

MEDICINA DI GENERE

# DIFFERENZE DI GENERE IN UNA PROSPETTIVA CARDIOMETABOLICA

## Gender differences and cardiometabolic health

**LUIGI GENTILE**

*Endocrinologo. Già Direttore Struttura Organizzativa Complessa di Diabetologia  
e Malattie Metaboliche, Ospedale Cardinal Massaia di Asti  
e Coordinatore Rete Endocrino-Diabetologica del Piemonte Orientale*

### SUMMARY

Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) is the leading cause of death in women and men, and its incidence continues to increase as the pandemics of obesity and cardiometabolic disease escalate (1-3). Among adults <65 years, men have higher absolute ASCVD event rates than women, but in Europe and the USA, the fastest relative increase in ASCVD mortality is in middle-aged women (45-64 years) (1, 2). Missed or delayed diagnosis and under-treatment of ASCVD are key contributors (4, 5) with evidence that women are less likely than men to receive guideline-recommended preventive therapies (6-8). In accordance with the recent Position Statement of the European Atherosclerosis Society (EAS)<sup>9</sup>, it is important a 'call to action' for improving ASCVD prevention strategies in women, with a focus on sex differences in diabetes, dyslipidemia and ASCVD.

**Keywords:** *Gender differences, Cardiovascular risk factors, Atherosclerotic cardiovascular disease, Diabetes, Dyslipidemia.*

### Introduzione

La malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) è la principale causa di morbilità e mortalità tanto nelle donne quanto negli uomini e la sua incidenza continua ad aumentare con l'intensificarsi della dimensione epidemiologica di obesità, diabete, dislipidemie e malattie cardiometaboliche (1-3). Tra gli adulti <65 anni, gli uomini presentano tassi assoluti di eventi ASCVD più elevati rispetto alle donne, ma in Europa e negli Stati Uniti, l'aumento rela-

tivo più rapido della mortalità per ASCVD si registra nelle donne di mezza età (45-64 anni) (1, 2). La mancata o ritardata diagnosi e il sotto trattamento dell'ASCVD sono fattori chiave (1, 2) con l'evidenza che le donne hanno meno probabilità degli uomini di ricevere le terapie preventive raccomandate dalle linee guida (6-10). L'ipercolesterolemia familiare (FH) ne è un esempio paradigmatico. L' FH è una malattia monogenica caratterizzata da un aumento dei livelli di colesterolo LDL (LDL-C) dalla nascita, con conseguente accelerazione del processo

*Indirizzo per la corrispondenza*

Luigi Gentile  
[gentile.asti@gmail.com](mailto:gentile.asti@gmail.com)

aterosclerotico e aumento del rischio di cardiopatia coronarica prematura; pur trattandosi di un disturbo genetico, è meno raro di quanto si possa pensare e le stime più recenti indicano una prevalenza della forma eterozigote pari a 1 su 200/250. L'identificazione precoce dei soggetti con FH è essenziale per minimizzare l'impatto dell'ipercolesterolemia long life e prevenire o almeno ritardare l'insorgenza di eventi cardiovascolari, attraverso un inizio tempestivo delle terapie ipolipemizzanti. I dati globali dimostrano che le donne con FH sono sotto trattate ed hanno una maggiore esposizione cumulativa al colesterolo rispetto agli uomini con FH (11-12), come verrà successivamente approfondito, il che potrebbe spiegare perché l'impatto relativo di FH sul rischio cardiovascolare (CV) sia più alto nelle donne rispetto agli uomini (13, 14). Anche gli effetti dei fattori di rischio CV tradizionali e di ulteriore potenziamento del rischio CV differiscono nelle donne rispetto agli uomini (15, 16). Anche fattori specifici, come le complicanze legate alla gravidanza, la sindrome

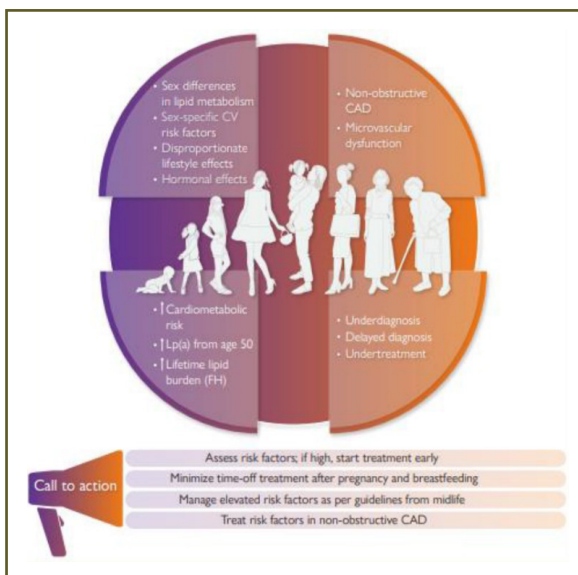
me dell'ovaio policistico (PCOS) e la menopausa precoce, influenzano negativamente i fattori di rischio cardiometabolico e hanno un impatto sulla progressione dell'aterosclerosi (17-19). Pertanto, è di fondamentale importanza focalizzare massima attenzione sul rischio di ASCVD nelle donne.

La diagnosi mancata o ritardata e il trattamento insufficiente dell'ASCVD sono fattori chiave (4, 5) con l'evidenza che le donne hanno meno probabilità degli uomini di ricevere le terapie preventive raccomandate dalle linee guida (6-8). La valutazione del rischio CV nelle donne, idealmente a partire dalla mezza età (20) migliorerebbe l'identificazione precoce di quelle con fattori di rischio CV modificabili elevati o con fattori di rischio specifici per genere, consentendo l'avvio precoce del trattamento raccomandato dalle linee guida (*Figura 1*).

### Differenze di genere e fattori di rischio cardiovascolare

Sebbene entrambi i sessi condividano molti dei tradizionali fattori di rischio CV, l'impatto di questi può differire nelle donne rispetto agli uomini (21). Sebbene più diffuso negli uomini (22) il diabete mellito conferisce un maggiore aumento relativo (anche se non necessariamente assoluto) del rischio CV nelle donne rispetto agli uomini di tutte le età (23-27). In parte tale riscontro può essere correlato a una maggiore adiposità e ad un maggior numero di fattori di rischio CV nelle donne rispetto agli uomini al momento della diagnosi (27-29), nonché a fattori di rischio specifici correlati al genere per il diabete, quale la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) ed il diabete gestazionale (27).

Le donne sono anche in genere meno attive fisicamente e hanno un indice di massa corporea (BMI) più elevato rispetto agli uomini (30), condizione che è nota essere associata al rischio di ASCVD (31). Una differenza fondamentale tra uomini e donne riguarda i livelli degli ormoni sessuali  $17\beta$  estradiolo, progeste-



**Figura 1** - La "Call to action" dell'European Atherosclerosis Society (EAS), Società Europea per la prevenzione dell'Aterosclerosi (<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad472>).

rone e testosterone. Sebbene nessuno studio randomizzato controllato abbia dimostrato inequivocabilmente un effetto di questi ormoni sessuali sul rischio di ASCVD, studi sperimentali hanno dimostrato che tutti e tre influenzano processi biologici rilevanti per l'aterosclerosi (87). Distinguere gli effetti del calo dei livelli di estradiolo in menopausa dall'invecchiamento, è difficile e molto dibattuto. La maggior parte degli ampi studi longitudinali con misurazioni prima, durante e dopo la transizione alla menopausa, mostra cambiamenti nei fattori di rischio CV, tra cui aumento di peso, adiposità viscerale, effetti avversi sui lipidi (32) e aumento dei marcatori infiammatori e della pressione sanguigna, con particolare riguardo alla pressione arteriosa sistolica (33-37).

Se questi cambiamenti si associno anche ad un aumento del rischio di ASCVD è più controverso. Due studi longitudinali (38, 39) hanno riportato una progressione dello spessore intima-media carotideo (CIMT) correlata alla menopausa, indipendentemente dall'età, sebbene un altro studio non abbia mostrato alcuna associazione tra transizione menopausale e progressione di CIMT (37). Quest'ultimo studio tuttavia ha suggerito che, con la transizione alla menopausa, l'aumento dell'adiposità e della glicemia possano influire sul rischio di diabete (37).

In aggiunta a questo, è stato dimostrato che la menopausa precoce è associata a un aumento del rischio relativo di ASCVD, rispetto alle donne di età simile senza menopausa precoce, specialmente in quelle con insufficienza ovarica prematura e con menopausa prima dei 40 anni (18, 40, 41). Le donne con PCOS hanno un aumentato rischio relativo di eventi cerebrovascolari (19).

È stato inoltre ipotizzato che il colesterolo LDL (LDL-C) sia meno importante come determinante del rischio di ASCVD nelle donne rispetto agli uomini. Tuttavia, nel Report del "CVD Risk Chart Working Group" dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, entrambi i sessi avevano un rischio simile di infarto mio-

cardico fatale e non fatale, malattia coronarica ed ictus (43); i dati del Copenhagen City Heart Study e del Copenhagen General Population Study hanno mostrato comparabili effetti causali di LDL-C, sul rischio di infarto miocardico e di cardiopatia ischemica (CHD) in entrambi i sessi (44, 45). Questi risultati supportano quindi, di per sé, un effetto causale simile di LDL-C sulle malattie cardiovascolari nelle donne e negli uomini (46). In questa chiave di lettura, meritano di essere presi in debita considerazione nelle donne, i fattori specifici legati al genere (47, 48).

Nelle linee guida statunitensi, fattori come la pre-eclampsia e la menopausa precoce sono considerati fattori di incremento del rischio CV, con la raccomandazione dell'assunzione della terapia con statine nelle donne con tali condizioni, anche se a rischio CV intermedio (49).

Le Linee Guida sulla Prevenzione della Società Europea di Cardiologia (ESC) del 2021, raccomandano lo screening per l'ipertensione ed il diabete nelle donne con una storia di ipertensione indotta dalla gravidanza, PCOS e diabete gestazionale (16). Le donne sono anche maggiormente a rischio di malattia renale cronica, a sua volta un fattore di rischio per l'ASCVD (16), che si presenta prima rispetto agli uomini (50). Le malattie infiammatorie autoimmuni (15), che colpiscono le donne più degli uomini, aumentano il rischio di ASCVD precoce (51, 52) indipendentemente dai fattori di rischio tradizionali (53-59) e sono considerate fattori di incremento del rischio CV dalle linee guida (16, 49, 60).

Il modo in cui i cambiamenti dei livelli di lipidi nel corso della vita influiscono sulle malattie CV è specifico nelle donne. In particolare, durante la transizione alla menopausa i livelli di colesterolo e di trigliceridi aumentano e la lipoproteina (a) è più elevata nelle donne rispetto agli uomini di età superiore ai 50 anni (61). Nonostante ciò, le donne con valori di colesterolemia sovranormali, hanno meno probabilità di ricevere una statina all'intensità raccomandata

dalle linee guida rispetto agli uomini, nonostante le prove degli studi clinici che la terapia con statine sia efficace nelle donne come negli uomini (62-63).

Le donne hanno inoltre bisogno di informazioni per evitare di interrompere precocemente il trattamento ipolipemizzante a causa degli effetti collaterali percepiti. Queste disegualianze nella gestione del colesterolo alto sono un problema particolarmente significativo per le donne con FH. Queste donne sono infatti esposte ad un rischio maggiore, riconducibile all'esposizione ad un carico di colesterolo più elevato nel tempo, rispetto agli uomini con FH, per diversi motivi: spesso vengono diagnosticate più tardivamente, spesso risultano essere sotto-trattate e devono anche interrompere il trattamento con statine durante la gravidanza e l'allattamento. Questo tempo aggiuntivo di sospensione del trattamento con statine, esacerba l'esposizione al carico di colesterolo nelle donne con FH (64).

Se l'FH esemplifica il problema del sotto-trattamento del colesterolo alto nelle donne, è essenziale che le donne affette da FH siano attentamente monitorate prima, durante e dopo la gravidanza per ridurre al minimo il tempo di sospensione del trattamento con statine.

Le componenti socioculturali di genere hanno inoltre un impatto sul rischio di ASCVD. Come segnalato da alcuni Autori, rispetto agli uomini le donne sarebbero meno propense a richiedere l'assistenza sanitaria di cui hanno bisogno; in una dimensione globale ciò risulterebbe più evidente per coloro che ricoprono ruoli più tradizionali (65), che possono dare priorità alle responsabilità familiari, domestiche e di caregiver rispetto alla propria salute. Lo stress psicosociale è anche più evidente tra le donne che tra gli uomini, attribuito da alcuni studi ad un riflesso della maggiore prevalenza di basso livello di istruzione, depressione e ansia che contribuiscono al rischio di ASCVD (66-68). Questo è particolarmente vero per le donne di etnia non caucasica, che hanno meno pro-

bilità di essere consapevoli dell'ASCVD come causa di morte e di ricorrere all'assistenza sanitaria (69-70).

### Differenze di genere in una prospettiva cardiometabolica

È ampiamente noto come la ASCVD sia ancora oggi la principale causa di morbilità e mortalità tanto nel diabete mellito tipo 1 (DMT1) quanto nel diabete mellito tipo 2 (DMT2). Tale rischio risulta essere modulato dal genere. Infatti, mentre il rischio di avere un evento CV è in termini assoluti maggiore negli uomini, quando paragonato alla popolazione non diabetica, tale rischio nel diabete è molto più elevato nelle donne.

I pazienti con DMT1 hanno un rischio CV elevato e questa evidenza è stata resa ancora più esplicita dalla stratificazione del rischio secondo le Linee guida ESC-EASD del 2019 (52); questa stratificazione applicata nel nostro paese a 34.705 pazienti con DMT1 seguiti in 258 servizi di diabetologia in Italia nel 2018 (71) ha messo in evidenza che il 64.7% dei pazienti ha un rischio CV molto elevato ed il 28.5% un rischio elevato, mentre solo il 6.8% ha un rischio moderato (72). In merito alle differenze di genere, mentre il rischio di avere un evento CV è in termini assoluti maggiore negli uomini, quando paragonato alla popolazione non diabetica tale rischio è molto più elevato nelle donne (73-78). Una metanalisi di 26 studi sulle differenze di genere nel DMT1 ha documentato che la mortalità per tutte le cause è più elevata del 40% nelle donne rispetto agli uomini, il rischio di ictus è maggiore del 37%, di malattia renale cronica del 44% e di evento CV fatale del 86%, mentre il rischio di un evento di coronaropatia è più che doppio rispetto ai maschi con DMT1 (79). Il maggior impatto del DMT2 sul rischio CV nelle donne è stato dimostrato da studi internazionali, come nello studio INTERHEART, uno studio caso-controllo internazionale che ha coinvolto 15.152 casi e 14.820 controlli da 52 pa-

esi<sup>73</sup>. Le meta-analisi e gli studi prospettici internazionali che hanno indagato le differenze di genere nel DMT2 hanno infatti dimostrato come l'RR per CHD sia del 44%, quello per ictus del 27% e quello per morte CV del 43% più alto nelle donne rispetto agli uomini (74-78), sebbene tali evidenze non siano state confermate da altri studi (80-81). In Italia le differenze di genere nella incidenza e nei predittori di CHD sono state indagate nello studio DAI (Diabetes and Informatics Study Group, Associazione Medici Diabetologi, Istituto Superiore di Sanità) su 11.644 pazienti con DMT2, senza documentata CHD al baseline (6.032 donne e 5.612 uomini), seguiti per un periodo di 4 anni.

Gli eventi CHD maggiori erano più frequenti negli uomini che nelle donne con DMT2, ma il gradiente donne-uomini era del 50% maggiore nelle donne rispetto alla popolazione generale, confermando il più forte impatto del diabete sul rischio CV nel genere femminile (82). Uno studio di registro su dati dalla Biobank nel Regno Unito con oltre 500.000 partecipanti ha dimostrato come il rischio di infarto miocardico fosse maggiore nelle donne con DMT2 rispetto agli uomini (83). In merito alla condizione di "prediabete", uno studio recente che ha coinvolto una ampia coorte di adulti con normale tolleranza glucidica, prediabete e DMT2, ha valutato le potenziali differenze di genere nella prevalenza e nella incidenza di eventi CVD maggiori. Tanto le donne con DMT2 quanto quelle con prediabete presentavano un peggior profilo dei fattori di rischio CV, ma solo le donne con DMT2 noto avevano un maggior rischio relativo di eventi CV rispetto agli uomini (84). I fattori socioculturali legati al genere rappresentano un determinante negativo per lo stato di salute anche nel diabete, dal momento che il diabete è fortemente associato allo svantaggio socioeconomico. Inoltre, lo svantaggio socioeconomico del diabete è fortemente legato all'obesità: nella fascia di età 45-64 anni la percentuale di persone obese che soffrono di diabete è del 28.9% per gli uomini e del 32.8% per le donne (85).

## Conclusioni

La salute cardiovascolare delle donne è spesso trascurata, con rischi spesso sottovalutati, diagnosi ritardata e trattamento non ottimale. Per tale ragione è necessaria un'azione urgente per affrontare le principali lacune nell'identificazione e nella gestione delle malattie cardiovascolari nelle donne. I medici e le donne hanno necessità di essere formati ed informati sui fattori di rischio cardiovascolari specifici per le donne durante il corso della vita, compresi i disturbi legati alla gravidanza che influenzano il rischio o la menopausa precoce, oltre a riconoscere che alcuni fattori di rischio possono essere più diffusi o avere un impatto maggiore nelle donne rispetto agli uomini. L'impatto di diversi fattori di rischio legati allo stile di vita è maggiore nelle donne che negli uomini: con la transizione alla menopausa i cambiamenti sfavorevoli nel peso, nei lipidi, nella pressione sanguigna e nel metabolismo glucidico, evidenziano una potenziale accelerazione del rischio cardiovascolare. La malattia cardiovascolare aterosclerotica è la principale causa di morbilità e mortalità nel diabete mellito e tale rischio risulta essere modulato dal genere. Mentre il rischio di avere un evento cardiovascolare in termini assoluti è maggiore negli uomini, quando paragonato alla popolazione non diabetica tale rischio, nel diabete, è molto più elevato nelle donne, confermando il più forte impatto del diabete sul rischio cardiovascolare nel genere femminile.

I fattori di rischio specifici per le donne, come i disturbi associati alla gravidanza, devono essere presi in considerazione per promuovere una valutazione precoce dei fattori di rischio cardiovascolari. Le disuguaglianze nella gestione del colesterolo alto sono un problema particolarmente significativo per le donne con ipercolesterolemia familiare, che ben esemplifica il problema del sotto-trattamento del colesterolo alto nelle donne.

Se la diagnosi mancata o ritardata e il trat-



tamento insufficiente della malattia cardiovascolare aterosclerotica sono fattori chiave, con l'evidenza che le donne hanno meno probabilità degli uomini di ricevere le terapie preventive raccomandate dalle linee guida ed i fattori socioculturali legati al genere influenzano la salute cardiovascolare nelle donne, in accordo con il recente Position Statement

dell'European Atherosclerosis Society (EAS) è indispensabile porre in atto una "call to action" per migliorare le strategie di prevenzione della malattia cardiovascolare aterosclerotica nelle donne, con particolare attenzione alle differenze di genere, nella relazione tra diabete, dislipidemie e malattia cardiovascolare aterosclerotica.

#### RIASSUNTO

La malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) è la principale causa di morte nelle donne e negli uomini e la sua incidenza continua ad aumentare con l'intensificarsi della dimensione epidemiologica di obesità, diabete, dislipidemie e malattie cardiometaboliche<sup>1-3</sup>. Tra gli adulti <65 anni, gli uomini presentano tassi assoluti di eventi ASCVD più elevati rispetto alle donne, ma in Europa e negli Stati Uniti, l'aumento relativo più rapido della mortalità per ASCVD si registra nelle donne di mezza età (45-64 anni)<sup>1,2</sup>. La diagnosi mancata o ritardata e il trattamento insufficiente dell'ASCVD sono fattori chiave<sup>4,5</sup> con l'evidenza che le donne hanno meno probabilità degli uomini di ricevere le terapie preventive raccomandate dalle linee guida<sup>6,8</sup>. In accordo con il recente Position Statement dell'European Atherosclerosis Society (EAS)<sup>9</sup>, è indispensabile porre in atto una "call to action" per migliorare le strategie di prevenzione dell'ASCVD nelle donne, con particolare attenzione alle differenze di genere, nella relazione tra diabete, dislipidemie ed ASCVD.

**Parole chiave:** *Differenze di genere, Fattori di rischio cardiovascolare, Malattia cardiovascolare aterosclerotica, Diabete, Dislipidemia*

#### Bibliografia

1. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J.* 2022; 43: 716-799. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab892>.
2. Tsao CW, Aday AW, Almarzoq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart disease and stroke statistics-2022 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2022; 145: e153-e639. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001052>.
3. Curtin SC. Trends in cancer and heart disease death rates among adults aged 45-64: United States, 1999-2017. *Natl Vital Stat Rep.* 2019; 68: 1-9.
4. Bairey Merz CN, Andersen H, Sprague E, Burns A, Keida M, Walsh MN, et al. Knowledge, attitudes, and beliefs regarding cardiovascular disease in women: the Women's Heart Alliance. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 123-132. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.024>.
5. Cushman M, Shay CM, Howard VJ, Jimenez MC, Lewey J, McSweeney JC, et al. Ten-year differences in women's awareness related to coronary heart disease: results of the 2019 American Heart Association national survey: a special report from the American Heart Association. *Circulation.* 2021; 143: e239-e248.
6. Peters SAE, Colantonio LD, Zhao H, Bittner V, Dai Y, Farkouh ME, et al. Sex differences in high-intensity statin use following myocardial infarction in the United States. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71: 1729-1737.
7. Udell JA, Fonarow GC, Maddox TM, Cannon CP, Frank Peacock W, Laskey WK, et al. Sustained sex-based treatment differences in acute coronary syndrome care: insights from the American Heart Association Get With The Guidelines Coronary Artery Disease Registry. *Clin Cardiol.* 2018; 41: 758-768.
8. Benson RA, Okoth K, Keerthy D, Gokhale K, Adderley NJ, Nirantharakumar K, et al. Analysis of the relationship between sex and prescriptions for guideline-recommended therapy in peripheral arterial disease, in relation to 1-year all-cause mortality: a primary care cohort study. *BMJ Open.* 2022; 12: e055952.
9. Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu LS, Badimon L, Dumanski SM, Gulati M, Hess CN, Holven KB, Kavousi M, Kayıkçioğlu M, Lutgens E, Michos ED, Prescott E, Stock JK, Tybjaerg-Hansen A, Wermer MJH and Benn M. Women, lipids, and atherosclerotic cardiovascular disease: a call to action from the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal.* 2023; 44: 4157-4173.
10. Benson RA, Okoth K, Keerthy D, Gokhale K, Adderley NJ, Nirantharakumar K, et al. Analysis of the rela-

- tionship between sex and prescriptions for guideline-recommended therapy in peripheral arterial disease, in relation to 1-year all-cause.
11. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet*. 2021; 398: 1713-1725. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01122-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01122-3).
  12. Johansen AK, Bogsrud MP, Christensen JJ, Rundblad A, Narverud I, Ulven S, et al. Young women with familial hypercholesterolemia have higher LDL-cholesterol burden than men: novel data using repeated measurements during 12-years follow-up. *Atheroscler Plus*. 2023; 51: 28-34. <https://doi.org/10.1016/j.athplu.2023.01.001>.
  13. Graham DF, Raal FJ. Management of familial hypercholesterolemia in pregnancy. *Curr Opin Lipidol*. 2021; 32: 370-7. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000790>.
  14. Dathan-Stumpf A, Vogel M, Jank A, Thiery J, Kiess W, Stepan H. Reference intervals of serum lipids in the second and third trimesters of pregnancy in a Caucasian cohort: the LIFE Child study. *Arch Gynecol Obstet*. 2019; 300: 1531-1539. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05342-2>.
  15. Fairweather D, Rose NR. Women and autoimmune diseases. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10: 2005-2011. <https://doi.org/10.3201/eid1011.040367>.
  16. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021; 42: 3227-3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
  17. Maas A, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021; 42: 967-984. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1044>.
  18. Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, Hoek A, collaborators of the Dutch Multidisciplinary Guideline Development Group on Cardiovascular Risk Management after Reproductive Disorders. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23: 178-186. <https://doi.org/10.1177/204748731455600>.
  19. Wekker V, van Dammen L, Koning A, Heida KY, Painter RC, Limpens J, et al. Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020; 26: 942-960. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa029>.
  20. Shifren JL, Gass ML. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause*. 2014; 21: 1038-62. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000319>.
  21. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937-952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9).
  22. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report 2020 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf> (accessed 4 May 2023).
  23. Angoulvant D, Ducluzeau PH, Renoult-Pierre P, Fauchier G, Herbert J, Semaan C, et al. Impact of gender on relative rates of cardiovascular events in patients with diabetes. *Diabetes Metab*. 2021; 47: 101226. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2021.101226>.
  24. Ohkuma T, Komorita Y, Peters SAE, Woodward M. Diabetes as a risk factor for heart failure in women and men: a systematic review and meta-analysis of 47 cohorts including 12 million individuals. *Diabetologia*. 2019; 62: 1550-1560. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4926-x>.
  25. Prospective Studies Collaboration and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6: 538-546. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30079-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30079-2).
  26. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia*. 2014; 57: 1542-1551. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3260-6>.
  27. Broni EK, Ndumele CE, Echouffo-Tcheugui JB, Kalyani RR, Bennett WL, Michos ED. The diabetes-cardiovascular connection in women: understanding the known risks, outcomes, and implications for care. *Curr Diab Rep*. 2022; 22: 11-25. <https://doi.org/10.1007/s11892-021-01444-x>.
  28. Logue J, Walker JJ, Colhoun HM, Leese GP, Lindsay RS, McKnight JA, et al. Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women? *Diabetologia*. 2011; 54: 3003-3006. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2313-3>.
  29. Wannamethee SG, Papacosta O, Lawlor DA, Whincup PH, Lowe GD, Ebrahim S, et al. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women's Heart Health Study. *Diabetologia*. 2012; 55: 80-87. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2284-4>

30. Walli-Attaei M, Joseph P, Rosengren A, Chow CK, Rangarajan S, Lear SA, et al. Variations between women and men in risk factors, treatments, cardiovascular disease incidence, and death in 27 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020; 396: 97-109. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30543-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30543-2).
31. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009; 373: 1083-1096. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60318-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60318-4).
32. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58: 496-517. <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-1253>.
33. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, Everson-Rose SA, Sowers MF, Sternfeld B, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 2366-2373. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.009>.
34. Lau ES, Michos ED. Blood pressure trajectories through the menopause transition: different paths, same journey. *Circ Res*. 2022; 130: 323-325. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.320664>.
35. Samargandy S, Matthews KA, Brooks MM, Barinas-Mitchell E, Magnani JW, Thurston RC, et al. Trajectories of blood pressure in midlife women: does menopause matter? *Circ Res*. 2022; 130: 312-322. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319424>.
36. Khoudary SRE, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 142: e506-e532. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000912>.
37. Clayton GL, Soares AG, Kilpi F, Fraser A, Welsh P, Sattar N, et al. Cardiovascular health in the menopause transition: a longitudinal study of up to 3892 women with up to four repeated measures of risk factors. *BMC Med*. 2022; 20: 299. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02454-6>.
38. El Khoudary SR, Wildman RP, Matthews K, Thurston RC, Bromberger JT, Sutton-Tyrrell K. Progression rates of carotid intima-media thickness and adventitial diameter during the menopausal transition. *Menopause*. 2013; 20: 8-14. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182611787>.
39. Matthews KA, Chen X, Barinas-Mitchell E, Brooks MM, Derby CA, Harlow S, et al. Age at menopause in relationship to lipid changes and subclinical carotid disease across 20 years: study of women's health across the nation. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10: e021362. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021362>.
40. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Finneran P, Klarin D, Bhatt DL, et al. Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease. *JAMA*. 2019; 322: 2411-2421. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.19191>.
41. Honigberg MC, Zekavat SM, Niroula A, Griffin GK, Bick AG, Pirruccello JP, et al. Premature menopause, clonal hematopoiesis, and coronary artery disease in postmenopausal women. *Circulation*. 2021; 143: 410-423. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051775>.
42. Cupido AJ, Asselbergs FW, Schmidt AF, Hovingh GK. Low-density lipoprotein cholesterol attributable cardiovascular disease risk is sex specific. *J Am Heart Assoc*. 2022; 11: e024248. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024248>.
43. WHO CVD Risk Chart Working Group. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Glob Health*. 2019; 7: e1332-45. doi:10.1016/S2214-109X(19)30318-3.
44. Benn M, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R, Tybjaerg-Hansen A. Low LDL cholesterol, PCSK9 and HMGCR genetic variation, and risk of Alzheimer's disease and Parkinson's disease: Mendelian randomisation study. *BMJ*. 2017; 357: j1648. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1648>.
45. Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Low LDL cholesterol by PCSK9 variation reduces cardiovascular mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73: 3102-3114. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.517>.
46. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, Bairey Merz CN, Chieffo A, Figtree GA, et al. The Lancet women and cardiovascular disease commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021; 397: 2385-2438. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00684-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00684-X).
47. Elder P, Sharma G, Gulati M, Michos ED. Identification of female-specific risk enhancers throughout the lifespan of women to improve cardiovascular disease prevention. *Am J Prev Cardiol*. 2020; 2: 100028. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2020.100028>.
48. Agarwala A, Michos ED, Samad Z, Ballantyne CM, Virani SS. The use of sex-specific factors in the assessment of women's cardiovascular risk. *Circulation*. 2020; 141: 592-599. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043429>.
49. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical



- practice guidelines. *Circulation*. 2019; 140: e596-e646. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>.
50. Ahmed SB, Dumanski SM. Do sex and gender matter in kidney and cardiovascular disease? *Am J Kidney Dis*. 2021; 78: 177-179. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2021.05.002>.
  51. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003; 349: 2407-2415. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035611>.
  52. Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK, Sokka T, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 3045-3053. <https://doi.org/10.1002/art.21288>.
  53. del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 2737-2745. < 2737::AID-ART460>3.0.CO;2#. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200112\)44:12<2737::AID-ART460>3.0.CO;2#](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200112)44:12<2737::AID-ART460>3.0.CO;2#).
  54. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etmnan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008; 59: 1690-1697. <https://doi.org/10.1002/art.24092>.
  55. Avina-Zubieta JA, To F, Vostretsova K, De Vera M, Sayre EC, Esdaile JM. Risk of myocardial infarction and stroke in newly diagnosed systemic lupus erythematosus: a general population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017; 69: 849-856. <https://doi.org/10.1002/acr.23018>.
  56. Hansildaar R, Vedder D, Baniaamam M, Tausche AK, Gerritsen M, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout. *Lancet Rheumatol*. 2021; 3: e58-e70. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30221-6](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30221-6).
  57. Giannelou M, Mavragani CP. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: a comprehensive update. *J Autoimmun*. 2017; 82: 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.05.008>.
  58. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR Recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 17-28. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209775>.
  59. Conrad N, Verbeke G, Molenberghs G, Goetschalckx L, Callender T, Cambridge G, et al. Autoimmune diseases and cardiovascular risk: a population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardiovascular diseases in 22 million individuals in the UK. *Lancet*. 2022; 400: 733-743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01349-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01349-6).
  60. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/ EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
  61. Simony SB, Mortensen MB, Langsted A, Afzal S, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Sex differences of lipoprotein (a) levels and associated risk of morbidity and mortality by age: The Copenhagen General Population Study. *Atherosclerosis*. 2022; 355: 76-82.
  62. Nanna MG, Wang TY, Xiang Q, Goldberg AC, Robinson JG, Roger VL, et al. Sex differences in the use of statins in community practice. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019; 12: e005562.
  63. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015; 385: 1397-1405.
  64. Johansen AK, Bogsrud MP, Christensen JJ, Rundblad A, Narverud I, Ulven S, et al. Young women with familial hypercholesterolemia have higher LDL-cholesterol burden than men: Novel data using repeated measurements during 12-years follow-up. *Atheroscler Plus*. 2023; 51: 28-34.
  65. Pelletier R, Khan NA, Cox J, Daskalopoulou SS, Eisenberg MJ, Bacon SL, et al. Sex versus gender-related characteristics: which predicts outcome after acute coronary syndrome in the young? *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 127-135. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.067>.
  66. Colella TJF, Hardy M, Hart D, Price JAD, Sarfi H, Mullen KA, et al. The Canadian Women's Heart Health Alliance atlas on the epidemiology, diagnosis, and management of cardiovascular disease in women-chapter 3: patient perspectives. *CJC Open*. 2021; 3: 229-235. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.11.020>.
  67. Connelly PJ, Azizi Z, Alipour P, Delles C, Pilote L, Raparelli V. The importance of gender to understand sex differences in cardiovascular disease. *Can J Cardiol*. 2021; 37: 699-710. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.005>.
  68. Fabreau GE, Leung AA, Southern DA, Knudtson ML, McWilliams JM, Ayanian JZ, et al. Sex, socioeconomic status, access to cardiac catheterization, and outcomes for acute coronary syndromes in the context of universal healthcare coverage. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014; 7: 540-549. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001021>.
  69. Backholer K, Peters SAE, Bots SH, Peeters A, Huxley RR, Woodward M. Sex differences in the relationship between socioeconomic status and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Epide-*

- miol Community Health. 2017; 71: 550-557. <https://doi.org/10.1136/jech-2016-207890>.
70. Norris CM, Yip CYY, Nerenberg KA, Clavel MA, Pacheco C, Foulds HJA, et al. State of the science in women's cardiovascular disease: a Canadian perspective on the influence of sex and gender. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9: e015634. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015634>.
  71. Pintaudi B, Corrao S, Di Bartolo P, Frison V, Gallo M, Manicardi V, Mannino D, Nicolucci A, Piscitelli G, Rossi MC, Scatena A. Profili assistenziali nei pazienti con DM1 e DM2 in relazione alla stratificazione del rischio cardiovascolare. Monografia Annali AMD 2020. [https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2021/01/Monografia\\_25\\_1\\_2021-prot.pdf](https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2021/01/Monografia_25_1_2021-prot.pdf).
  72. Huxley RR, Peters SA, Mishra GD, Woodward M. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3: 198-206. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70248-7 PMID: 25660575.
  73. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004; 364: 937-952.
  74. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3: 105-113.
  75. Bragg F, Holmes MV, Iona A, et al., China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Association between diabetes and cause-specific mortality in rural and urban areas of China. *JAMA.* 2017; 317: 280-289.
  76. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet.* 2014; 383: 1973-1980.
  77. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia.* 2014; 57: 1542-1551.
  78. Prospective Studies Collaboration and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6: 538-546.
  79. Huxley RR, Peters SA, Mishra GD, Woodward M. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3: 198-206. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70248-7 PMID: 25660575.
  80. Woodward M, Zhang X, Barzi F, et al., Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. The effects of diabetes on the risks of major cardiovascular diseases and death in the Asia-Pacific region. *Diabetes Care.* 2003; 26: 360-366.
  81. Alegre-Díaz J, Herrington W, López-Cervantes M, et al. Diabetes and cause-specific mortality in Mexico City. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1961-1971.
  82. Avogaro A, Giorda C, Maggini M, et al. Diabetes and Informatics Study Group, Association of Clinical Diabetologists, Istituto Superiore di Sanità. Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: impact of microvascular complications, treatment, and geographic location. *Diabetes Care.* 2007; 30: 1241-1247.
  83. De Jong M, Woodward M, Peters SAE. Diabetes, Glycated Hemoglobin, and the Risk of Myocardial Infarction in Women and Men: A Prospective Cohort Study of the UK Biobank. *Diabetes Care.* 2020; 43(9): 2050-2059. doi.org/10.2337/dc19-2363.
  84. Succurro E, Fiorentino TV, Miceli S, Perticone M, Sciacqua A, Andreozzi F, Sesti G. Relative Risk of Cardiovascular Disease Is Higher in Women With Type 2 Diabetes, but Not in Those With Prediabetes, as Compared With Men. *Diabetes Care.* 2020; 43(12): 3070-3078. doi: 10.2337/dc20-1401.
  85. Russo G, Manicardi V, Rossi MC, Orsi E, Solini A. Differenze di genere nel diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2: i dati italiani. *Il Diabete On line. RassegnaVol.* 33, N. 3 2021.