

## REVIEW

## POSITION PAPER ICTUS E GENERE

## Position Paper Stroke and Gender

MARIALUISA ZEDDE<sup>1</sup>, FRANCESCA ROMANA PEZZELLA<sup>2</sup>, SABRINA ANTICOLI<sup>2</sup>, SIMONA SACCO<sup>3</sup>, ELISABETTA GIUGNI<sup>4</sup>, MONICA ACCIARESÌ<sup>5</sup>, RITA VADALÀ<sup>6</sup>, MARIA SESSA<sup>7</sup>, VALERIA CASO<sup>5</sup>, ROSANNA ABBATE<sup>8</sup>, PAOLA SANTALUCIA<sup>9, 10</sup>

<sup>1</sup>S.C. Neurologia, IRCCS - Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia;

<sup>2</sup>Stroke Unit, AO S. Camillo Forlanini, Roma;

<sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologie, Università dell'Aquila, L'Aquila;

<sup>4</sup>Fondazione Biomedica Europea Onlus, Roma;

<sup>5</sup>Stroke Unit, Università di Perugia, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia;

<sup>6</sup>Neuroradiologia, IRCCS Fondazione S. Lucia, Roma;

<sup>7</sup>UOC Neurologia, Istituti Ospitalieri Cremona, Cremona;

<sup>8</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Centro Trombosi, Università di Firenze;

Dipartimento Cuore e Vasi, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Careggi, Firenze;

<sup>9</sup>Direzione Scientifica, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milano;

<sup>10</sup>Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

## SUMMARY

Cerebrovascular diseases have a high prevalence in the female gender. Risk factors, symptoms and stroke outcomes are very different between sexes and a major cause of mortality and morbidity in women. Many aspects of the relationship between cerebrovascular disease and female gender have been overlooked. Indeed, vascular risk factors present significant gender differences and specificities. Stroke prevalence is higher in women than in men, the symptoms are more often non-specific in women, the time interval between symptoms onset and both the presentation to hospital and the beginning of treatment is longer in women than in men. Women have an increased thromboembolic risk and an overall worse outcome in comparison with men. Despite this, women benefit less by an adequate care than men, especially in secondary prevention. It is important that the scientific community pays more attention to the issue of gender-difference in cerebrovascular disease in order to improve stroke prevention and limit its burden in both sexes.

**Keywords:** *stroke, gender, women, cerebrovascular risk, pregnancy, migraine.*

## Introduzione

Questo documento è stato redatto attraverso una revisione critica della lette-

ratura dal gruppo di lavoro sulla Medicina di Genere all'interno di Italian Stroke Organization - ISO.

La mission del gruppo ISO - Medicina di Genere, a continuazione del lavoro iniziato dalla Women Stroke Association (WSA), è definita nei seguenti punti chiave:

*Indirizzo per la corrispondenza*

Paola Santalucia

Direzione Scientifica, Fondazione IRCCS

Ospedale Maggiore Policlinico Milano

e-mail: paolasantalucia1@gmail.com

- studio e promozione della conoscenza della malattia cardio-cerebrovascolare nella donna;
- sensibilizzazione dei professionisti della sanità, sia a livello clinico che organizzativo, alla malattia cerebrovascolare (CVD) e cardiovascolare (CAD) nella donna allo scopo di definire percorsi di management e cura che tengano conto delle peculiarità di genere;
- monitoraggio e azione sulle politiche pubbliche per ridurre il numero di ictus fatali e disabilità associata all'ictus.

Il presupposto scientifico per la costituzione di questo gruppo di lavoro risiede nella scarsità di dati relativi alla differenza di genere nell'ambito della patologia cerebrovascolare, principalmente a causa della sotto-rappresentazione delle donne negli studi clinici randomizzati-controllati e alla mancanza di analisi di genere nel disegno degli studi.

e donne sono numericamente più rappresentate nelle fasce di età più avanzata, hanno una probabilità più elevata di vive-

re da sole in rapporto alla vedovanza e più spesso presentano disturbi depressivi sia precedenti che in conseguenza di eventi cerebrovascolari (1).

Gli aspetti principali delle differenze di genere nella CVD, con particolare riferimento alle peculiarità del genere femminile, sono stati sistematizzati in una recente revisione della letteratura (2) all'interno di un percorso di sensibilizzazione e di produzione scientifica specifici (3-6).

### Epidemiologia dell'ictus nella donna

Studi di popolazione hanno mostrato che le donne, soprattutto dopo i 65 anni di età, hanno un rischio di ictus maggiore rispetto agli uomini (7).

Sebbene l'incidenza e la prevalenza di ictus nella popolazione generale siano più elevate nel sesso maschile (*Tabella 1*), tuttavia, le donne, nell'arco della vita, hanno un rischio di ictus più elevato (8), oltre che maggiore mortalità, disabilità, depressione e demenza post-ictus rispetto all'uomo (9).

**Tabella 1 - Dati di incidenza e mortalità per eventi coronarici e cerebrovascolari divisi per sesso.**

Età (anni)	Eventi Coronarici				Eventi Cerebrovascolari			
	Uomini		Donne		Tassi di incidenza per anno per 1.000	Mortalità %	Tassi di incidenza per anno per 1.000	Mortalità %
	Tassi di incidenza per anno per 1.000	Mortalità %	Tassi di incidenza per anno per 1.000	Mortalità %				
35-44	3,2	9,6	0,5	8,3	0,6	11,1	0,3	20,0
45-54	4,5	15,3	1,2	11,4	1,7	29,1	0,6	23,7
55-64	9,7	33,6	2,8	27,1	4,8	27,3	2,3	33,9
65-74	10,1	54,2	4,5	54,5	7,8	53,6	5,3	49,0
35-74	6,1	27,9	1,6	25,4	2,7	32,0	1,2	34,7

Fonte: IV Conferenza Nazionale sulla prevenzione Cardiovascolare, Istituto Superiore di Sanità, 2010.

Alcuni aspetti fisiopatologici specifici dell'ictus nella donna riguardano la gravidanza, il puerperio e l'età avanzata. Sono state anche riportate differenze di genere nella modalità di insorgenza e presentazione clinica.

L'ictus nelle donne è più frequentemente dovuto a coinvolgimento dei vasi della circolazione cerebrale anteriore, gli uomini avrebbero, dal canto loro, una maggiore probabilità di presentare interessamento del distretto cerebrale posteriore e più frequentemente sindromi del circolo posteriore (10).

Inoltre, le donne per quanto siano più informate (11, 12) e recettive rispetto alle campagne educazionali seguano uno stile di vita più sano e consapevole indipendentemente dal livello di istruzione che al contrario influenzerebbe il grado di ricezione dei contenuti ed il processo di apprendimento negli uomini (13), riferiscono più tardivamente i sintomi di un eventuale episodio cerebrovascolare e più tardivamente ricorrono ad assistenza medica.

Infine, la prognosi è più frequentemente sfavorevole nelle donne anche in relazione all'età più avanzata ed alla condizione socio-demografica (1).

### **Fattori di rischio vascolari nelle donne in età pre-menopausale**

#### *Contracezione orale*

Studi sul rischio di ictus in donne che assumono terapia estroprogestinica hanno condotto a risultati non univoci.

Infatti, secondo la maggior parte degli studi le formulazioni a base unicamente progestinica, così come quelle con più alte dosi di estrogeni, sembrano associate con un aumento del rischio di ictus nelle donne giovani (14).

I contraccettivi orali (CO) di terza ge-

nerazione, con basse dosi di estrogeni, sono associati con un aumento di due volte del rischio di ictus rispetto ai controlli (15).

Oltre alla pillola contraccettiva orale, altre opzioni di contraccezione ormonale includono attualmente l'anello vaginale, i cerotti transdermici, gli impianti sottocutanei e il dispositivo intrauterino a rilascio di levonorgestrel (IUD).

Un recente studio danese su una popolazione di 1,7 milioni di donne (range di età 15-49), seguite per 15 anni a partire dal 1995, ha mostrato che le donne che assumevano la pillola anticoncezionale con una combinazione di estrogeni e progestinici avevano un rischio maggiore di ictus, anche se l'incremento del rischio era di entità minima; né gli impianti sottocutanei né i dispositivi intrauterini contenenti solo progestinici hanno mostrato una associazione con un aumento del rischio di ictus, mentre il rischio di ictus è risultato quasi raddoppiato nelle donne portatrici di anello vaginale rispetto ai controlli non in contraccezione ormonale (15).

Per quanto riguarda le formulazioni in cerotto si è evidenziata una tendenza verso l'incremento del rischio di ictus, sebbene non statisticamente significativa (16).

Studi precedenti hanno suggerito che le caratteristiche degli agenti CO, in particolare dosaggi ormonali più elevati ed un rapporto percentuale maggiore di estrogeni, aumentano il rischio di ictus; inoltre l'associazione dell'assunzione di CO con fattori di rischio convenzionali, quali ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, età (>35 anni) ed in particolare il fumo di sigaretta ha un effetto additivo sul rischio di ictus mostrando una precisa relazione dose-risposta (17).

L'esecuzione di test di screening gene-

tici per la trombofilia è stata raccomandata da alcuni prima dell'inizio della terapia con CO, anche se con uno sfavorevole rapporto costo/beneficio (18).

È stato dimostrato che donne portatrici di trombofilia ereditaria che utilizzano CO presentano un incremento del rischio trombotico da due a venti volte superiore rispetto alle non utilizzatrici (19) e questa condizione rappresenta una controindicazione assoluta all'utilizzo di CO (grado di evidenza 4). Tuttavia le linee guida del WHO 2009 non indicano l'appropriatezza dello screening di test di trombofilia ereditaria in considerazione della bassa prevalenza di tale condizione nella popolazione generale.

Sebbene l'incremento del rischio di eventi cerebrovascolari nelle donne che utilizzano CO sia modesto, l'utilizzo della terapia ormonale in presenza di fattori di rischio cardiovascolari quali età, fumo, dislipidemia, ipertensione, diabete, obesità e trombofilia ereditaria determina un ulteriore incremento del rischio di ictus. Inoltre anche l'emicrania, con e senza aura, rappresenta un fattore di rischio di ictus nelle donne che utilizzano contraccettivi orali.

Donne con emicrania senza aura che utilizzano terapia ormonale indipendentemente dalla via di somministrazione (orale, transdermica, anello vaginale) presentano un incremento del rischio di ictus ischemico da due a quattro volte in relazione ad un'età minore (livello di evidenza 2-3) o maggiore di 35 anni (livello di evidenza 4, controindicazione assoluta) rispetto alle non utilizzatrici (19).

L'uso di CO in pazienti con emicrania con aura (MA) è controverso e generalmente controindicato (20), in particolare in soggetti che presentano uno o più fattori di rischio vascolari, soprattutto il fumo, l'ipertensione e l'età (21).

Le donne con MA che assumono CO presentano un incremento del rischio di eventi cerebrovascolari indipendentemente dall'età (livello di evidenza 4, controindicazione assoluta; WHO 2009); è stato inoltre dimostrato che in queste donne la contemporanea presenza di un fattore di rischio cardiovascolare quale il fumo conferisce un incremento del rischio di 7 volte rispetto alle non fumatrici, suggerendo come i CO ed il fumo abbiano un forte effetto additivo sul rischio di ictus (22).

#### *Gravidanza e puerperio*

Gravidanza e puerperio sono associati ad aumento del rischio di eventi cerebrovascolari (23) con incidenza variabile dal 9 al 46/100.000 parti e più specificamente 3,8-18/100.000 parti per l'ictus ischemico e 9/100.000 parti per l'emorragia cerebrale, 12/100.000 parti per la trombosi venosa cerebrale (24-26). Inoltre, cause rare di ictus rendono conto del 5-12% di tutti i decessi materni durante la gravidanza (27, 28).

Il periodo peri-partum, in misura maggiore rispetto alla gravidanza stessa, rappresenta una fase di elevato rischio di malattia vascolare a causa delle alterazioni ormonali, dei cambiamenti emodinamici, dello stato di ipercoagulabilità e delle fluttuazioni della pressione arteriosa.

Il periodo di maggiore rischio è rappresentato dalle prime 6 settimane dopo il parto. In un recente studio (29), condotto su dati amministrativi di 1.687.930 donne ricoverate per il primo parto, 1.015 donne hanno presentato un evento trombotico (di cui 248 ictus) con rischio marcatamente più elevato entro le prime sei settimane dopo il parto rispetto allo stesso periodo un anno dopo con una differenza di rischio assoluto di 22,1 eventi (95% CI,

19,6-24,6) per 100.000 parti, corrispondente ad un odds ratio di 10,8 (95% CI, 7,8-15,1).

Nel periodo dalle 7 alle 12 settimane dopo il parto persisteva un più modesto ma comunque significativo incremento del rischio di eventi trombotici, con una

differenza di rischio assoluto di 3,0 eventi (95% CI, 1,6-4,5) per 100.000 parti ed un odds ratio di 2,2 (95% CI, 1,5-3,1). Oltre le 12 settimane dal parto non vi era alcun significativo aumento del rischio di eventi trombotici.

Ci possono essere altre condizioni lo-

**Tabella 2 - Fattori di rischio e malattie concomitanti che possono contribuire all'aumento del rischio di ictus in gravidanza.**

<b>Fattori di rischio non modificabili</b>	Età (>35 anni) Razza-etnia - Asiatica (ictus emorragico) - Nera (ictus ischemico)
<b>Fattori di rischio modificabili</b>	Obesità/Diabete/Ipertensione/Fumo/Alcool/Droghe (cocaina)
<b>Comorbidità/Complicanze</b>	<p><i>Malattie specifiche della gravidanza</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Preeclampsia</li> <li>- Cardiomiopatia post-partum</li> <li>- Embolia di liquido amniotico</li> <li>- Coriocarcinoma</li> <li>- Ipertensione</li> <li>- Diabete gestazionale</li> <li>- Eemicrania peripartum</li> </ul> <p><i>Possibili condizioni della gravidanza</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Parto cesareo</li> <li>- Multiparità</li> <li>- Gestazioni multiple</li> </ul> <p><i>Malattie ematologiche</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trombofilia</li> <li>- Lupus</li> <li>- Malattie cardiache</li> <li>- Anemia falciforme</li> <li>- Malattia reumatica</li> <li>- Pervietà del forame ovale/malformazioni arterovenose polmonari</li> </ul> <p><i>Complicanze</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dissecazione traumatica dei vasi epiaortici</li> <li>- Infezioni post-partum</li> <li>- Coagulazione intravasale disseminata</li> <li>- Squilibri idroelettrolitici e acido-base</li> <li>- Trasfusioni</li> </ul>

cali specifiche, come ad esempio la stasi vascolare (soprattutto nel terzo trimestre) e traumi durante il parto, possibile causa di tromboembolia paradossa o dissezione dei vasi epiaortici (principalmente l'arteria vertebrale) talora in soggetti con situazioni predisponenti.

Condizioni patologiche associate alla gravidanza e puerperio e/o complicanze peripartum, cardiomiopatia peripartum, coagulazione intravascolare disseminata ed embolia del liquido amniotico (30) per citarne alcuni, possono contribuire al rischio ed al verificarsi di eventi cerebrovascolari acuti.

Il coriocarcinoma, un tumore maligno del trofoblasto gestazionale, può raramente dare metastasi cerebrali, spesso emorragiche e talora complicate da sanguinamento subaracnoideo (28).

Alcuni fattori di rischio, modificabili e non modificabili, nonché disturbi concomitanti associati possono contribuire all'aumento del rischio di ictus in gravidanza. Questi elementi sono riassunti in *Tabella 2*.

Un recente studio epidemiologico in cui sono state analizzate emicrania peripartum e complicanze vascolari durante la gravidanza, ha evidenziato il ruolo determinante della comorbidità di ictus ed emicrania attiva quale associazione più frequentemente osservata in queste donne. Ulteriori studi sono necessari a chiarire se l'emicrania sia un fattore di rischio vascolare o un marcatore di malattia vascolare nelle donne (31).

Recentemente è stato osservato che il diabete gestazionale o persino una ridotta tolleranza glicidica di grado lieve durante la gravidanza possono svolgere il ruolo di fattore predittivo di maggiore rischio vascolare (32), in particolare in donne con una storia familiare di diabete di tipo II.

Il management dell'ictus in gravidanza richiede particolare attenzione, riguardante la fase acuta e la possibilità di trattare le pazienti con trombolisi.

Questa procedura è controindicata durante la gestazione e il puerperio (fino a 10 giorni dopo il parto vaginale); i dati di letteratura a questo proposito sono limitati a "case reports" relativi al trattamento ripercussivo in acuto in casi di ictus in donne gravide e riportano risultati positivi (30).

#### *Complicanze in gravidanza e rischio di ictus a lungo termine*

In una nuova visione di medicina di genere si declinano fattori di rischio genere-specifici insieme ai fattori di rischio più forti o prevalenti nelle donne. Tra i fattori genere-specifici un ruolo peculiare è rappresentato dalla storia ostetrica, oggi considerata una "finestra" sul rischio cardio e cerebrovascolare futuro.

Evidenze scientifiche recenti e dati di letteratura hanno infatti dimostrato una correlazione tra eventi ostetrici negativi placentati (pre-eclampsia e/o disordini ipertensivi in gravidanza, perdite fetali, ridotto peso alla nascita e parto pretermine, diabete gestazionale) ed aumentato rischio cardio e cerebrovascolare nella donna (33-35).

Uno dei principali meccanismi fisiopatologici alla base dell'associazione tra gli eventi ostetrici avversi ed il rischio di ictus è rappresentato dai disordini ipertensivi insorti in gravidanza.

Studi prospettici hanno documentato un aumento di rischio di eventi cerebrovascolari a lungo termine in donne con storia di complicanze ostetriche, tuttavia ad oggi non sono stati condotti trials randomizzati di intervento volti a valutare la riduzione del rischio di ictus in questa popolazione (22).

### *Emicrania e ictus*

Gli studi epidemiologici hanno riportato un'associazione tra emicrania, per lo più con aura, e ictus, sia emorragico che ischemico (21, 36-38), eventi coronarici (39, 40), e mortalità globale per tutte le cause.

L'emicrania rappresenta uno dei fattori di rischio di malattia cerebrovascolare prevalenti nel genere femminile ed in considerazione della forza degli studi, questo fattore è stato inserito nelle recenti linee guida dell'AHA/ASA per la prevenzione dell'ictus nella donna (22).

Una recente meta-analisi ha mostrato un aumento del rischio di ictus ischemico nelle donne con qualsiasi forma di emicrania *vs* donne senza emicrania [rischio relativo cumulato (RR) 2,08, 95% intervallo di confidenza (CI) 1,13-3,84], ma non negli uomini con emicrania rispetto ai controlli (1,37, 0,89-2,11) (41).

Il rapporto fra MA e ictus ischemico sembra essere indipendente dai tradizionali fattori di rischio cardiovascolari, tranne che per il fumo e l'uso di contraccettivi orali (42).

È stato documentato che le donne con emicrania hanno una maggiore frequenza di lesioni profonde della sostanza bianca alle indagini di neuroimaging, di interpretazione variabile inclusa la possibilità di infarti silenti (42).

L'emicrania con aura si associa ad un rischio di ictus sia emorragico che ischemico, in particolare nelle donne con età inferiore a 55 anni, anche se il rischio assoluto risulta basso e sia dimostrata una buona prognosi post ictus (22). Appaiono interessanti i dati forniti dalla letteratura sull'associazione tra emicrania e pre-eclampsia, sottolineando come l'ipertensione arteriosa possa rappresentare il meccanismo fisiopatologico in grado di correlare i due eventi (43, 44).

È nota l'associazione tra forame ovale pervio (PFO) ed emicrania.

Studi caso-controllo hanno indicato un'associazione di MA e PFO fino al 50% dei casi (45), e pazienti con emicrania hanno uno shunt destro-sinistro di maggiori dimensioni rispetto ai controlli (46).

Studi osservazionali hanno mostrato beneficio della sintomatologia emicranica, risoluzione o miglioramento significativo di seguito alla chiusura del PFO in ~80% di questi pazienti (47).

Il trial randomizzato Migraine Intervention with STARFlex Technology ha studiato gli effetti della chiusura del PFO per l'emicrania in doppio cieco, controllato versus braccio con sham procedure (48).

L'end-point primario di efficacia era la cessazione dell'emicrania 91-180 giorni dopo la procedura; per tale parametro non è stata osservata una differenza significativa fra i due bracci (trattamento *vs* sham procedure) (P=0,51) e il braccio di trattamento ha presentato una maggiore incidenza di eventi avversi gravi periprocedurali.

### *Menopausa precoce ed ictus*

Anche la storia personale di menopausa precoce (<40 anni, o tra 40 e 45 anni), sia spontanea che chirurgica, rappresenta un fattore che aumenta di circa due volte il rischio a lungo termine di eventi cardiovascolari e morte prematura (49, 50), in maniera direttamente proporzionale alla precocità dell'insorgenza della menopausa (50, 51).

Una recente revisione di sette studi osservazionali ha confermato che la menopausa prima dei 45 anni, sia naturale o indotta per cause cliniche o chirurgiche, rappresenta un fattore di rischio di ictus ischemico (52).

## Fattori di rischio vascolari della menopausa

### *ssFattori di rischio convenzionali*

I dati relativi alla fibrillazione atriale provenienti dallo studio Anticoagulation and Risk factors in Atrial Fibrillation (AF) mostrano una prevalenza maggiore negli uomini rispetto alle donne (1,1% vs 0,8%,  $p < .001$ ), tuttavia un'analisi di genere ha mostrato che le donne con AF non anticoagulate presentano un tasso annuale di eventi tromboembolici significativamente più elevato rispetto agli uomini (3,5% vs 1,8%; 95% CI 1,3-1,9), anche dopo la correzione per altri fattori di rischio per ictus tra cui l'età e il diabete (53).

L'analisi di genere condotta nello studio epidemiologico Euro Observational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) ha mostrato che le donne, rispetto agli uomini, hanno un'età più avanzata, sono maggiormente affette da scompenso cardiaco (anche con funzione sistolica preservata), valvulopatie e ipertensione arteriosa e sono più sintomatiche (palpitazioni e paura/agitazione) e con percezione di benessere significativamente inferiore (54).

Differenze relativamente alle terapie mostravano che le donne erano sottoposte con minore frequenza a cardioversione elettrica (18,9 vs 25,5%,  $P < 0,0001$ ) e preferenzialmente a strategie di controllo della frequenza.

Nello score  $CHA_2DS_2-VASc$ , al genere femminile è attribuito un punteggio di 1 nello score finale in quanto riconosciuto fattore di rischio per tromboembolismo sistemico in pazienti con AF (55, 56).

Una recente metanalisi sulle differenze di genere nell'incidenza di ictus ha mostrato che l'ictus cardioembolico colpisce in misura maggiore le donne che presentano inoltre una mortalità a 30 giorni

superiore rispetto agli uomini (7). Una delle spiegazioni risiede nell'età più avanzata e maggiore comorbidità delle donne al momento del primo ictus. Anche in prevenzione primaria le donne vengono sottoposte a terapia anticoagulante orale meno frequentemente rispetto agli uomini, come mostrato in studi di popolazione svedese (57) e francese (58).

Quest'ultimo, basato su un database prescrittivo dei medici di medicina generale, comprendente 15.623 pazienti con AF, di cui 42,5%  $\geq 75$  anni e 40,5% donne, con  $CHA_2DS_2VASc$  score  $\geq 1$  per il 93,7% e  $\geq 2$  per il 82,3%, ha mostrato che le donne avevano un Odds Ratio (OR) per essere trattate con inibitori della vitamina K (VKA) di 0,83 (95% CI: 0,72-0,95) e 0,66 (95% CI: 0,59-0,74) rispettivamente se di età  $< 75$  anni e  $\geq 75$  anni.

In sostanza la probabilità che una donna di età superiore ai 75 anni venga trattata con VKA se affetta da AF è inferiore di almeno un terzo rispetto ad un uomo di pari età.

Dati da una recente meta-analisi (59) relativa alle differenze di genere in efficacia e sicurezza della terapia anticoagulante orale in soggetti con AF non valvolare, comprendente sia i VKA che i NAO, ha evidenziato che le donne in terapia con VKA hanno un rischio residuo significativamente maggiore degli uomini per eventi cerebrovascolari ed embolismo sistemico (Odds Ratio 1,279, 95% CI 1,111-1,473,  $Z = -3,428$ ,  $p = 0,001$ ), probabilmente a causa di un tempo inferiore con INR in range terapeutico. Non sono state evidenziate differenze di genere relativamente ai NAO (odds ratio 1,146, 95% CI 0,97-1,354,  $p = 0,109$ ), per i quali peraltro le emorragie maggiori erano inferiori nelle donne.

Questi risultati suggeriscono complessivamente un beneficio clinico netto per i

NOA rispetto ai VKA nelle donne con AF.

L'ipertensione rappresenta un importante fattore di rischio di ictus nelle donne. Dati del National Health and Nutrition Examination Survey indicano che al di sotto di 45 anni di età è maggiore il numero degli uomini ipertesi rispetto alle donne, ma già nella fascia 45-64 anni di età non ci sono differenze di genere, mentre da 65 anni in poi le donne hanno una maggiore frequenza di ipertensione arteriosa rispetto agli uomini (60).

Inoltre, le donne hanno una minore probabilità di ricevere terapia medica antiaggregante, ipolipemizzante e  $\beta$ -bloccante in presenza di arteriopatia periferica o di CAD (61, 62).

Un altro aspetto di rilievo è la significativa sotto-rappresentazione (>30%) delle donne nei trials randomizzati controllati (RCT) per i farmaci cardiovascolari, per cui il National Institute of Health (NIH) revitalization act (PL-103-143) ha sollecitato l'attuazione di misure correttive e la previsione di un'adeguata rappresentazione e distribuzione dei generi negli RCTs (63).

La prevalenza di DM di tipo 2 è in significativo aumento nella donna parallelamente all'aumento di prevalenza di obesità e sovrappeso (60).

Dati di letteratura su pazienti ambulatoriali hanno mostrato che in presenza di DM di tipo 2 l'approccio terapeutico globale di controllo dei fattori di rischio cardiovascolare è più conservativo e meno aggressivo nelle donne rispetto agli uomini (64).

Tuttavia nessuna riduzione del rischio di ictus è stata identificata in RCTs che hanno testato l'effetto del controllo rigoroso dei livelli glicemici in pazienti diabetici sul rischio di ictus (65).

Inoltre, un recente studio di popolazione svedese (66) relativo alla prescrizione

di farmaci cardiovascolari, condotto su 1.319 uomini e 1.094 donne affetti da AF e DM di età  $\geq 45$  anni, ha evidenziato differenze di genere nella prescrizione di statine in 670 uomini (50,8%) e 459 donne (42,0%) ( $p < 0,001$ ).

#### *La terapia ormonale sostitutiva*

Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) (67) è stato disegnato per valutare efficacia e sicurezza della terapia combinata estroprogestinica per la prevenzione di eventi coronarici in 2.763 donne in menopausa di età compresa tra 44 e 79 anni, affette da nota coronaropatia ed in presenza di fattori di rischio cardiovascolare.

Lo studio ha mostrato una riduzione degli eventi coronarici e un maggior rischio di eventi tromboembolici (HR 2,89) rispetto ai controlli.

Nel Women's Estrogen for Stroke Trial (68), gli estrogeni esogeni non hanno ridotto il rischio di ictus e la mortalità in donne in post-menopausa con un recente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA) (entro 90 giorni dalla randomizzazione).

L'utilizzo di terapia ormonale sostitutiva è associato ad aumento del rischio di ictus in donne sane in menopausa nel Women's Health Initiative study, che ha valutato l'effetto degli estrogeni sulla prevenzione primaria dell'ictus (69).

Possibili spiegazioni risiedono nella cosiddetta 'timing hypothesis', per la quale si ritiene che gli estrogeni possano avere un potenziale effetto protettivo per l'ictus ischemico prima della menopausa e in donne di età <50 anni, successivamente rappresenterebbero un fattore di rischio, particolarmente dopo i 60 anni e in corso di terapia per os a dosi elevate (70).

Trials in corso, come il Kronos Early Estrogen Prevention Trial, potranno far

luce sugli effetti dell'esposizione agli estrogeni subito dopo la menopausa, nonché sulle differenze tra le vie di somministrazione di estrogeni (ad esempio orale *vs* transdermica) (71).

#### *Cause rare di ictus nelle donne*

L'arterite di Takayasu è una malattia infiammatoria granulomatosa cronica dell'aorta e delle arterie di grosso calibro, comune in giovani donne con un rapporto femmine/maschi di 4/1; più frequente in Asia e Messico e più raramente osservata in Europa e in Nord America (72).

Le manifestazioni della malattia sono eterogenee e dipendono da fattori etnici e dalla localizzazione geografica; i pazienti possono presentare storia di ischemia degli arti, polsi periferici assenti e asimmetria delle misurazioni di pressione arteriosa agli arti superiori, mentre nelle fasi avanzate della malattia ci possono essere ipertensione arteriosa, stenosi dell'arteria renale, cardiopatia ischemica, grave claudicatio intermittens e ictus ischemico talora fatale.

La sindrome di Susac è una rara endotelopatia autoimmune delle arterie di piccolo calibro che causa una vasculopatia retino-cocleo-cerebrale. Colpisce le donne di età compresa tra 20 e 40 anni, con un rapporto femmine/maschi di 5/1. Si presenta di solito con la triade di coinvolgimento di occhio, cervello e udito: possono essere presenti multiple occlusioni arteriose retiniche, ipoacusia, convulsioni, deficit cognitivo, disturbi psichiatrici, e segni neurologici focali dovuti a microangiopatia cerebrale (73).

La sindrome di Sneddon è una rara arteriopatia progressiva non infiammatoria delle arterie di piccolo e medio calibro che colpisce le donne nella terza decade; è caratterizzata da infarti sottocorticali lacunari e livedo reticularis cutanea. I

sintomi neurologici vanno dalla cefalea alle vertigini, TIA, ictus, e crisi epilettiche fino alle manifestazioni psichiatriche e alla demenza.

La diagnosi si basa principalmente sulla biopsia cutanea e sui reperti coerenti dell'esame neurologico e delle tecniche di neuroimaging.

La sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile (RCVS) è una malattia caratterizzata da una sintomatologia ad esordio improvviso con cefalea di intensità elevata, di solito qualificata come "thunderclap headache" che ricorre in un periodo variabile da pochi giorni a due settimane, in presenza talora di crisi epilettiche e/o deficit neurologici focali a causa di una vasocostrizione prolungata ma reversibile delle arterie cerebrali. Fattori potenzialmente predisponenti sono sostanze simpaticomimetiche e serotonergiche, ipertensione non controllata, gravidanza e puerperio.

Questa sindrome è talvolta seguita da ictus, ischemico o emorragico, o da emorragia subaracnoidea corticale non aneurismatica, con esiti invalidanti e talora fatali (74).

### **Aspetti terapeutici specifici nelle donne**

#### *Trattamento acuto*

Dati di letteratura sembrerebbero indicare possibili differenze di genere nella terapia dell'ictus acuto: le donne hanno tempi di attesa più lunghi al pronto soccorso e una minore probabilità di ricevere diagnostica invasiva (75-77).

Genere femminile, età >70 anni, etnia non caucasica, storia di diabete, malattia vascolare periferica o protesi valvolare cardiaca; trasporto diverso da quello con ambulanza e arrivo >60 min dopo l'insorgenza dei sintomi sono le variabili asso-

ciate a minore probabilità di completare la diagnostica per ictus acuto entro 25 minuti dall'arrivo in pronto soccorso da 'Get With The Guidelines-Stroke Program' (78).

In una meta-analisi di 18 studi sulle differenze di genere nell'uso di attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante (rtPA) per il trattamento trombolitico endovenoso dell'ictus ischemico acuto le donne avevano una probabilità inferiore del 30% rispetto agli uomini di essere sottoposte a questo trattamento (75).

Nello studio IST 3 (79), che ha randomizzato 3.035 pazienti con ictus ischemico acuto entro le 6 ore dall'esordio e senza limiti superiori di età a trattamento trombolitico endovenoso standard o a placebo, il genere femminile è ben rappresentato in entrambi i gruppi, probabilmente a causa dell'elevata età della popolazione in studio. Il beneficio dal trattamento con r-tPA *vs* placebo non presenta significative differenze di genere eccetto che per una tendenza di maggiore efficacia nelle donne, verosimilmente in relazione ad una risposta migliore nella ricanalizzazione precoce dopo il trattamento con r-tPA per via endovenosa nella donna (80).

Una recente analisi di genere dei dati del registro SITS-ISTR (81), effettuata su 45.079 pazienti trattati dal 2002 al 2011 (25.777 uomini, 57,2% e 19.302 donne, 42,8%), ha mostrato che non vi sono differenze statisticamente significative fra uomini e donne nell'outcome funzionale a 3 mesi (odds ratio 1,03; 95% CI, 0,97-1,09; P=0,39), mentre il sesso maschile era associato ad un maggior rischio di mortalità (odds ratio, 1,19; 95% CI, 1,10-1,29; P=0,00003) e di emorragia cerebrale sintomatica (odds ratio, 1,25; 95% CI, 1,04-1,51; P=0,02).

Le donne pertanto risponderebbero meglio al trattamento fibrinolitico ri-

spetto agli uomini, probabilmente in relazione alla maggiore frequenza di ictus di tipo cardioembolico, caratterizzato da formazioni trombotiche più ricche di fibrina e maggiormente suscettibili alla fibrinolisi. Un'altra possibile spiegazione risiede nell'ipotesi di una maggiore attività fibrinolitica endogena nelle donne rispetto agli uomini (82).

#### *Trattamento con aspirina*

L'analisi delle differenze di genere nel trattamento con ASA in prevenzione primaria di CAD in una meta-analisi che ha incluso 51.342 donne, ha mostrato una significativa riduzione del 12% degli eventi cardiovascolari (OR 0,88; 95% CI, 0,79-0,99; p=0,03) ed una riduzione del 17% di ictus (OR 0,83; 95% CI, 0,70-0,97; p=0,02), dovuta alla riduzione del tasso di ictus ischemico (OR 0,76; 95% CI, 0,63-0,93; P=0,008) (83). Non è stato identificato alcun effetto significativo su infarto miocardico o mortalità cardiovascolare. Non sono riportate differenze di genere in prevenzione secondaria relativamente all'uso dell'aspirina (84).

Inoltre il profilo di trombogenicità legato alle piastrine presenta una differenza di genere, come hanno mostrato due recenti lavori, riferiti rispettivamente ad una popolazione di pazienti (1.172) sottoposti a coronarografia non urgente (85) e ad una popolazione di donne in età post-menopausale (86). Il primo ha evidenziato con tromboelastografia che sia il genere che l'etnia influenzano indipendentemente la forza del trombo piastrinico laddove le donne di etnia africana detengono il più alto profilo di trombogenicità. Il secondo, su un campione molto ridotto di 16 donne in pre-menopausa e 12 in post-menopausa, ha mostrato che nel secondo gruppo vi è una aumentata reattività piastrinica, probabilmente

dovuta ad una riduzione della sintesi di ossido nitrico intra-piastrinica, che potrebbe avere un ruolo nell'aumento del rischio cardiovascolare nella donna in post-menopausa.

### Trattamento della stenosi carotidea

#### *Endoarteriectomia carotidea (TEA)*

L'intervento di rivascularizzazione carotidea è tempo-sensibile in quanto è noto che il vantaggio nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica diminuisce quanto maggiore è il tempo dell'intervento rispetto all'evento.

Questo beneficio tempo-dipendente è particolarmente evidente nella donna come mostrato da un'analisi di sottogruppo di dati individuali raggruppati provenienti dagli studi European Carotid Surgery Trial (ECST) e North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) (87). Il beneficio derivato dall'intervento di TEA nella donna si riduce significativamente con l'aumentare del tempo rispetto all'evento indice ( $P < 0,001$ ) diversamente da quanto accade nell'uomo ( $p = 0,74$ ) anche e soprattutto in relazione ad un più rapido declino temporale del rischio di ictus nel gruppo di donne randomizzate alla terapia medica ( $p < 0,001$ ) rispetto agli uomini ( $P < 0,03$ ).

Queste osservazioni trovano una possibile spiegazione fisiopatologica nella ben nota differenza di genere delle caratteristiche infiammatorie della placca aterotrombotica che nella donna presenta più frequentemente erosione endoteliale transitoria rispetto alla rottura della placca nell'uomo (88). Anche il grado di stenosi sembrerebbe avere un ruolo in termini di beneficio dal trattamento chirurgico, infatti, in presenza di una stenosi carotidea fra il 50 e il 69%, le donne non beneficiano dalla TEA poiché il rischio di

ictus in sola terapia medica risulta inferiore (87).

Inoltre, la riduzione del rischio assoluto di ictus ipsilaterale dopo TEA a cinque anni è del 3,0% nelle donne rispetto al 10% negli uomini (NNT a 5 anni: 33 e 10 rispettivamente) (89).

#### *Lo stenting carotideo (CAS)*

Dati relativi alla procedura di rivascularizzazione mediante stenting carotideo provenienti da RCTs e relativi a pazienti sintomatici hanno mostrato un aumento del rischio in CAS vs TEA, indipendentemente dal sesso, mentre studi randomizzati-controllati con CAS su pazienti asintomatici sono in corso.

Nel trial Stent-Protected Angioplasty vs Carotid Endarterectomy (SPACE) le donne hanno avuto un lieve aumento, non significativo, di ictus ipsilaterale o morte entro 30 giorni dalla procedura rispetto agli uomini (8,2% vs 6,4%). Il tasso di ictus ipsilaterale entro due anni + ictus periprocedurale e morte era più basso nelle donne (8,3% vs 9,9%,  $P = n.s.$ ) (90).

La meta-analisi prospettica del gruppo Carotid Stenting Trialists' Collaboration sui dati combinati di Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S), Stent-Protected Angioplasty vs Carotid Endarterectomy (SPACE) e Interventional Carotid Stenting Study (ICSS), ha confermato un più alto rischio chirurgico nelle donne, mentre il rischio associato alla procedura endovascolare non è influenzato dal sesso (91).

Il Carotid Revascularization Endarterectomy vs Stenting Trial (CREST) ha mostrato che lo stenting carotideo e l'endoarteriectomia carotidea presentano un profilo di rischio peri-procedurale di ictus (tutti gli ictus), infarto miocardico, morte o ictus ipsilaterale [7,2% e 6,8% ri-

spettivamente; HR per stenting 1,11 (95% CI 0,81-1,51,  $p=0,51$ ) equiparabile tra uomini e donne con stenosi carotidea sintomatica o asintomatica. Neanche l'analisi pre-specificata ha mostrato modifiche negli effetti del trattamento per sesso, anche se le donne rappresentano solo il 35% di tutti i pazienti randomizzati, in particolare su 1.262 pazienti nel braccio di trattamento con CAS le donne erano il 36,1% e su 1.240 pazienti sottoposti a TEA il 33,6% (92).

### **Chirurgia carotidea (TEA) per stenosi carotidea asintomatica nelle donne**

Gli studi randomizzati-controllati che hanno indagato il ruolo della TEA nel trattamento della stenosi carotidea asintomatica indicano che può esservi un beneficio dalla TEA nell'uomo con stenosi carotidea asintomatica, mentre vi è notevole incertezza per quanto riguarda la donna. Il trial Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) Endarterectomy *vs* Angioplasty in Patients With Severe Symptomatic Carotid Stenosis ha mostrato un tasso di mortalità e ictus peri-operatorio nelle donne di 3,6% rispetto a 1,7% negli uomini.

In particolare, rispetto alla sola terapia medica, gli uomini avevano una riduzione del rischio relativo del 66% (RRR) a 5 anni del rischio globale di ictus carotideo ipsilaterale fatale e non fatale con l'intervento di TEA, mentre nelle donne la percentuale degli eventi è ridotta del 17% (93).

Tuttavia le differenze tra i sessi non erano statisticamente significative ( $P=0,10$ ), e l'ACAS non aveva selezionato le donne come un sottogruppo pre-specificato per l'analisi del trial, come sarebbe stato invece preventivamente pianificato nel suc-

cessivo Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST1) (94). In entrambi gli studi, ACAS e ACST1, il beneficio della TEA è risultato superiore negli uomini rispetto alle donne. A cinque anni il beneficio guadagnato da un intervento chirurgico nelle donne era la metà (ARR 4,08%) di quello raggiunto negli uomini (ARR 8,21%) (91).

Il follow-up a 10 anni dell'ACST ha riportato un beneficio dalla TEA anche nelle donne.

Nelle donne oltre i 75 anni, considerando gli ictus differenti dagli eventi peri-operatori, il beneficio netto rimane (guadagno a 10 anni con TEA 8,2%; 95% CI 2,9-13,6), mentre, combinando eventi peri-operatori e altri ictus, il beneficio nelle donne è a lungo termine (5,8%; 95% CI 0,1-11,4,  $P=0,05$  a 10 anni) (95).

### **Esiti**

Le donne hanno un esito funzionale peggiore a cinque anni dopo il loro primo ictus rispetto agli uomini. Alcuni studi hanno mostrato che la mortalità a 30 giorni e la frequenza di outcome sfavorevole sono significativamente più alte nelle donne rispetto agli uomini (96). In particolare, uno studio polacco condotto su 1.379 donne e 1.155 uomini ha mostrato che il genere femminile era indipendentemente associato ad un rischio più elevato di esito sfavorevole precoce (17,2% *vs* 13% e 59,9% *vs* 46,2%) (97).

L'analisi dei dati clinici provenienti da 15 ospedali del Michigan Acute Stroke Care Overview and Treatment Surveillance System con l'obiettivo di valutare differenze di genere nell'assistenza in acuto ed alla dimissione ha evidenziato che durante il ricovero le donne avevano una probabilità notevolmente più elevata di avere una infezione delle vie urinarie e un esito funzionale sfavorevole alla di-

missione rispetto agli uomini, mentre nessuna differenza nella mortalità in ospedale (98). Dati dal registro nazionale austriaco, recentemente pubblicati hanno confermato quanto precedentemente riportato circa il peggiore esito delle donne con ictus rispetto agli uomini pur in assenza di differenze qualitative di management nel contesto della assistenza in Stroke Unit (99).

Questo studio ha preso in considerazione 47.209 pazienti (47% donne) ricoverati in Stroke Unit per TIA o ictus; le donne sono, come in altri studi, più anziane degli uomini (età mediana 77,9 *vs* 70,3 anni), hanno una più elevata disabilità pre-evento e ictus di maggiore gravità.

Non sono state identificate differenze di genere nella qualità dell'assistenza (compresi i tempi di trattamento e la proporzione di pazienti sottoposti a trattamento fibrinolitico), tuttavia l'esito funzionale a 3 mesi delle donne è peggiore rispetto a quello degli uomini (mRS 3-5: odds ratio, 1,26; 95% CI [1,17-1,36]), con una mortalità inferiore (odds ratio, 0,70; 95% CI [0,78-0,88]).

### Ictus ed implicazioni della sfera sessuale dopo l'ictus

È più probabile che le donne riferiscano depressione dopo l'ictus e che tale condizione possa influenzare l'esito funzionale, la funzione cognitiva, la sopravvivenza e la qualità di vita (100).

Di seguito ad un ictus i pazienti riferiscono una riduzione dell'attività sessuale a causa di un minore senso di benessere ed un aumento della disfunzione sessuale; tuttavia i problemi sessuali sono generalmente trascurati nella riabilitazione del paziente con ictus, nonostante l'impatto sulla qualità della vita (101).

Possibili differenze di genere nel trattamento della depressione post-ictus con l'obiettivo di migliorare il benessere dei pazienti e la soddisfazione sessuale e affettiva dovrebbero essere oggetto di ulteriori ricerche.

### Conclusioni

Gli studi che hanno esaminato le differenze di genere in epidemiologia, presentazione clinica, trattamento e outcome post-ictus hanno dimostrato che tali differenze sono reali e sottostimate.

È opportuno sensibilizzare le politiche di sanità pubblica ed aumentare la consapevolezza delle problematiche di genere al fine di migliorare il livello delle cure e ridurre la disabilità e la mortalità da ictus cerebrale in donne e uomini.

### Glossario

<b>AF:</b>	fibrillazione atriale
<b>ARR:</b>	rischio relativo aggiustato
<b>ASA:</b>	acid acetilsalicilico
<b>CAD:</b>	coronaropatia
<b>CVD:</b>	malattie cerebrovascolari
<b>CAS:</b>	stenting carotideo
<b>CO:</b>	contraccettivi orali
<b>DM:</b>	diabete mellito
<b>IUD:</b>	dispositivo intrauterino a rilascio di levonorgestrel
<b>MA:</b>	emicrania con aura
<b>mRS:</b>	scala di Rankin modificata
<b>NNT:</b>	number needed to treat
<b>NOA:</b>	nuovi anticoagulanti orali
<b>RCT:</b>	trial randomizzato e controllato
<b>rtPA:</b>	attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante
<b>TEA:</b>	tromboendarteriectomia
<b>TIA:</b>	attacco ischemico transitorio
<b>VKA:</b>	antagonisti della vitamina K

**RIASSUNTO**

La patologia cerebrovascolare presenta una elevata prevalenza nel genere femminile con peculiarità di genere relative sia ai fattori di rischio che alle manifestazioni cliniche e all'outcome. Rappresenta una delle principali cause di morbidità e mortalità nella donna. Molti aspetti del rapporto fra patologia cerebrovascolare e genere femminile sono sottostimati. I fattori di rischio vascolari presentano specificità di genere riconosciute e ben caratterizzate.

La probabilità di avere un ictus nel corso della vita è più alta nella donna rispetto all'uomo, le donne presentano spesso sintomi non specifici e si sottopongono tardivamente all'attenzione medica rispetto agli uomini, il rischio di eventi tromboembolici è superiore ed inoltre presentano un outcome globalmente peggiore rispetto agli uomini. Nonostante questo sono meno sottoposte ad un trattamento adeguato rispetto degli uomini, soprattutto in prevenzione secondaria. È importante che la comunità scientifica rivolga maggiore e dedicata attenzione alle differenze di genere nella patologia cerebrovascolare al fine di migliorarne la prevenzione e le cure in entrambi i sessi.

**Parole chiave:** ictus, genere, donna, rischio cerebrovascolare, gravidanza, emicrania.

**Bibliografia**

1. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 915-926.
2. Pezzella FR, Santalucia P, Vadalà R, Giugni E, Zedde M, Sessa M, Anticoli S, Caso V on behalf of the Women Stroke Association. Women Stroke Association Statement on Stroke. *Int J Stroke* 2014; Special Issue: World Stroke Day Edition. 2014; (Suppl. A100): 20-27.
3. Acciarresi M, Caso V, Venti M et al. First-ever stroke and outcome in patients admitted to Perugia Stroke Unit: predictors for death, dependency, and recurrence of stroke within the first three months. *Clin Exp Hypertens.* 2006; 28: 287-294.
4. Caso V, Santalucia P, Acciarresi M, Pezzella FR, Paciaroni M. Antiplatelet treatment in primary and secondary stroke prevention in women. *Eur J Intern Med.* 2012; 23: 580-585.
5. Santalucia P, Pezzella FR, Sessa M et al. Sex differences in clinical presentation, severity and outcome of stroke: results from a hospital-based registry. *Eur J Intern Med.* 2013; 24: 167-171.
6. Caso V, Santalucia P, Pezzella FR. Depression and stroke risk. *Womens Health (Lond Engl).* 2012; 8: 35-37.
7. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke.* 2009; 40: 1082-1090.
8. Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M et al. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke.* 2006; 37: 345-350.
9. Kapral MK, Fang J, Hill MD et al. Sex differences in stroke care and outcomes: results from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Stroke.* 2005; 36: 809-814.
10. Reid JM, Dai D, Gubitz GJ, Kapral MK, Christian C, Phillips SJ. Gender differences in stroke examined in a 10-year cohort of patients admitted to a Canadian teaching hospital. *Stroke.* 2008; 39: 1090-1095.
11. Stroebel N, Muller-Riemenschneider F, Nolte CH, Muller-Nordhorn J, Bockelbrink A, Willich SN. Knowledge of risk factors, and warning signs of stroke: a systematic review from a gender perspective. *Int J Stroke.* 2011; 6: 60-66.
12. Truelsen T, Krarup LH. Stroke awareness in Denmark. *Neuroepidemiology.* 2010; 35: 165-170.
13. Kautzky-Willer A, Dorner T, Jensby A, Rieder A. Women show a closer association between educational level and hypertension or diabetes mellitus than males: a secondary analysis from the Austrian HIS. *BMC Public Health.* 2012; 12: 392.
14. Allais G, Gabellari IC, Mana O, Schiapparelli P, Terzi MG, Benedetto C. Migraine and stroke: the role of oral contraceptives. *Neurol Sci.* 2008; 29 (Suppl. 1): S12-14.
15. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nessler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 3863-3870.
16. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med.* 2012; 366: 2257-2266.
17. Bhat VM, Cole JW, Sorokin JD et al. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. *Stroke.* 2008; 39: 2439-2443.

18. Blickstein D, Blickstein I. Oral contraception and thrombophilia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007; 19: 370-376.
19. Curtis KM, Mohllajee AP, Peterson HB. Use of combined oral contraceptives among women with migraine and nonmigrainous headaches: a systematic review. *Contraception.* 2006; 73: 189-194.
20. Medical eligibility criteria for contraceptive use, fourth edition WHO. 2009.
21. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ.* 1999; 318: 13-18.
22. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, 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: 1545-1588.
23. Kittner SJ, Stern BJ, Feaser BR et al. Pregnancy and the risk of stroke. *N Engl J Med.* 1996; 335: 768-774.
24. Salonen Ros H, Lichtenstein P, Bellocco R, Petersson G, Cnattingius S. Increased risks of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium. *Epidemiology.* 2001; 12: 456-460.
25. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol.* 2005; 106: 509-516.
26. Lanska DJ, Kryscio RJ. Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke.* 2000; 31: 1274-1282.
27. Meyers PM, Halbach VV, Malek AM et al. Endovascular treatment of cerebral artery aneurysms during pregnancy: report of three cases. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000; 21: 1306-1311.
28. Davie CA, O'Brien P. Stroke and pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79: 240-5.
29. Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Deveraux RB, Elkind MSV. Risk of a Thrombotic Event after the 6-Week Postpartum Period. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1307-1315.
30. Sharshar T, Lamy C, Mas JL. Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium. A study in public hospitals of Ile de France. *Stroke in Pregnancy Study Group. Stroke.* 1995; 26: 930-936.
31. Bushnell CD, Jamison M, James AH. Migraines during pregnancy linked to stroke and vascular diseases: US population based case-control study. *BMJ.* 2009; 338: b664.
32. Retnakaran R, Shah BR. Mild glucose intolerance in pregnancy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *CMAJ.* 2009; 181: 371-376.
33. Männistö T, Mendola P, Väärasmäki M, Järvelin MR, Hartikainen AL, Pouta A, Suvanto E. Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk. *Circulation.* 2013; 12: 681-690.
34. Bonamy AK, Parikh NI, Cnattingius S, Ludvigsson JF, Ingelsson E. Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: effects of gestational age and fetal growth. *Circulation.* 2011; 124: 2839-2846.
35. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension.* 2009; 53: 944-951.
36. Tzourio C, Iglesias S, Hubert JB et al. Migraine and risk of ischaemic stroke: a case-control study. *BMJ.* 1993; 307: 289-2892.
37. Kurth T, Slomke MA, Kase CS et al. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. *Neurology.* 2005; 64: 1020-1026.
38. Stang PE, Carson AP, Rose KM, et al. Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology.* 2005; 64: 1573-1577.
39. Kurth T, Kase CS, Schurks M, Tzourio C, Buring JE. Migraine and risk of haemorrhagic stroke in women: prospective cohort study. *BMJ.* 2010; 341: c3659.
40. Bigal ME, Kurth T, Santanello N et al. Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. *Neurology.* 2010; 74: 628-635.
41. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and metaanalysis. *BMJ.* 2009; 339: b3914.
42. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA.* 2004; 291: 427-434.
43. Adeney KL, Williams MA, Miller RS, Frederick IO, Sorensen TK, Luthy DA. Risk of pre-eclampsia in relation to maternal history of migraine headaches. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005; 18: 167-172.
44. Facchinetti F, Allais G, Nappi RE, D'Amico R, Marozio L, Bertozzi L, Ornati A, Benedetto C. Migraine is a risk factor for hypertensive

- disorders in pregnancy: a prospective cohort study. *Cephalalgia*. 2009; 29: 286-292.
45. Sacco S, Cerone D, Carolei A. Comorbid neuropathologies in migraine: an update on cerebrovascular and cardiovascular aspects. *J Headache Pain*. 2008; 9: 237-248.
  46. Jesurum JT, Fuller CJ, Velez CA et al. Migraineurs with patent foramen ovale have larger right-to-left shunt despite similar atrial septal characteristics. *J Headache Pain*. 2007; 8: 209-216.
  47. Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet*. 2000; 356: 1648-11651.
  48. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation*. 2008; 117: 1397-1404.
  49. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas*. 2010; 65: 161-1616.
  50. Rocca WA, Grossardt BR, Miller VM, Shuster LT, Brown RD Jr. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause*. 2012; 19: 272-277.
  51. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD Jr, Roger VL, Melton LJ 3rd, Rocca WA. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause*. 2009; 16: 15-23.
  52. Rocca WA, Shuster LT, Brown RD. Could estrogen protect younger menopausal women from stroke? *Expert Rev Neurother*. 2012; 1: 363-365.
  53. Fang MC, Singer DE, Chang Y et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the An Ticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2005; 112: 1687-1691.
  54. Lip GYH, Laroche C, Boriani G, Cimaglia P, Dan GA, et al. Sex-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the EuroObservational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation. *Europace*. 2014 Jun 22. pii: euu155. [Epub ahead of print].
  55. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001; 285: 2864-2870.
  56. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010; 137: 263-272.
  57. Glader EL, Stegmayr B, Norrving B et al. Sex differences in management and outcome after stroke: a Swedish national perspective. *Stroke*. 2003; 34: 1970-1975.
  58. Sabouret P, Depret-Bixio L, Cotte FE, Marie P, Bedira N, Blin P. Sex differences in stroke prevention in atrial fibrillation in French primary care. Results of the AFIGP (Atrial Fibrillation In General Practice) database. *Clin Res Cardiol*. 2014; 103: 887-893.
  59. Pancholy SB, Sharma PS, Pancholy DS, Patel TM, Callans DJ, Marchlinski FE. Meta-analysis of gender differences in residual stroke risk and major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants. *Am J Cardiol*. 2014; 113: 485-490.
  60. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Heart disease and stroke statistics - 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 125: e2-e220.
  61. Poisson SN, Johnston SC, Sidney S, Klingman JG, Nguyen-Huynh MN. Gender differences in treatment of severe carotid stenosis after transient ischemic attack. *Stroke*. 2010; 41: 1891-1895.
  62. Murphy NF, Simpson CR, MacIntyre K, McAlister FA, Chalmers J, McMurray JJ. Prevalence, incidence, primary care burden and medical treatment of angina in Scotland: age, sex and socioeconomic disparities: a population-based study. *Heart*. 2006; 92: 1047-1054.
  63. Melloni C, Berger JS, Wang TY et al. Representation of women in randomized clinical trials of cardiovascular disease prevention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010; 3: 135-42.
  64. Wexler DJ, Grant RW, Meigs JB, Nathan DM, Cagliero E. Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 514-520.
  65. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545-2559.
  66. Wändell P, Carlsson AC, Sundquist J, Johansson SE, Bottai M, Sundquist K. Effects of prescribed antithrombotics and other cardiovascular pharmacotherapies on all-cause mortality in patients with diabetes and atrial fibrillation - a cohort study from Sweden us-

- ing propensity score analyses. *Diabetol Metab Syndr*. 2014; 6: 2.
67. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998; 280: 605-613.
  68. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1243-1249.
  69. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA*. 2003; 289: 2673-2684.
  70. Rocca WA, Shuster LT, Brown RD. Could estrogen protect younger menopausal women from stroke? *Expert Rev Neurother*. 2012; 12: 363-365.
  71. Harman SM, Brinton EA, Cedars M et al. KEEPS: the Kronos early estrogen prevention study. *Climacteric*. 2005; 8: 3-12.
  72. Hall S, Barr W, Lie JT, Stanson AW, Kazmier FJ, Hunder GG. Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients. *Medicine (Baltimore)*. 1985; 64: 89-99.
  73. Mateen FJ, Zubkov AY, Muralidharan R et al. Susac syndrome: clinical characteristics and treatment in 29 new cases. *Eur J Neurol*. 2012; 19: 800-811.
  74. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 34-44.
  75. Reeves MJ, Wilkins T, Lisabeth LD, Schwamm LH. Thrombolysis treatment for acute stroke: issues of efficacy and utilization in women. *Womens Health (Lond Engl)*. 2011; 7: 383-390.
  76. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M et al. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry. *Stroke*. 2003; 34: 1114-1119.
  77. Smith MA, Lisabeth LD, Brown DL, Morgenstern LB. Gender comparisons of diagnostic evaluation for ischemic stroke patients. *Neurology*. 2005; 65: 855-858.
  78. Kelly AG, Hellkamp AS, Olson D, Smith EE, Schwamm LH. Predictors of rapid brain imaging in acute stroke: analysis of the get with the guidelines-stroke program. *Stroke*. 2012; 43: 1279-1284.
  79. The IST-3 collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012; 9834: 2352-2363.
  80. Savitz SI, Schlaug G, Caplan L, Selim M. Arterial occlusive lesions recanalize more frequently in women than in men after intravenous tissue plasminogen activator administration for acute stroke. *Stroke*. 2005; 36: 1447-1451.
  81. Lorenzano S, Ahmed N, Falcou A, Mikulik R, Tatlisumak T, Roffe C, Wahlgren N, Toni D; SITS Investigators. Does sex influence the response to intravenous thrombolysis in ischemic stroke?: answers from safe implementation of treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register. *Stroke*. 2013; 44: 3401-3406.
  82. Forster A, Gass A, Kern R et al. Gender differences in acute ischemic stroke: etiology, stroke patterns and response to thrombolysis. *Stroke*. 2009; 40: 2428-2432.
  83. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006; 295: 306-313.
  84. Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009; 373: 1849-60.
  85. Lev EI, Bliden KP, Jeong YH, Pandya S, Kang K, Franzese C, Tantry US, Gurbel PA. Influence of race and sex on thrombogenicity in a large cohort of coronary artery disease patients. *J Am Heart Assoc*. 2014; 5: 3.
  86. Mury WV, Brunini TM, Abrantes DC, Mendes IK, Campos MB, Mendes-Ribeiro AC, Matsuura C. Hyperaggregability and impaired nitric oxide production in platelets from postmenopausal women. *Maturitas*. 2015; 80: 75-81.
  87. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. *Stroke*. 2004; 35: 2855-2861.
  88. Hellings WE, Pasterkamp G, Verhoeven BA et al. Gender-associated differences in plaque phenotype of patients undergoing carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2007; 45: 289-296; discussion 96-97.
  89. Alamowitch S, Eliasziw M, Barnett HJ. The risk and benefit of endarterectomy in women

- with symptomatic internal carotid artery disease. *Stroke*. 2005; 36: 27-31.
90. Stingele R, Berger J, Alfke K et al. Clinical and angiographic risk factors for stroke and death within 30 days after carotid endarterectomy and stent-protected angioplasty: a subanalysis of the SPACE study. *Lancet Neurol*. 2008; 7: 216-222.
91. Bonati LH, Dobson J, Algra A et al. Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2010; 376: 1062-1073.
92. Howard VJ, Lutsep HL, Mackey A et al. Influence of sex on outcomes of stenting versus endarterectomy: a subgroup analysis of the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). *Lancet Neurol*. 2011; 10: 530-537.
93. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*. 1995; 273: 1421-1428.
94. Halliday A, Mansfield A, Marro J et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 363: 1491-1502.
95. Halliday A, Harrison M, Hayter E et al. 10 year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2010; 376: 1074-1084.
96. Gall SL, Donnan G, Dewey HM et al. Sex differences in presentation, severity, and management of stroke in a population-based study. *Neurology*. 2010; 74: 975-981.
97. Wiszniewska M, Niewada M, Czlonkowska A. Sex differences in risk factor distribution, severity, and outcome of ischemic stroke. *Acta Clin Croat*. 2011; 50: 21-28.
98. Gargano JW, Wehner S, Reeves M. Sex differences in acute stroke care in a statewide stroke registry. *Stroke*. 2008; 39: 24-29.
99. Gatttringer T, Ferrari J, Knoflach M, Seyfang L, Horner S, Niederkorn K, Culea V, Beitzke M, Lang W, Enzinger C, Fazekas F. Sex-Related Differences of Acute Stroke Unit Care Results from the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke*. 2014; 45: 1632-1638.
100. Gray LJ, Sprigg N, Bath PM et al. Sex differences in quality of life in stroke survivors: data from the Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke Trial (TAIST). *Stroke*. 2007; 38: 2960-2964.
101. Cheung RT. Sexual functioning in Chinese stroke patients with mild or no disability. *Cerebrovasc Dis*. 2002; 14: 122-128.