

QUADRI CLINICI**DIFFERENZE DI GENERE
NELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA**

ELISA LODI, MARIA GRAZIA MODENA

Le malattie cardiovascolari (MCV) rappresentano nel nostro Paese il più grande problema di sanità pubblica, essendo la prima causa di disabilità, mortalità e comportando ingenti costi sociali ed economici.

Tradizionalmente le MCV, ed in particolare la cardiopatia ischemica (CI), sono state considerate problematiche squisitamente maschili, sottovalutandone il rischio e l'impatto clinico nel sesso femminile. L'analisi epidemiologica dei dati evidenzia, tuttavia, una realtà diversa: la CI

rappresenta nelle donne la principale causa di morte e disabilità in tutti paesi occidentali (1).

Questo amaro primato risulta ancora oggi sconosciuto, o perlomeno sottovalutato, da diverse figure professionali, così come dalla gran parte della popolazione femminile, che continua a percepire la patologia tumorale come la principale minaccia alla propria salute.

La CI nella donna, però, non può essere considerata una semplice trasposizione

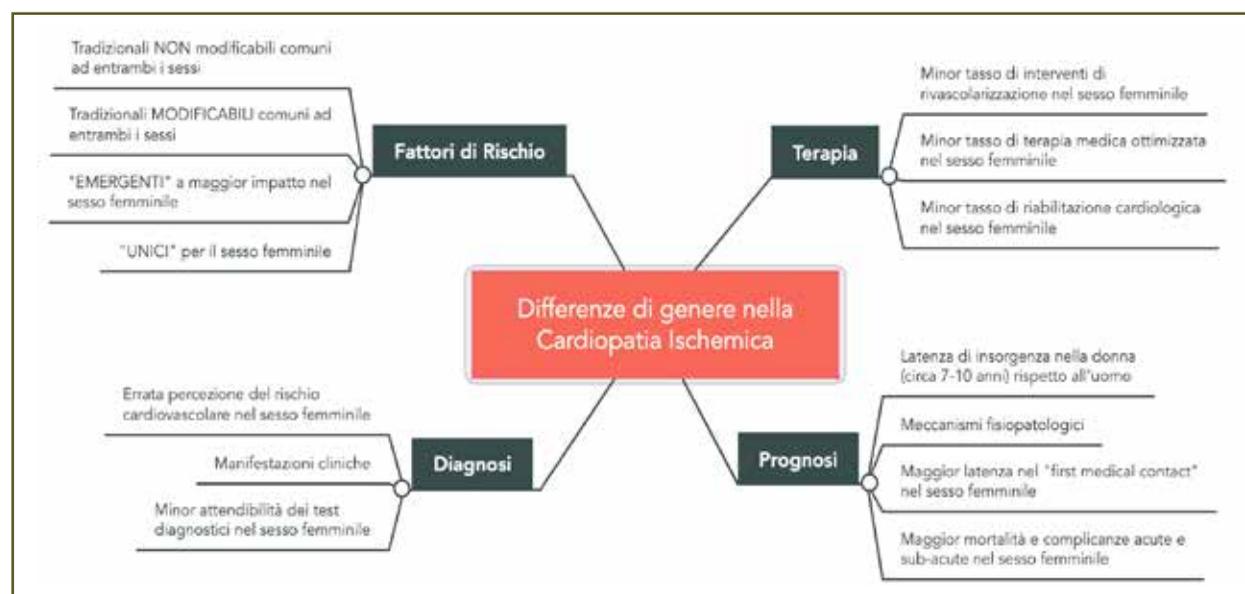


Figura 1 - Differenze di genere nella Cardiopatia Ischemica.

della medesima condizione maschile. Sempre più ampiamente, infatti, è stato descritto che seppur colpiti dalle stesse condizioni patologiche, gli uomini e le donne presentano molteplici differenze, sia per quanto riguarda i fattori predisponenti la CI, le manifestazioni cliniche, i meccanismi fisiopatologici, così come per la risposta alle cure e la prognosi (*Figura 1*).

Alla luce di questo, così come un bambino non può essere considerato, e di conseguenza trattato, come un piccolo adulto, così la donna non deve essere considerata, e trattata, con le medesime strategie applicate all'uomo, nonostante che ad oggi la maggior parte delle conoscenze riguardanti le MCV siano derivate da studi condotti principalmente su soggetti di sesso maschile e successivamente traslate alle donne senza evidenze.

Ignorare le differenze biologiche ed or-

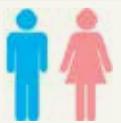
monali tra i due sessi, significa sottostimare che esistano quadri clinici diversi e diverse risposte alle terapie, e, dunque, non garantire ai pazienti di entrambi i generi il migliore approccio clinico.

La CI, così come le MCV in generale, è una condizione ampiamente prevenibile. Dal punto di vista pratico, prevenirla significa essenzialmente andare ad individuare, e qualora possibile a correggere, i fattori di rischio.

La peculiarità della CI femminile rispetto alla controparte maschile inizia già dalla vulnerabilità alla stessa (2) (*Tabella 1*).

Se è infatti vero che esistono fattori di rischio tradizionali non modificabili comuni ad entrambi i sessi (età, sesso, familiarità, etnia), e che la maggior parte dei fattori di rischio cardiovascolari modificabili tradizionali (ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia, fumo, obesità, sedentarietà) sono vevoli per entrambi i sessi, è altrettanto vero che alcuni di questi fattori possono differire nei due generi, sia in termini di rischio relativo che di prevalenza. Il fumo è considerato la principale causa di mortalità e morbilità prevenibile in entrambi i sessi. Sembra però che l'abitudine tabagica comporti rischi per la salute ancora maggiori nella donna rispetto all'uomo. In particolare, sembra che alla donna basti fumare un terzo delle sigarette dell'uomo per raggiungere lo stesso livello di rischio. Anche ipertensione arteriosa e diabete mellito si sono dimostrati essere "super" fattori di rischio nella donna, comportando maggior rischio alla salute nelle donne a parità di esposizione. Si stima che il numero totale di donne affette da diabete tipo 2 sia più alto del 10% rispetto agli uomini ed il profilo di rischio cardiovascolare appare peggiore nelle donne diabetiche rispetto ai pazienti diabetici di genere maschile. Il diabete sembra annullare la protezione genere specifica della

Tabella 1 - I fattori di rischio cardiovascolare nel sesso femminile.

I fattori di rischio cardiovascolare nel sesso femminile:	
Tradizionali non modificabili comuni ad entrambi i sessi (età, sesso, familiarità, etnia)	
Tradizionali modificabili, comuni ad entrambi i sessi, ma con differenze in termini di rischio relativo e prevalenza (fumo, ipertensione arteriosa, diabete)	
"Emergenti" a maggior impatto nel sesso femminile (malattia infiammatorie croniche ed autoimmuni, ansia/depressione, stress post traumatico)	
"Unici" per il sesso femminile: legati alla fase ormonale della vita (età menarca, età menopausa, Sindrome dell'Ovaio Policistico), alla gravidanza (diabete gestazionale, ipertensione gestazionale, parto pretermine, aborto spontaneo), alla malattia tumorale del seno (chemioterapia, radioterapia, terapia ormonale)	

premenopausa nei confronti della CI, tanto che le donne diabetiche hanno un rischio più elevato di mortalità per CI rispetto a quello delle donne non diabetiche con precedente infarto miocardico acuto. L'ipertensione arteriosa nella donna è un affidabile indicatore della disfunzione endoteliale alla base delle modifiche fisiopatologiche predisponenti la CI (3). Forme specifiche di ipertensione nella donna, come ipertensione gestazionale, pre-eclampsia ed eclampsia (interessanti il 10% delle gravidanze), sono associate ad un rischio di MCV futura nella donna tra 2 e 8 volte superiore, e richiedono pertanto attenta valutazione e monitoraggio.

Oltre ai fattori di rischio tradizionali, vi sono fattori di rischio "emergenti" che hanno dimostrato essere predominanti nel sesso femminile. Ad esempio, le malattie autoimmuni e le malattie infiammatorie croniche sono condizioni tipicamente femminili, a causa dell'effetto immunostimolante degli estrogeni, e hanno dimostrato essere associate ad un maggior rischio cardiovascolare, probabilmente a causa dello stato di infiammazione cronica sistemica ad esso associato, che sembrerebbe essere il responsabile di un processo aterosclerotico più precoce e accelerato. Anche l'ansia, la depressione e le condizioni di stress cronico sono condizioni più tipicamente femminili, e costituiscono un rischio cardiovascolare, sia a causa di meccanismi diretti che indiretti, associandosi ad una maggior tendenza a comportamenti poco salutari (sedentarietà, fumo, abuso di alcolici) e dunque a condizioni fisiche sfavorevoli (obesità, diabete).

Per di più, il contenuto e la distribuzione del grasso corporeo differiscono nei due generi ed anche nello stesso genere nelle diverse fasi della vita: la distribuzione del tessuto adiposo corporeo tende ad essere maggiormente viscerale (addomi-

nale) nei maschi, con forte correlazione ad un aumentato rischio cardiovascolare, mentre le donne hanno fisiologicamente un contenuto di grasso corporeo maggiore rispetto ai soggetti di sesso maschile che tende ad accumularsi in maggior quantità, prima della menopausa, a livello sottocutaneo.

Oltre a questi fattori, riguardanti entrambi i sessi, la donna è esposta ad un'ulteriore quota di fattori di rischio correlati al genere e quindi unici e specifici. Durante il suo ciclo vitale, la donna sperimenta diverse fasi, scandite da importanti cambiamenti ormonali, che hanno inevitabili conseguenze anche sul sistema cardiovascolare. In particolare, alcuni aspetti legati allo stato ormonale (età del menarca, età della menopausa, sindrome dell'ovaio policistico, ipo/estrogenismo da stress, ...) o ad un eventuale gravidanza (ipertensione gestazionale, diabete gestazionale, parto prematuro, aborti, ...) possono fungere da spie dello stato di salute cardiovascolare attuale e futuro della donna.

Esiste, inoltre, una vasta associazione tra le MCV e il tumore al seno, che non riguarda solo la condivisione di multipli fattori di rischio, ma si estende anche allo screening e al trattamento. Il rilievo di calcificazioni arteriose mammarie (CAM) durante mammografia eseguita come screening del carcinoma mammario è considerato un reperto oncologicamente trascurabile, poiché non associato a un aumento del rischio neoplastico, a differenza delle calcificazioni del parenchima. Vi sono invece crescenti evidenze che correlano il riscontro e l'estensione di CAM con l'entità delle calcificazioni delle arterie coronariche alla TC coronarica (4). Poiché la maggior parte delle donne di età superiore ai 40 anni è sottoposta periodicamente a screening mammografico, la valutazione della presenza di CAM può rappresentare

uno strumento di stratificazione del rischio cardiovascolare non invasivo senza costi né esposizione a radiazioni aggiuntivi. Anche dal punto di vista terapeutico il tumore al seno è connesso con le MCV. La radioterapia, soprattutto qualora la problematica neoplastica riguardi il seno sinistro, spesso comporta l'esposizione accidentale del cuore alle radiazioni ionizzanti, aumentando il rischio di CI. Danni al sistema cardiovascolare possono essere legati anche a trattamenti chemioterapici, soprattutto con antracicline, e a terapia ormonale con Tamoxifene e/o Inibitori delle aromatasi.

Il profilo di rischio cardiovascolare della donna, dunque, risente della presenza di fattori di rischio tradizionali ma anche di condizioni genere-specifiche. Essere consapevoli di questi fattori e non trascurare il diverso impatto che possono avere nei due sessi, è un presupposto fondamentale per attuare strategie preventive efficaci nelle donne.

Dal punto di vista clinico, il dolore toracico oppressivo, spesso associato ad irradiazione all'arto superiore sinistro, rappresenta il sintomo più comune di CI in entrambi i sessi, tuttavia, le donne manifestano più frequentemente sintomi diversi, come dolore interscapolare o epigastrico, irradiazione alla mandibola, nausea e/o vomito, palpitazioni, che possono mascherare la diagnosi e ritardarne l'accesso alle cure. Per molto tempo si è parlato di "dolori atipici", termine da cassare proprio in un'ottica di genere. Questo ancor di più alla luce dell'errata percezione che le donne tendono ad avere del proprio rischio cardiovascolare, che unitamente alla maggior evenienza di sintomatologia diversa, le porta a trascurare una condizione di allarme. Questa maggior latenza, ha rappresentato per molto tempo uno dei maggiori determinanti della maggior mortalità cardiovascolare nel genere femminile, essen-

do, come noto, il tempismo l'elemento chiave nel trattamento della CI.

A rendere ancora più arduo e complicato il percorso diagnostico della CI nelle donne vi è poi l'attendibilità dei test strumentali. È risaputo che i test diagnostici non invasivi siano provvisti di un'accuratezza inferiore nel sesso femminile rispetto al sesso maschile. La registrazione del tracciato elettrocardiografico durante ischemia miocardica mostra importanti differenze di genere, con conseguenze diagnostiche ma anche, e soprattutto, terapeutiche da esso dipendenti, basti pensare alla coronarografia d'urgenza, indagine che si è documentato essere eseguita in percentuale assai minore nel sesso femminile. Anche il classico test ergometrico da sforzo presenta una ridotta accuratezza nel sesso femminile, soprattutto in caso di concomitante ipertensione arteriosa (5). Nonostante questo, il test da sforzo continua a rimanere un validissimo test da eseguire nelle pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, per il suo elevato potere predittivo negativo. Per potenziare la specificità diagnostica del test da sforzo nelle pazienti di sesso femminile vi sono alcuni elementi adiuvanti da considerare in caso di test clinicamente (dolore) e strumentalmente (modificazioni dell'ECG) suggestivo per ischemia miocardica inducibile, ad esempio, si considerano come criteri adiuvanti alcune caratteristiche come un tempo di esercizio <5 minuti; l'incapacità a raggiungere la frequenza target e, in caso di alterazioni del tracciato ECG, un tempo di normalizzazione del tracciato elettrocardiografico ≥ 6 min. La presenza di questi parametri rende molto più probabile la presenza di una malattia coronarica. Anche l'ausilio di una metodica di imaging ha dimostrato migliorare enormemente la sensibilità e la specificità del test da sforzo tradizionale nelle donne.

Altro aspetto non trascurabile, sia a fini diagnostici che terapeutici e prognostici, è che le donne manifestano generalmente la CI con un ritardo di circa 7-10 anni rispetto al genere maschile, risultando dunque usualmente più anziane e fragili, ed avendo maggior probabilità di essere contemporaneamente affette da altre patologie e condizioni che possono mascherarne la diagnosi ma anche condizionare le scelte terapeutiche. Questa latenza femminile nell'incidenza della CI è dovuta al fatto che durante l'età fertile la donna si trova ad essere protetta dall'ombrello estrogenico. Il deficit ormonale conseguente alla menopausa priva la donna di questo scudo protettivo e favorisce l'instaurarsi di un ambiente sfavorevole per la salute del sistema cardiovascolare, tanto più se ad insorgenza precoce. È noto che il calo estrogenico che segue alla menopausa causa un aumento del colesterolo totale con riduzione della frazione HDL ed aumento della frazione LDL; una ridotta sensibilità all'insulina con conseguente maggior rischio di insorgenza di diabete mellito; un aumento della pressione arteriosa; un incremento significativo del peso corporeo con ridistribuzione del grasso corporeo secondo un modello androide, notoriamente associato ad un maggior rischio cardiovascolare; un aumento dello stato pro-infiammatorio con tendenza all'ipercoagulabilità ematica.

Anche i meccanismi fisiopatologici alla base della CI sembrano essere peculiari nei due generi. La malattia aterosclerotica rappresenta la principale causa di CI in entrambi i sessi, tuttavia, mentre nell'uomo si riscontra nella quasi totalità dei casi una malattia dei vasi epicardici, nella donna si documentano più frequentemente quadri coronarografici meno ostruttivi e possono verificarsi più spesso MINOCA (infarto miocardico senza ostruzione coronarica

significativa), ovvero, quadri di danno miocardico acuto compatibile con la definizione universale di infarto miocardico (6) in assenza di lesioni coronariche significative all'esame angiografico. MINOCA sono ascrivibili a cause diverse, come la malattia del microcircolo, l'angina da vasospasmo, la dissezione coronarica spontanea, la sindrome di Tako-Tsubo (un tempo chiamata cardiomiopatia da stress), l'embolizzazione coronarica, con importanti implicazioni dal punto di vista terapeutico e prognostico.

La CI nelle donne è ancora oggi identificata meno frequentemente e ad uno stadio più avanzato di malattia ed è trattata in modo meno aggressivo rispetto agli uomini. La letteratura riporta ancora ritardo nell'accesso delle donne alla terapia interventistica, con importanti ed inevitabili implicazioni prognostiche: la mortalità per CI nella donna è maggiore che nell'uomo (7). Diversi fattori concorrono a questa situazione, a partire dalla età più anziana in cui vengono generalmente colpite, con maggior probabilità di comorbidità. Anche la diversità della sintomatologia comporta ritardi diagnostici-terapeutici ed è core-sponsabile di conseguenze prognostiche negative, con maggior rischio di complicanze gravi nella fase acuta e subacuta. Inoltre, qualora sottoposte a coronarografia urgente, le donne sono soggette a maggior rischio di complicanze, perché hanno notoriamente arterie coronarie anatomicamente più piccole rispetto all'uomo e circolo collaterale meno sviluppato rispetto a uomini di pari età. Ciò avviene perché le placche aterosclerotiche si formano più precocemente nei vasi dell'uomo, con possibile induzione di multipli eventi ischemici che fungono da stimolo per una vera e propria angiogenesi protettiva nel cuore maschile. Questo potrebbe essere uno dei co-fattori alla base del maggior tasso di

complicanze acute della CI nel sesso femminile. Ad esempio, la rottura di cuore, più frequente nel sesso femminile, è dovuta proprio all'assenza del suddetto circolo collaterale, che rappresenta invece nell'uomo un vero e proprio scudo protettivo, garantendo un certo grado di irrorazione miocardica residua, con evidenti conseguenze prognostiche.

In più, spesso, anche dopo un corretto inquadramento diagnostico ed eventuale intervento di rivascularizzazione coronarica, la quota di donne a cui viene prescritta una terapia farmacologica ottimale come indicato dalle linee guida è inferiore rispetto agli uomini, e qualora prescritta, le donne che riescono ad attenersi ad un regime farmacologico ottimale è nettamente inferiore rispetto alla percentuale dei pazienti maschi. Le ragioni di questa ridotta aderenza femminile alla terapia medica ottimizzata vedono da un lato la maggior probabilità di effetti avversi e/o di intolleranza. È noto che la maggior parte di questi farmaci è stata testata principalmente in trial clinici randomizzati a preponderante componente maschile, sottovalutando le differenze tra i due sessi. La donna ha un diverso rapporto massa magra/ massa grassa rispetto all'uomo, con conseguenze sulla farmacocinetica e farmacodinamica nel metabolismo dei farmaci. D'altra parte, l'esclusione di un numero congruo di donne da trial clinici, ormai irripetibili, è notoriamente ascrivibile al fatto che la donna, a causa delle varie fasi del suo ciclo vitale (menarca, fertilità, gravidanza, allattamento, menopausa) costituisce un braccio di confronto "scomodo e disomogeneo" per i trial clinici randomizzati. Si è così proceduto, in nome della *evidence based medicine*, a calare le evidenze testate in una popolazione, a maggior componente maschile e caucasica, anche alle cosiddette minoranze, fra cui le donne e le diverse

etnie. In attesa di una medicina personalizzata e di precisione non si può che seguire le Linee Guida correnti.

Un esempio di letteratura recente, sinottico a questo proposito, viene dalla SWEDEHEART, studio svedese su oltre 180.000 pazienti con CI, che ha documentato come nonostante le linee guida, le donne con CI (specie con elevazione del tratto ST) hanno probabilità inferiore rispetto agli uomini di essere sottoposte a procedure di rivascularizzazione miocardica (percutanea o chirurgica) nelle situazioni in cui questi interventi sarebbero indicati (36%), di ricevere l'indicazione ad assumere terapia con statine (24%) e di ricevere un trattamento di profilassi anti-trombotica (16%); con effettivi svantaggi in termini di sopravvivenza sia in fase acuta, che subacuta che a lungo termine (8).

L'esistenza di differenze immunitarie e biologiche tra uomo e donna è ormai nota da tempo e le conoscenze in merito sono in continua evoluzione. La pandemia da SARS-CoV-2 ha fornito un'ulteriore prova tangibile dell'importanza della medicina di genere⁹, ancora troppo spesso (erroneamente) sottovalutata e misconosciuta dalla maggioranza dei professionisti del settore sanitario e non.

La CI è stata tradizionalmente considerata con un'impostazione "androcentrica", sottovalutandone l'impatto clinico nel sesso femminile e le innegabili differenze di genere in termini di profilo di rischio cardiovascolare, manifestazione clinica e risposta alle terapie. Tutto ciò non è più accettabile, in quanto vi sono ormai evidenze inconfutabili del fatto che le donne presentano rischio cardiovascolare genere correlato molto più complesso, hanno un decorso clinico differente rispetto all'uomo e necessitano di terapia personalizzata.

La necessità di considerare le differenze di genere è divenuta oggetto negli ulti-

mi anni di un crescente numero di iniziative da parte di svariate istituzioni, autorità e Società Scientifiche nazionali ed internazionali, seppure ancora non sufficientemente valorizzata. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) è da tempo impegnata nella diffusione dell'importanza della medicina di genere. Anche l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha ribadito la necessità di incentivare la ricerca di genere per il bene della salute pubblica e per i riflessi concreti che può comportare per il Servizio Sanitario Nazionale in tema di appropriatezza delle cure.

Nello specifico della CI, nel 2016 la American Heart Association (AHA) ha pubblicato un documento in cui veniva ribadita l'importanza della medicina di genere nella CI, sia in termini di prevenzione che in termini di diagnosi, terapia e prognosi¹⁰, sottolineando ancora l'inefficacia delle campagne in atto in tutto il mondo occidentale. Un primo passo, a nostro parere, nella prevenzione sarebbe quello di sensibilizzare le donne all'evidenza che gli stessi fattori di rischio, modificabili, che sono eziologicamente alla base del cancro del seno (e non solo) e delle sue recidive, sono i medesimi responsabili anche del rischio cardiovascolare, sia in termini di prevenzione primaria che secondaria. E stiamo parlando semplicemente dello stile di vita. La drastica riduzione del cancro del seno è l'esempio più eclatante di come la percezione del rischio da parte delle donne, sia stato il motore di una prevenzione vincente. Se solo il mondo femminile si rendesse conto che si muore di cuore tre volte di più che per tutti i tumori messi insieme, forse la percezione del rischio car-

diovascolare aumenterebbe, e con essa, la prevenzione.

Bibliografia

1. Piepoli MF, Abreu A, Albus C, et al. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: a position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27: 181-205.
2. Lodi E, Stefani O, Reggiani L, et al. Gender differences in cardiovascular risk factors. *Ital J Gender-Specific Med.* 2020; 6: 118-125
3. Lodi E, Carollo A, Martinotti V, Modena MG. Hypertension and Pharmacological Therapy in Women. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 2018; 2: 147.
4. Pecchi A, Modena MG, Romagnoli R. Association of breast arterial calcifications detected by mammography and coronary artery calcifications quantified by multislice CT in a population of post-menopausal women. *Radiol Med.* 2003; 106: 305-312.
5. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease. *Circulation.* 2005; 11: 682-696.
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. ESC Scientific Document Group, Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal.* 2019; 40: 237-269 .
7. Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, et al. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2008; 25: 2803-2810.
8. Alabas, OA, Gale CP, Hall M, et al. Sex Differences in Treatments, Relative Survival, and Excess Mortality Following Acute Myocardial Infarction: National Cohort Study Using the SWEDEHEART Registry. *Am Heart Assoc.* 2017; 6: e007123
9. Lodi E, Scavone A, Reggiani L, Modena MG. COVID-19: un'infezione gender-related? Possibili interpretazioni e limiti delle conoscenze. *G Ital Cardiol* 2020; 21: 570-574.
10. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, et al. Acute Myocardial Infarction in Women A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016; 133: 916-947.