici, comuni in questo periodo, siano dovuti alla nuova situazione ormonale caratterizzata da un calo di estrogeni ovarici e di progesterone, e che quindi l'introduzione, attraverso diverse vie di somministrazione, degli ormoni "mancanti" possa riportare alla condizione *quo ante*.

Per anni è stato supposto anche un effetto protettivo di questa terapia su importanti outcome CV basandosi sui risultati di un famoso studio osservazionale di coorte controllato, il *Nurses' Health Study*, che aveva segnalato una minore incidenza di eventi CV nelle donne in menopausa sottoposte a TOS¹⁰.

In seguito, però, la pubblicazione dei risultati dello studio randomizzato WHI (*Women's Health Initiative*) ha completamente stravolto quelle conclusioni e di conseguenza le indicazioni della terapia¹¹. La TOS non va usata in prevenzione CV in menopausa perché può aumentare l'incidenza di stroke e di eventi coronarici soprattutto nelle donne esenti da precedenti CV, nelle quali il rischio di stroke risulta associato sia a terapia ormonale a base di soli estrogeni (studio *WHI hysterectomy*: RR [rischio relativo] stroke = 1,37 [1,08-1,73]), sia a terapia EP non sequenziale (studio *WHI non hysterectomy*: RR stroke = 1,34 [1,05-1,72]).

Un dubbio resta sulle terapie EP sequenziali esaminate dalla metanalisi, le quali non hanno dimostrato un aumento del rischio CV, ma ciò appare quasi sicuramente correlato alla scarsa potenza statistica di questo confronto¹².

Per quanto riguarda il rischio di TEV, la TOS basata sulla somministrazione di soli estrogeni a donne isterectomizzate non sembra comportare un significativo aumento del rischio di episodi tromboembolici.

Per contro, la TOS basata sulla somministrazione di estrogeni associati a progestinici in formulazioni continue, aumenta significativamente l'incidenza di episodi tromboembolici.

Lo studio *WHI non hysterectomy* (in cui donne sane sono state randomizzate a terapia estrogenica associata a progestinici in formulazione continua o a placebo) riporta un aumentato rischio tromboembolico pari a 3,59 (1,95-6,61) a un anno, a 2,98 (1,88-4,71) a due anni, a 2,54 (1,73-3,72) a tre anni e a 2,09 (1,60-2,74) per tutto il periodo di follow-up (5,6 anni). Analogο rischio è stato dimostrato per le donne affette da precedenti CV.

Lo studio *HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study)*, che a questo proposito ha reclutato 2.763 pazienti, riporta un RR di tromboembolia pari a 3,26 (1,06-9,96) a un anno, a 3,51 (1,42-8,66)

a due anni, a 3,12 (1,48-6,58) a 3 anni e a 2,62 (1,39-4,94) a 4 anni.

La TOS basata sulla somministrazione di terapie EP sequenziali non ha dimostrato nei confronti del placebo un aumento del rischio di tromboembolia, ma non si può stabilire se ciò sia legato o meno alla scarsa potenza statistica di questo confronto spiegata dal basso numero di pazienti arruolati.

Alcuni autori hanno ipotizzato che gli effetti della TOS cambino in funzione dell'età della donna (*timing hypothesis*)¹³. Secondo la *timing hypothesis*, gli estrogeni potrebbero avere un effetto preventivo sulla formazione di placche aterosclerotiche, ma un effetto dannoso quando si sono formate. Questa ipotesi non è ritenuta valida poiché nel WHI anche il trend più favorevole nelle donne di 50-59 anni non è statisticamente significativo e non supporta una protezione né un minor rischio della TOS nelle donne più giovani.

Neppure l'andamento del rischio di ictus (che inizia ad aumentare dopo solo un anno e mezzo dall'inizio della terapia EP) risulta coerente con la *timing hypothesis*, né considerando l'età inferiore a 60 anni, né il tempo intercorso dall'inizio della menopausa¹⁴.

Combinando i dati dei due bracci del WHI, il rischio di ictus nelle donne sotto a 60 anni o a meno di 10 anni dall'inizio della menopausa non risulta infatti minore.

In seguito, il WHI-CACS ha rilevato la riduzione delle calcificazioni coronariche (un indicatore di aterosclerosi) in un sottogruppo di donne partecipanti al WHI (braccio isterectomizzate, in soli estrogeni)¹⁵. Lo studio, limitato alle sole donne di 50-59 anni, ha rilevato una netta riduzione delle calcificazioni coronariche nelle donne trattate con estrogeni rispetto al placebo. Si tratta di un end-point surrogato e non è noto quanto a lungo persista l'effetto, né se questo comporti una reale riduzione di eventi CV nella fascia di età in cui la cardiopatia ischemica aumenta di incidenza (nei 7 anni di trattamento non è stata osservata alcuna variazione). Sottolineiamo che il valore predittivo delle calcificazioni coronariche nei soggetti a basso rischio (come le donne di 50-60 anni candidate alla TOS) è scarso e gli stessi autori dello studio WHI-CACS ribadiscono che il trial non supporta la terapia estrogenica per la prevenzione CV.

Va ricordato che le donne in perimenopausa senza fattori di rischio CV e senza manifestazioni aterosclerotiche hanno un rischio CV assoluto molto basso e, quindi, non sarebbe comunque utile un trattamento farmacologico per ridurlo ulteriormente. Nessuna delle maggiori linee guida sulla TOS, né di quelle realizzate in ambito CV, suggerisce la TOS a scopo preventivo CV¹⁶.

In Italia, a oggi, le indicazioni per la TOS restano quelle per il trattamento dei disturbi della menopausa, qualora provochino uno stato di disagio da moderato a grave, usando il dosaggio più basso efficace e per il minor tempo possibile.

Bibliografia

- ¹ *Medical eligibility criteria for contraceptive use*. Geneva: Reproductive Health and Research, World Health Organization 2015.
- ² Silverstein MD, Heit JA, MOHR DN, et al. *Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study*. Arch Intern Med 1998;158:585-93.
- ³ Dinger JC, Heinemann LA, Kuhl-Habich D. *The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation*. Contraception 2007;75:344-54.
- ⁴ Dentali F. *Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis*. Blood 2006;107:2766-73.
- ⁵ Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. *Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis*. JAMA 2000;284:72-8.
- ⁶ Khader YS, Rice J, John L, et al. *Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis*. Contraception 2003;68:11-7.
- ⁷ Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, et al. *Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3863-70.
- ⁸ Katerndahl DA, Realini JP, Cohen PA. *Oral contraceptive use and cardiovascular disease: is the relationship real or due to study bias?* J Fam Pract 1992;35:147-57.
- ⁹ *Consensus conference Roma 18-19 settembre 2008: "Prevenzione delle complicanze trombotiche associate all'uso di estro progestinici in età riproduttiva"*. http://www.snlg-iss.it/cms/files/CC_EP_trombofilia.pdf.
- ¹⁰ Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. *Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study*. N Engl J Med 1991;325:756-62.
- ¹¹ Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al.; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial*. JAMA 2002;288:321-33.
- ¹² Oxman AD, Guyatt GH. *Validation of an index of the quality of review articles*. J Clin Epidemiol 1991;44:1271-8.
- ¹³ Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. *Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy*. N Engl J Med.2003;348:645-50.
- ¹⁴ Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al.; WHI Investigators. *Effects of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women. The Women's Health Initiative: a randomised Trial*. JAMA 2003;289:2673-84.
- ¹⁵ Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al.; for the WHI and WHI-CACS Investigators. *Estrogen therapy and coronary-artery calcification*. N Engl J Med 2007;356:2591-602.
- ¹⁶ U.S. Preventive Services Task Force. *Hormone replacement therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women (2005)*. <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspstfpmho.htm>.

Secondo l'OMS, l'aderenza si definisce come il grado di corrispondenza del comportamento di un soggetto (assumere un farmaco, seguire una dieta, e/o modificare il proprio stile di vita) a quanto concordato con l'operatore sanitario. Nei paesi industrializzati l'aderenza ai trattamenti da parte di pazienti con patologie croniche si attesta al 50% ed è ancora minore nei paesi in via di sviluppo ¹.

Le cause legate alla scarsa aderenza possono essere diverse: fattori socio-economici oppure legati al sistema sanitario e/o al team di operatori sanitari, alla condizione patologica, al tipo di trattamento e infine a caratteristiche proprie del paziente. Nel *Manifesto per l'Aderenza sul Territorio Italiano* del 2013 non veniva descritto un profilo di paziente aderente o non aderente poiché nessuna delle seguenti caratteristiche, età, sesso, livello educazione, occupazione, stato anagrafico, etnia religione, vivere in un contesto urbano o rurale, è stata associata in maniera univoca all'aderenza ². Uno studio condotto su pazienti in terapia cronica per patologie CV rivela come il 33% dei pazienti in prevenzione secondaria e il 50% dei pazienti in prevenzione primaria sospenda uno dei farmaci prescritti a cominciare dai 24 mesi dopo l'inizio della terapia ³. Purtroppo pochi sono gli studi costruiti con l'obiettivo di distinguere l'atteggiamento in relazione al genere.

Alcuni studi sull'aderenza all'uso di farmaci antipertensivi evidenziano come la prevalenza di una bassa aderenza alla terapia non mostri differenze di genere ⁴. In questo studio si analizzavano anche i fattori associati a una bassa aderenza nell'uomo e nella donna: nel maschio un fattore determinante è la disfunzione sessuale (noto effetto collaterale di molti farmaci anti-ipertensivi) seguita da un BMI > 25 kg/m²; nelle donne prevaleva invece l'importanza dell'insoddisfazione nella comunicazione con il medico prescrittore e la presenza di sintomi depressivi. Un altro studio sui farmaci antipertensivi pubblicato l'anno successivo, per contro, evidenzia come i pazienti di sesso maschile siano più aderenti al trattamento rispetto alle pazienti donne e che l'interazione tra valori di pressione sistolica e genere emergano come significativi predittori di aderenza ⁵. Oltre agli antipertensivi anche la terapia ipolipemizzante orale in prevenzione primaria o secondaria è una strategia che prevede la somministrazione in maniera cronica e assidua dei farmaci, in genere rappresentati dalle statine. Come per altre terapie anche l'uso delle statine non è distribuito pariteticamente nei due sessi. In un recente trial prospettico condotto su 225.992 nuovi utilizzatori di statine è emerso ancora il minor utilizzo di questa classe farmacologica nel sesso femminile, anche se alcuni studi di prevenzione primaria

TABELLA I.

Caratteristiche dei pazienti del *Medicare Part D* e utilizzo di terapia dopo IMA ¹².

	ACE-inibitori/sartani		Beta-bloccanti		Statine	
	Uso n = 47.124	Non uso n = 37.893	Uso n = 64.939	Non uso n = 20.078	Uso n = 52.185	Non uso n = 32.832
Totale %	55,43	44,57	76,38	23,62	61,38	38,62
Uomini bianchi	49,20	47,53	48,47	48,41	46,82	51,05
Donne bianche	35,30	38,25	36,92	35,62	38	34,12
Uomini di colore	6,16	5,67	5,77	6,49	5,67	6,36
Donne di colore	2,76	2,98	2,72	3,30	2,84	2,89
Uomini ispanici	1,80	1,41	1,62	1,63	1,64	1,60
Donne ispaniche	1,37	1,14	1,29	1,18	1,33	1,16
Uomini asiatici	1,13	0,93	1,03	1,07	1,08	0,98
Donne asiatiche	1,08	0,96	1,03	1,04	1,19	0,77
Altre etnie uomini	0,70	0,65	0,65	0,77	0,70	0,65
Altre etnie donne	0,51	0,47	0,49	0,49	0,53	0,43

e secondaria hanno dimostrato una pari riduzione del rischio in entrambi i sessi. Come per molti altri studi, anche in questo caso, però, il numero di donne arruolate costituiva solo il 25% della popolazione di studio⁶ e comunque la conclusione indica che il genere non dovrebbe essere un indicatore per la scelta dell'uso delle statine⁷.

Una recente metanalisi invece mostra che la terapia con statine riduce il rischio CV negli uomini con progressi eventi, ma non nelle donne, così come in entrambi i generi non riduce totalmente il rischio di mortalità⁸.

In relazione alla terapia ipolipemizzante, pare che le donne siano significativamente meno aderenti alla terapia con statine rispetto agli uomini⁹. Osservando in generale i vari tipi di pazienti cui vengono prescritte le statine, i meno aderenti risultano essere le donne e le persone di razza diversa dalla bianca¹⁰.

Circa il 50% dei pazienti interrompe il trattamento con statine entro 1 anno dalla prescrizione iniziale anche senza evidenza di effetti avversi. Se si considera che i lavori suggeriscono che solo un'aderenza > 75% consente una reale diminuzione del numero di eventi CV e coronarici, risulta chiaro come sia fondamentale agire sulla compliance dei pazienti al trattamento¹¹.

In uno studio retrospettivo di coorte si valutava la compliance al trattamento dopo una dimissione ospedaliera per IMA, in soggetti stratificati non solo per sesso ma anche per razza/etnia¹² (Tab. I).

Nessuna notevole differenza nell'uso dei farmaci viene riscontrata in base alla razza/etnia, ma le donne hanno meno probabilità di utilizzare farmaci, come ACE inibitori/sartani e beta-bloccanti, se comparate con il sesso maschile (soprattutto maschi bianchi): le donne bianche hanno una probabilità del 9% più bassa di rimanere in trattamento con i primi e del 7% con i secondi, percentuale quest'ultima che sale al 15% per le donne di colore.

Bibliografia

¹ Burkhart PV, Sabaté E. *Adherence to long term therapies evidence for action*. J Nurs Scholarsh 2003;35:207.

² Bartolini F, Caputi AP, Cianfarani S, et al. *Manifesto per l'aderenza sul territorio italiano – 2013*.

³ Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. *Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients*. Am J Med 2012;125:882-7.e1.

⁴ Holt E, Joyce C, Dornelles A, et al. *Sex differences in barriers to antihypertensive medication adherence: findings from the Cohort Study of Medication Adherence Among Older Adults (CoSMO)*. J Am Geriatr Soc 2013;61:558-64.

⁵ Chen SL, Lee WL, Liang T, et al. *Factors associated with gender differences in medication adherence: a longitudinal study*. J Adv Nurs 2014;70:2031-40.

⁶ Robinson JG, Booth B. *Statin use and lipid levels in older adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2001 to 2006*. J Clin Lipidol 2010;4:483-90.

⁷ Truong QA, Murphy SA, McCabe CH, et al.; TIMI Study Group. *Benefit of intensive statin therapy in women: results from PROVE IT- TIMI 22*. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2011;4:328-36.

⁸ Petretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, et al. *Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis*. Int J Cardiol 2010;138:25-31.

⁹ Pedan A, Varasteh L, Schneeweiss S. *Analysis of factors associated with statin adherence in a hierarchical model considering physician, pharmacy, patient, and prescription characteristics*. J Manag Care Pharm 2007;13:487-96.

¹⁰ Lewey J, Shrank WH, Bowry AD, et al. *Gender and racial disparities in adherence to statin therapy: a meta-analysis*. Am Heart J 2013;165:665-78, 678.e1.

¹¹ Parris ES, Lawrence DB, Mohn LA, et al. *Adherence to statin therapy and LDL cholesterol goal attainment by patients with diabetes and dyslipidemia*. Diabetes Care 2005;28:595-9.

¹² Lauffenburger JC, Robinson JG, Oramasionwu C, et al. *Racial/ethnic and gender gaps in the use of and adherence to evidence-based preventive therapies among elderly Medicare Part D beneficiaries after acute myocardial infarction*. Circulation 2014;129:754-63.