

Il rischio cardiovascolare nella donna

Cardiovascular risk in women

M.T. Spinnler, A. Ferrero

*Struttura Complessa di Cardiologia, ASL 8,
Ospedale S. Croce, Moncalieri (TO)*

Abstract

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte e di malattia nelle donne in età postmenopausale nei Paesi sviluppati. I fattori di rischio sono gli stessi descritti per l'uomo, sebbene l'impatto differisca tra i due sessi. Negli studi clinici sono state descritte ulteriori differenze, sia nell'approccio diagnostico sia nella strategia terapeutica, mentre persino la percezione della stessa patologia, dei suoi possibili rischi e delle possibilità di cura è diversa per l'uomo e la donna, tanto tra i medici che tra gli stessi pazienti.

Questo atteggiamento può condurre a una sottovalutazione delle malattie cardiovascolari nei soggetti di sesso femminile.

Parole chiave: Malattie cardiovascolari; Postmenopausa; Fattori di rischio nelle donne

Cardiovascular diseases are the most important cause of mortality and morbidity in middle-aged and elderly women in the developed countries, exceeding even cancer in relevance. Risk factors are basically the same, but their relative importance differs and several trials showed that cardiovascular disease in women occurs ten years later than in men, with a striking relationship to menopause. Clinical studies showed further differences both in the clinical approach and therapeutic strategies. Even the meaning of the disease itself, its possible risks, and therapeutic options are perceived in different ways by men and women.

This attitude may lead to underestimate the importance of cardiovascular diseases in women.

Key words: Cardiovascular diseases; Postmenopausal age; Risk factors in women

La cardiopatia ischemica (CAD) è stata per molto tempo ritenuta una prerogativa del sesso maschile, vista la minore prevalenza di tale patologia nelle donne in età premenopausale. È noto infatti l'effetto protettivo degli estrogeni secondario all'attività antiossidante, all'azione antiproliferativa, alla modulazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e all'effetto sul quadro lipidico (riduzione LDL-LP(a)-APOA1-APO B e aumento HDL) e sulla funzione endoteliale.¹

Nella donna la CAD può tuttavia essere sottostimata per la maggior difficoltà nella diagnosi dal punto di vista sia clinico (difficoltà di interpretazione dei sintomi) che strumentale (test diagnostici poco sensibili o specifici). Inoltre, ancora oggi vi è carenza di studi specifici nella donna. Se infatti consideriamo i trial cli-

nici europei pubblicati dal 1986 al 1999,² la percentuale di donne arruolate varia tra il 15 e il 27%. Le considerazioni sulla CAD nella donna sono pertanto estrapolate dai risultati degli studi condotti prevalentemente in pazienti di sesso maschile.

EPIDEMIOLOGIA

Le donne sono affette da CAD mediamente in età più avanzata, infatti sviluppano CAD 10 anni dopo l'uomo. Dopo i 60 anni la prevalenza è uguale tra i due sessi, mentre dopo gli 85 anni la CAD è più frequente nella donna.³

È la prima causa di morte nella donna in età post-

menopausale in USA e in Europa (1,5 volte maggiore rispetto alle neoplasie),⁴ con un tasso di mortalità più elevato rispetto all'uomo (16% vs 11%).⁵

Nella donna è più frequente la presenza di coronaropatia non aterosclerotica. In studi autoptici su donne giovani è maggiore il riscontro di erosione anziché di rottura della placca, come si vede in situazioni di stato infiammatorio.⁶

È poi descritta una differente percezione della CAD nel sesso femminile per una sottovalutazione di segni e sintomi sia da parte del medico che della paziente. In uno studio condotto in DEA americani,⁷ la percentuale di pazienti con dolore toracico dimessi senza diagnosi di CAD è del 2,1%: all'analisi multivariata, tra questi soggetti la popolazione più rappresentata è costituita da donne con età inferiore a 55 anni.

Il progetto 3D,⁸ condotto nella Regione Lazio, ha evidenziato che il 56% delle donne con dolore toracico è dimesso dai DEA anche con ECG "anormale": il 75% di queste ha eventi cardiaci maggiori a 6 mesi.

Per quanto riguarda la percezione dei sintomi da parte della paziente, un'analisi di questionari inviati alle donne in USA nel 1997 evidenziava che solo il 30% delle donne sapevano che la CAD costituiva rischio di morte nel sesso femminile. La percentuale è salita al 46% nel 2003. Le donne che sottostimavano di più il rischio erano di età inferiore ai 45 anni e di razza nera.⁹

DIFFERENTE IMPATTO DEI FATTORI DI RISCHIO NELLA DONNA

Le donne hanno un rischio relativo maggiore rispetto agli uomini per diabete, ipertrigliceridemia e basso valore di HDL; sono inoltre più frequentemente dedite al fumo rispetto al passato.¹⁰

Relativamente al diabete, la mortalità per CAD è 3-5 volte maggiore nella donna diabetica rispetto alla non diabetica, mentre negli uomini l'incremento del rischio è di 2-3 volte. Le donne fumatrici sono in aumento rispetto ai maschi: l'inizio del fumo è più precoce e spesso si associa l'effetto dei contraccettivi orali (7 volte maggiore).¹¹

Uno studio condotto su fumatrici in età fertile, senza altri fattori di rischio in confronto a un gruppo di controllo di donne di pari età non fumatrici, ha valutato la vasodilatazione flusso-mediata endotelio-dipendente, rilevando che quest'ultima è ridotta nelle fumatrici ($16 \pm 5,4\%$) rispetto alle non fumatrici ($23,1\% \pm 3,7\%$) e confermando perciò il danno del fumo a livello endoteliale.¹²

La prevalenza dell'ipertensione aumenta con l'età: 22% sotto i 45 anni, 40% tra 50 e 60 anni, oltre il 50% sopra i 60 anni. Nella donna vi è poi maggiore associazione tra ipertensione e CAD (aumento del rischio 3,5 volte maggiore rispetto ai maschi).¹³

Anche l'obesità (definita come BMI $>29 \text{ kg/m}^2$) determina nella donna un rischio 3 volte maggiore di CAD rispetto all'uomo;¹⁴ è associata a insulino-resistenza, aumento di LDL e del catabolismo delle HDL e a inattività fisica.

CARATTERISTICHE CLINICHE

Le donne che accusano dolore toracico si presentano in DEA mediamente 45 minuti dopo l'uomo;¹⁵ in Italia ben un terzo delle donne con questa sintomatologia giunge in Pronto Soccorso 12 ore dopo l'inizio dei sintomi.⁸

Alla presentazione la percentuale di angina (54%) è più frequente rispetto all'uomo (38%), mentre minore è l'incidenza di infarto (32% vs 46%) e circa uguale il rischio di morte improvvisa (14% vs 16%). È più frequente, inoltre, l'associazione tra sintomi anginosi e segni di scompenso ventricolare sinistro. Le donne tuttavia presentano più frequentemente dolore "atipico" secondo le classificazioni classiche dell'angina.¹⁶⁻¹⁷

Uno studio in cui è stata correlata la sintomatologia anginosa tipica e atipica con la presenza o assenza di malattia coronarica ha evidenziato che un terzo delle pazienti con sintomi atipici è affetto da coronaropatia, mentre il 25% delle pazienti con sintomi tipici ha coronarie indenni da lesioni critiche.¹⁸ In uno studio successivo, condotto in pazienti senza sintomatologia anginosa "tipica", una malattia coronaria significativa era presente in più del 50% dei soggetti valutati.¹⁹

Molti Autori hanno proposto pertanto una classificazione di angina propria della donna,²⁰ visto che il basarsi solo sulla sintomatologia definita tipica nell'uomo non consente una corretta diagnosi di CAD nella donna, escludendo ulteriori successivi approcci diagnostici e terapeutici.

EFFICACIA DEI TEST NON INVASIVI DI ISCHEMIA NELLA DONNA

Purtroppo, i test comunemente utilizzati per confermare o escludere una CAD nell'uomo sono poco attendibili nella donna (Tabella). Il test ergometrico ha poca specificità, perché le alterazioni del tratto ST possono essere imputabili ad altre affezioni (ad es., sindrome X, prolasso mitralico, vasospasmo). Anche la scintigrafia miocardica rileva falsi positivi con maggiore frequenza, a causa dell'interposizione del tessuto mammario.²¹⁻²²

L'eco-stress ha maggiore specificità e migliore valore prognostico: se positivo è indicatore di eventi maggiori, se negativo, come rilevato in un follow-up a 3 anni, la probabilità di eventi maggiori cala all'1%.²³

Tabella. Predittività dei test diagnostici nella donna

	Studi (n)	Sensibilità	Specificità
Prova da sforzo	20	0,61	0,69
Scintigrafia	5	0,78	0,64
Eco-stress	3	0,86	0,79

RISPOSTA ALLA TERAPIA MEDICA NELLA DONNA

La parziale differenza nella farmacocinetica tra donna e uomo può essere correlata al peso minore, alle minori dimensioni degli organi e alla maggiore presenza di tessuto adiposo (ciò vale soprattutto per i farmaci lipofili). Anche le fluttuazioni del livello estrogenico, il diverso metabolismo (polimorfismo genetico nell'espressione e nell'attività del citocromo

P450) e la differente clearance per ridotta frazione di filtrazione glomerulare, nella donna, giocano un ruolo nella farmacocinetica, ma non nella farmacodinamica.²⁴

Anche se nei trial le donne sono sottorappresentate, sulla base dei dati disponibili è possibile fare alcune considerazioni per le varie classi farmacologiche:

- **Betabloccanti:** nella donna è stato rilevato un maggiore livello plasmatico responsabile della maggiore riduzione dei valori pressori e del ridotto incremento della frequenza cardiaca durante esercizio. Tuttavia tutti i trial hanno evidenziato uguale beneficio in termini di riduzione della mortalità dopo infarto miocardico o nello scompenso cardiaco tra i due sessi.
- **ACE-inibitori:** i risultati sulla riduzione della mortalità e morbidità nella donna rispetto all'uomo sono discordanti. La riduzione di entrambe è stata segnalata in percentuali molto simili negli studi Hope ed Europa, mentre è risultata di minore entità nello studio PEACE. Nelle donne sono più frequenti gli effetti collaterali.
- **Bloccanti recettori dell'angiotensina II e antialdosteronici:** non vi è differenza significativa di efficacia di questi farmaci tra i due sessi sia nel postinfarto che nella cura dello scompenso cardiaco. Lo studio HOT ha evidenziato riduzione dell'incidenza di infarto se i valori della pressione diastolica sono ridotti dalla terapia. Non vi è differenza significativa relativa a mortalità e morbidità per CAD.
- **Digitale:** nella donna con scompenso cardiaco è maggiore la mortalità legata a effetti tossici, imputabili al più elevato dosaggio utilizzato; alcuni Autori raccomandano di considerare per la donna valori più bassi rispetto a quelli tradizionali (0,8-2 ng/dl) raccomandati nell'uomo.²⁵
- **Antiaritmici:** è noto che nella donna l'intervallo QTc è più lungo che nell'uomo. È stata individuata una maggiore frequenza di torsione di punta con antiaritmici nella classe I-III. Lo studio Sword è stato interrotto precocemente per incidenza doppia di torsione di punta nella donna.
- **Acido acetilsalicilico:** in prevenzione secondaria l'efficacia nei due sessi è uguale. In prevenzione pri-

maria nella donna non è stato evidenziato un effetto significativo sulla prevenzione dell'IMA, mentre vi è effetto significativo nella prevenzione dello stroke.

- Statine: sia in prevenzione primaria che secondaria l'efficacia nei due sessi è uguale.
- Trombolisi: vi sono riduzione assoluta della mortalità e riscontro di pervietà coronarica simile tra i due sessi. L'incidenza di sanguinamento cerebrale è maggiore nelle donne rispetto all'uomo.

Terapia non farmacologica

- Angioplastica: non esistono evidenze che le coronarie delle donne siano "più fragili". A parità di età e comorbidità, l'angioplastica ha la stessa probabilità di successo in uomini e in donne. La frequenza di restenosi è circa uguale. Il posizionamento di stent può essere più difficoltoso per le minori dimensioni delle coronarie nel sesso femminile.²⁶
- Rivascolarizzazione chirurgica: sia la mortalità (2,9% vs 1,3%) che la morbidità perioperatoria, in particolare lo stroke (2,7% vs 1,7%), sono superiori nella donna rispetto all'uomo. Queste differenze sono correlate al fatto che nella donna sottoposta a intervento cardiocirurgico l'età media è superiore, l'incidenza di diabete è maggiore e le coronarie hanno dimensioni ridotte rispetto a quelle dell'uomo. La pervietà dei graft a due anni è del 76,4% nelle donne e dell'82,1% nell'uomo. La sopravvivenza a 5 anni è del 90,6% nelle donne e del 93% negli uomini.²⁷
- Riabilitazione: le donne sono avviate alla riabilitazione in misura minore degli uomini, anche se il beneficio della riabilitazione è simile nei due sessi. Dopo rivascolarizzazione chirurgica una minore percentuale di donne torna a lavorare rispetto agli uomini (60,6% vs 81,6%). Dai dati dei trial che hanno valutato gli effetti sia della terapia medica che della terapia interventistica e i risultati positivi della riabilitazione dopo procedure di rivascolarizzazione, si evidenzia pertanto che non vi sono ragioni per trattare un soggetto di sesso femminile con minor determinazione.

CONCLUSIONE

La cardiopatia ischemica è la principale causa di morbidità e mortalità nelle donne. Si manifesta generalmente in età più avanzata, ma all'esordio il quadro clinico è più complicato, anche per la presenza di maggiori fattori di rischio. Il beneficio della terapia medica e della rivascolarizzazione (tramite angioplastica e/o intervento cardiocirurgico) è uguale nei due sessi, ma l'approccio diagnostico e terapeutico è attualmente meno aggressivo nella donna che nell'uomo.

Purtroppo ancora oggi è scarsa la consapevolezza, sia da parte dei medici sia da parte delle pazienti, del ruolo della CAD nel sesso femminile, della necessità di una diagnosi precoce e di una terapia non procrastinata o sottodosata, ma proposta con la stessa determinazione che viene rivolta al sesso maschile.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Maria Teresa Spinnler
SC Cardiologia, Ospedale Santa Croce
Piazza A. Ferdinando, 3
10024 Moncalieri (TO)
Tel. 011-6930296
Fax 011-6930579
E-mail: cardiomonca@libero.it

Bibliografia

1. Mendelsohn ME, Karas B. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999;340:1801
2. Lee P, Alexander K. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndrome. *Jama* 2001;286:708
3. Kennel WB, Sorlie P, Namara PM. Prognosis after myocardial infarction. The Framingham Study. *AM J Cardiol* 1979;44:53
4. Sclavo M. Fattori di rischio cardiovascolare e prevenzione nel sesso femminile: somiglianze e differenze. *Ital Heart J* 2001;(Suppl)2:481
5. Vaccarino V, Parson L. Sex based differences in early mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341:217
6. Burke AP. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. *Circulation* 1998;97:2110
7. Pope JH, Aufderheide T. Missed diagnosis of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000;342:1163
8. Boccardi L, Bisconti C. Il dolore toracico nella donna: studio multicentrico della sezione dell'ANMCO della Regione Lazio (progetto 3D). *Ital Heart J* 2002;(Suppl)3(10):1034

9. Mosca L, Ferris A. Tracking women's awareness of heart disease. *Circulation* 2004;109:573
10. Sharren AR. The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation* 2001;104:1108
11. Salonen JT. Oral contraceptives, smoking and risk of myocardial infarction in young woman. Longitudinal population study in eastern Finland. *Acta Med Scand* 1982;212:141
12. Spinnler MT, Ferrero A. Comunicazione al Congresso Nazionale Arca 2004.
13. Anastos K, et al. Hypertension in women: What is really know? The Women's Caucus, Working Group on Women's Health of the Society of General Internal Medicine. *Ann Intern Med* 1991;115:287-293
14. Garrow JS. Is obesity and independent risk factor? In: Poulter N, Sewer P, Thorn S (eds). *Cardiovascular disease: risk factors and intervention*. Oxford: Radcliffe Press, 1993:153
15. Heer T, Schiele R. Gender differences in acute myocardial infarction in the era of reperfusion (the Mitra Registry). *Am J Cardiol* 2002;89:511
16. Diamond GA, Forrester JS. The diagnosis of coronary artery disease. *New Engl J Med* 300;1979:1350
17. Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989;80:410
18. Spinnler MT, Dughera L. Validità del dolore toracico nella diagnosi di cardiopatia ischemica nella donna. *Clinica e terapia cardiovascolare* vol I, IV; 1985:23
19. Merz CN, Kelsey SF. The Womens Ischemia Syndrome Evaluation (Wise Study): protocol, design, methodology and feasibility. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:145
20. Maseri A. Perspective new frontiers in detection of ischemic heart disease in women. *Circulation* 2004;109:c62
21. Lewis JF, Mc Gorry. Assessment of women with suspected myocardial ischemia: review of findings of the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (Wise Study). *Curr Womens Health Rep* 2002;2:110
22. Merz NB, Johnsons BD. Diagnostic, prognostic and cost assessment of coronary disease in Women. *Am J Manag Care* 2001;7:959
23. Shaw LJ, Vasey C. Impact of gender on risk stratification by exercise and dobutamine stress echocardiography: long term mortality in 4234 women and 6898 men. *Eur Heart J* 2005;26:447
24. Jochmann N, Stangl K. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2005;26:1585
25. Gheorghiade M, Pitt B. Digitalis Investigations Group (DIG) trial: a stimulus for further research. *Am Heart J* 1997;134:3-12
26. Malenka DJ, Wennberg DE. Gender related changes in practice and outcomes of percutaneous coronary interventions in northern New England from 1994 to 1999. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2092
27. Okrainec K, Platt R. Cardiac medical therapy in patients after undergoing coronary artery by-pass graft surgery: a review of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(2):177