Management della prevenzione delle recidive cardiovascolari nella pratica clinica: spazio donna

Maria Grazia Modena

Istituto di Cardiologia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

(G Ital Cardiol 2006; 7 (Suppl 2-12): 28S-30S)

© 2006 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Prof.ssa Maria Grazia
Modena

*Cattedra di Cardiologia
Policlinico Universitario
Via del Pozzo, 71
41100 Modena
E-mail:
modena.mariagrazia@
unimo.it*

Le linee guida nazionali e internazionali per la prevenzione delle recidive cardiovascolari non presentano generalmente differenze di rilievo tra le raccomandazioni relative al trattamento degli uomini e quelle destinate al trattamento delle donne. Anche i rari esempi di linee guida terapeutiche orientate specificamente alla prevenzione nella donna non contengono, in sostanza, grandi elementi di distinzione rispetto ai documenti omologhi elaborati per il sesso maschile. Tuttavia, chiunque abbia esperienza di pratica clinica quotidiana sa bene che nella donna, forse più che nell'uomo, è frequente il riscontro di diverse comorbidità il cui esordio coincide approssimativamente con il periodo in cui aumenta l'incidenza dell'infarto miocardico. Durante e dopo la menopausa, infatti, si può assistere alla comparsa di un pattern di patologie concomitanti la cui caratteristica comune è quella di essere tutte fortemente contrassegnate da una componente infiammatoria. Queste patologie comprendono, oltre alle malattie cardiovascolari come l'arteriopatia coronarica e l'ipertensione, anche l'osteoporosi, la tiroidite, una serie di malattie autoimmuni la cui incidenza è più elevata nel sesso femminile (come il lupus eritematoso sistemico), l'insulino-resistenza e numerosi disturbi neurodegenerativi, il più conosciuto dei quali è la malattia di Alzheimer. Poiché dal punto di vista ormonale la fase postmenopausale è caratterizzata fondamentalmente dal deficit di estrogeni, è interessante rilevare che questi disordini così diversificati possano essere in qualche modo ricondotti – attraverso un meccanismo causale o una mera associazione temporale – alla carenza di un'unica classe di ormoni, che evidentemente è in stretto rapporto con le vie metaboliche che mediano le reazioni

infiammatorie. Inoltre, tra le possibili patologie che si riscontrano più frequentemente dopo la menopausa vi sono anche le malattie neoplastiche, alle quali si associano le problematiche legate all'aumento di incidenza delle trombosi coronariche (presenti nel 10% dei pazienti oncologici) e al ruolo dell'endotelio vascolare nel processo di metastatizzazione.

Gli effetti favorevoli delle statine per la prevenzione delle recidive cardiovascolari sono stati ampiamente dimostrati anche nella popolazione femminile. Inoltre, in alcune delle malattie che insorgono tipicamente in fase postmenopausale, le statine svolgono un ruolo – accertato o fortemente plausibile – che a seconda dei casi può essere ascritto alla loro azione ipocolesterolemizzante o ad alcuni dei loro effetti pleiotropici. Per esempio, il diabete di tipo 2 è un fattore di rischio indipendente e altamente significativo per l'insorgenza di eventi vascolari maggiori; nei pazienti diabetici, le statine esercitano un'azione protettiva ben documentata nei confronti di tali eventi, indipendentemente dalla presenza o meno di altri fattori di rischio cardiovascolare. Nelle neoplasie maligne che metastatizzano prevalentemente per via ematica, come il carcinoma del colon, l'effetto stabilizzante e riequilibrante esercitato dalle statine sulla funzione endoteliale potrebbe contribuire a ostacolare la diffusione a distanza delle cellule tumorali. Sembra logico chiedersi, dunque, se nell'ambito delle comorbidità postmenopausali vi sia la possibilità che le statine svolgano un'azione più ampia e più profonda rispetto a quella attualmente conosciuta. E in secondo luogo, a livello più generale, è lecito domandarsi se trattando il complesso delle patologie concomitanti caratteristiche della

donna in fase climaterica – le quali riconoscono verosimilmente, almeno in parte, una base comune rappresentata dalla componente flogistica e/o dalla carenza estrogenica – sia ipotizzabile ottenere un effetto favorevole consistente anche sulle recidive degli eventi cardiovascolari. Il poter incidere sia sulle comorbidità sia sulle recidive cardiovascolari, infatti, avrebbe una ricaduta estremamente significativa sui costi sanitari e sull'impatto sociale delle malattie postmenopausali. Per analizzare le possibili basi razionali di un approccio di questo genere e identificare i potenziali aspetti ancora da chiarire, è bene esaminare brevemente le principali patologie che coinvolgono l'asse endocrino-metabolico nella donna in postmenopausa, con particolare riferimento all'osteoporosi e ai disordini tiroidei.

Lo studio NHANES III, eseguito recentemente, ha rivelato che la presenza di una bassa densità minerale ossea si associa a un aumento di incidenza della cardiopatia ischemica e dell'ictus cerebrale e che questa correlazione si osserva soltanto nel sesso femminile¹. La velocità dell'onda sistolica aumenta soprattutto nelle donne in postmenopausa affette da osteopenia grave, indipendentemente da altri fattori di rischio. Tale incremento è legato alla rigidità delle arterie di grosso calibro e determina un innalzamento dei valori pressori sistolici. Osteoporosi e aterosclerosi condividono numerosi fattori di rischio, tra i quali la sedentarietà, l'ipercolesterolemia e l'ipertensione². Inoltre, è noto da tempo che l'osteopenia e le calcificazioni arteriose o l'aterosclerosi sono reciprocamente correlate, e negli anni più recenti si sta cercando di comprendere quale di queste condizioni rappresenti la causa e quale l'effetto. L'osteoporosi insorge nella stessa fascia di età in cui compaiono le malattie cardiovascolari, ma contrariamente a queste ultime risponde in maniera soddisfacente agli estrogeni esogeni; in base ai dati degli studi di prevenzione secondaria con terapia ormonale, infatti, l'incidenza degli eventi cardiovascolari non sembra ridursi in seguito al trattamento estrogenico. Vi sono invece evidenze di una correlazione tra la gravità dell'osteoporosi e gli eventi stessi, come è stato rivelato dallo studio MORE³, nel quale il trattamento con raloxifene è risultato associato a una riduzione interessante sia del carcinoma della mammella sia degli episodi cardiovascolari. Inoltre, un altro studio recente ha dimostrato l'esistenza di un rapporto tra la bassa densità minerale ossea e l'elevata frequenza delle calcificazioni coronariche e aortiche⁴. Osservazioni risalenti a circa 35 anni fa avevano messo in evidenza una similitudine morfologica tra le placche aterosclerotiche calcifiche presenti nell'aorta e il tessuto osseo normale della colonna lombare, mentre negli anni '90 la biologia molecolare ha svelato che la calcificazione della placca è un fenomeno biologico e molecolare attivo che presenta notevoli analogie con il processo di formazione dell'osso.

Gli estrogeni endogeni aumentano l'assorbimento del calcio a livello del tratto gastrointestinale e ne riducono l'escrezione a livello renale. Questi ormoni con-

trastano l'azione degli osteoclasti inibendo le citochine proinfiammatorie e, all'interno della parete vascolare, riducono la proliferazione delle cellule muscolari lisce potenzialmente in grado di differenziarsi in elementi osteoblasto-simili e di produrre le proteine della matrice ateromatosa, come osteocalcina, osteonectina e osteopontina. Tali reperti depongono a favore di possibili correlazioni tra osteopenia, osteoporosi e aterosclerosi, lasciando inoltre intravedere una connessione tra estrogeni, ambiente osseo e cellule muscolari lisce che potrebbe rappresentare un terreno propizio per l'estrinsecazione degli effetti pleiotropici delle statine. In aggiunta, le proteine ad alta densità sono in grado di modulare l'attività osteogenica dei leiomiociti e proteggere l'albero vascolare dalle calcificazioni parietali. È possibile, dunque, che il legame tra calcificazioni vascolari e osteoporosi sia costituito dall'aumento del riassorbimento osseo che si verifica dopo la menopausa in seguito alla perdita dell'effetto inibitorio degli estrogeni sull'attività degli osteoclasti. In queste circostanze verrebbe a mancare anche lo stimolo estrogenico alla sintesi ossea normale da parte degli osteoblasti e si stabilirebbe uno squilibrio complessivo che incrementa la disponibilità di calcio e fosforo nel circolo ematico, favorendo così la tendenza all'accrescimento dei nuclei minerali presenti nella parete arteriosa.

Per quanto riguarda il versante tiroideo, è noto che l'ipotiroidismo subclinico è legato in termini eziopatogenetici alle tiroiditi autoimmuni, patologie tipiche della donna la cui frequenza è verosimilmente molto sottostimata. La prevalenza dell'ipotiroidismo è difficilmente quantificabile; alcuni studi epidemiologici suggeriscono che la malattia sia presente in circa il 4% della popolazione generale, ma che nelle donne di età > 50 anni la prevalenza raggiunga il 10-15%. Nei soggetti ipotiroidei è stato riscontrato un aumento dei livelli plasmatici di osteoprotegerina, una proteina correlata agli eventi cardiovascolari le cui concentrazioni si riducono in seguito al trattamento con tiroxina. Dal punto di vista biologico, diversi elementi indicano che l'ipotiroidismo possa associarsi alla cardiopatia ischemica. Per esempio, in presenza di concentrazioni di ormone tireostimolante > 10 mUI/l si sviluppa una dislipidemia; inoltre, in questi pazienti è presente una disfunzione ventricolare diastolica ed è stato osservato un aumento dello spessore medio-intimale carotideo, tutte alterazioni che regrediscono dopo l'istituzione della terapia eutiroidea. Altre caratteristiche che incrementano il rischio di eventi cardiovascolari nell'ipotiroidismo sono la disfunzione endoteliale, l'aumento delle concentrazioni di proteina C reattiva, l'insulino-resistenza e lo squilibrio dell'assetto coagulativo⁵. Nelle donne ipotiroidee è frequente il riscontro di ansia, depressione, apatia, abulia e profonde modificazioni del tono dell'umore; per questo motivo le pazienti vengono trattate spesso con farmaci antidepressivi o ricorrono spontaneamente a un uso eccessivo di ansiolitici, sostanze che talvolta esercitano effetti sfa-

vorevoli sul sistema cardiocircolatorio. È evidente, dunque, che l'insieme di tutte queste alterazioni rende i pazienti ipotiroidei – e più specificamente le donne – particolarmente vulnerabili in termini di rischio cardiovascolare, aprendo un contesto terapeutico e preventivo ben più articolato rispetto al solo trattamento sostitutivo con ormoni tiroidei.

Bibliografia

1. Magnus JH, Broussard DL. Relationship between bone mineral density and myocardial infarction in US adults. *Osteoporos Int* 2005; 16: 2053-62.
2. Hirose K, Tomiyama H, Okazaki R, et al. Increased pulse wave velocity associated with reduced calcaneal quantitative osteo-sono index: possible relationship between atherosclerosis and osteopenia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2573-8.
3. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al, for the MORE Investigators (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 847-57.
4. Bakhireva LN, Barrett-Connor FL, Laughlin GA, Kritzer-Silverstein D. Differences in association of bone mineral density with coronary artery calcification in men and women: the Rancho Bernardo Study. *Menopause* 2005; 12: 691-8.
5. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2467-72.