- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:14:38

Fattori di rischio cardiovascolare e prevenzione nel sesso femminile: somiglianze e differenze

Mariagrazia Sclavo

Unità Operativa di Cardiologia, USL Regione Valle d'Aosta, Ospedale Mauriziano, IRCC, Torino

Key words:
Coronary heart disease; Prevention; Risk factors; Women.

Epidemiological evidence shows that among women, the incidence of all, including less severe, coronary events is still increasing. However, owing both to diminished lethality as well as the reduction in the rate of acute myocardial infarction, mortality has globally decreased. The strong association observed between mortality and major cardiovascular risk factors as well as between their temporal changes and the occurrence of coronary disease makes the undertaking of multifactorial prevention strategies, including the formulation of risk charts for asymptomatic women and men, necessary.

The different "penetrance" of risk factors in women, together with their interaction with female hormones, plays an important role in the development of cardiovascular disease. The excess risk of cigarette smoking is 2-4 times higher in women than in men and the correlation with the number of cigarettes smoked daily is distinct. However, the risk starts to decrease immediately after stopping and after 3-5 years is similar to that of non-smokers. In women, the association between hypertension, coronary artery disease and early mortality is stronger than in men: there is no threshold below which the risk disappears. Diet and lifestyle strongly influence the development of hypertension. For this reason, the American Heart Association/American College of Cardiology guidelines recommend adherence to a set of dietary and lifestyle habits including body weight control and physical activity. In particular, diet may modify the "penetrance" of risk factors in women: hence excess intake of saturated fatty acids associated with decreased cereals, fruit and vegetables does not only alter the lipid profile but also increases the risk of coronary disease. An elevated total/HDL cholesterol ratio and the presence of lipoprotein(a) constitute significant risk factors for coronary events. On the other hand, high HDL cholesterol levels (> 45 mg/dl) are considered to be protective in women. However, data on the efficacy of strategies aimed at reducing blood LDL levels in hypercholesterolemic women are limited and controversial. Pharmacological therapy is recommended in women with primary familial hypercholesterolemia and during menopause when the patient presents with two or more risk factors. Besides, pharmacological therapy is also indicated for women with a history of coronary artery disease in whom benefits exceed those observed in male patients with a similar clinical picture.

In diabetic women, the risk of coronary mortality is increased 3 to 7-fold compared to the 2 to 3-fold increase observed in diabetic men. Diabetes definitely increases the effects of the other risk factors and modifies the protective effect by estrogens. However, to date, there is no evidence that keeping glucose levels within normal limits reduces the risk of coronary artery disease nor has a glycemic threshold capable of predicting mortality risk in diabetic women been established. For this reason, guidelines for such patients are aimed at keeping the other risk factors under strict control in order to significantly reduce their effect. Obesity results in a series of metabolic alterations that increase the risk of cardiovascular disease in both sexes. Although most, if not all, data confirm that obesity alone is not of predictive value, central obesity constitutes a risk factor for cardiovascular disease. A body mass index < 24.9 kg/m^2 and a waist circumference < 80 cm are recommended so as to decrease the likelihood of developing a menopausal insulin-resistance syndrome. It has been demonstrated that in men, a sedentary lifestyle is correlated with a higher cardiovascular and all-cause mortality; some recent observational studies suggest a 25-30% decrease in the mortality risk for women who perform physical exercise. Current guidelines recommend at least 30 min daily of dynamic moderately vigorous activity, including brisk walking.

Rather than to the reduction in the serum levels of endogenous estrogens, the increase in the incidence of disease and of mortality following menopause should be attributed to the age-related modifications in risk factors which result in an increased risk of coronary artery disease. In spite of the proved detrimental effect of estrogen deficiency on LDL- and HDL-cholesterol, on arterial smooth muscle cell proliferation and on insulin secretion and in spite of the data of numerous observational studies and of the HERS trial (all, however, with methodological limitations), clinical evidence does not justify widespread estrogen prescription, not even for purposes of secondary prevention. Besides, the dosages and the route of administration are still subject of debate. Whilst awaiting the results of randomized trials currently underway, the therapeutic strategies must be individualized and hormone therapy administered only following recommendations by both the cardiologist as well as the gynecologist in order to optimize treatment. Women with premature

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto l'8 maggio 2000; nuova stesura il 7 agosto 2000; accettato il 21 agosto 2000.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Mariagrazia Sclavo

Corso Dante, 62
10126 Torino

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:14:38

menopause, severe symptoms and osteoporosis and those who do not tolerate climacteric-related disease should be privileged. A correct lifestyle is of particular importance for postmenopausal women with hypercholesterolemia and two or more other risk factors and for women with primary hypercholesterolemia alone or with a family history of early-onset cardiovascular disease. Such patients should be started on hypocholesterolemic drugs; hormone therapy may be deferred following a second medical evaluation. On his part, the cardiologist must bear in mind that, in view of the ever-increasing knowledge about the differences between genders, for a preventive strategy to be efficacious, a multifactorial approach is necessary.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (2): 125-141)

Introduzione

L'aterosclerosi coronarica e le sue possibili manifestazioni cliniche sono comuni ad entrambi i sessi anche se il profilo di rischio, i tempi di presentazione e l'espressione clinica della malattia sono diversi. L'intervallo di vantaggio nella comparsa della cardiopatia ischemica (CI) nella donna è di circa 10 anni: tra i 35 e i 44 anni, infatti, questa patologia è almeno 5 volte maggiore nella popolazione maschile rispetto a quella femminile, in cui va invece crescendo progressivamente da dopo la menopausa, fino a raggiungere valori simili a quelli maschili in età avanzata[1,2]. Nell'età postmenopausale le caratteristiche fisiopatologiche e cliniche della malattia aterosclerotica sono in parte sovrapponibili a quelle maschili; tuttavia nel corso della vita le modificazioni fisiologiche ormonali ed i loro effetti in ambito metabolico e cardiocircolatorio sono molto ampi e contribuiscono a determinare le caratteristiche peculiari con cui si manifestano le vasculopatie nel sesso femminile.

Per assicurare i necessari progressi nella conoscenza della CI della donna, bisogna tener conto anche delle differenze fisiche nei due sessi, rappresentate generalmente da una superficie corporea ridotta nella donna a cui corrispondono cuore e coronarie di calibro più piccolo e presenza di tessuto della ghiandola mammaria, tali da rendere spesso ragione del più difficile approccio chirurgico alla rivascolarizzazione con l'evidenza della maggiore mortalità intraoperatoria[3,4]. È altresì importante conoscere e contrastare i numerosi fattori metabolici aterogenici che concorrono ad aumentare il rischio coronarico nel contesto di una particolare vita fisiologica che per alcune donne e in alcuni momenti, e con il concorso ormonale, genetico e multifattoriale, può essere causa di aumentato rischio cardiovascolare.

Aspetti epidemiologici

Nell'ottica epidemiologica, i recenti cambiamenti demografici stanno comportando importanti implicazioni di politica sanitaria, ineludibili per un futuro già alle porte. La struttura della piramide dell'età è cambiata dal 1969 al 1987 e questo trend, tuttora in atto[5], evidenzia l'allargamento dei settori superiori composti dai soggetti più anziani di cui il lato sinistro è rappresentato dai soggetti di sesso femminile. Nel breve arco di una generazione le persone di età > 65 anni sono passate dal 9.2 all'11.4% tra gli uomini e dal 12.3 al 16.0% tra le donne. Questo fenomeno è spiegato sia dalla riduzione consistente della natalità, sia dalla riduzione di mortalità per quasi tutte le cause di morte, soprattutto a partire dalla fine degli anni '70. Il risultato è che la nostra popolazione è già caratterizzata da un eccesso di anziani e, tra questi, da un eccesso di donne. La prevalenza di CI nelle età più avanzate, come si verifica specificatamente nel sesso femminile, potrebbe spiegare perché, quando le donne sono colpite da infarto miocardico, la loro probabilità di sopravvivenza è minore rispetto a quella degli uomini della stessa popolazione.

L'ampiezza di questo fenomeno non può non riportare l'attenzione sull'epidemiologia e sulla necessità di una corretta azione preventiva necessaria a ridurre l'impatto e il carico sociale che la CI comporta. Una discreta trascuratezza aveva caratterizzato negli ultimi 40 anni gli studi di prevenzione nel sesso femminile, dovuta alla più bassa incidenza del fenomeno e alla difficoltà di arruolare campioni di dimensioni tali da produrre numeratori di incidenza adeguati ad analizzare statistiche significative[6]. In realtà, i tassi di mortalità per malattie cardiovascolari risultano inferiori nelle donne rispetto a quelli riscontrati negli uomini della stessa fascia di età (Tab. I)[7], se si considerano invece tutte le età, i tassi per gli incidenti cerebrovascolari sono maggiori nelle donne rispetto agli uomini[8]. È vero, peraltro, che i tassi di mortalità per tutte le cause e in particolare per le malattie cardiovascolari e per le coronaropatie, dopo essere aumentati fino alla metà degli anni '70, hanno iniziato un declino tuttora in corso riducendosi del 30-40% negli uomini e del 40-50% nelle donne della fascia di età 35-64 anni[9]. La letalità a 28

Tabella I. Tassi ISTAT anno 1994 relativi alla mortalità nei maschi e femmine età 0-74 anni per malattie cardiovascolari (MCV), cardiopatia ischemica (CI) e accidenti cerebrovascolari (ACV).

	MCV	CI	ACV
Maschi	13.03	6.33	2.79
Femmine	7.0	2.24	2.11

Da Capocaccia et al.[7], modificata.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:14:38

giorni, evidenziata dai Registri MONICA per le aree Brianza e Friuli, dopo essere stata più elevata per le donne negli anni 1984-1987, nel periodo 1984-1994 si è invece ridotta in modo consistente in entrambe le aree, e soprattutto per il sesso femminile[9]. I trend di letalità per la maggior parte, insieme con il decremento evidenziato degli *attack rates* per l'infarto miocardico nel decennio 1984-1994 in entrambi i sessi, renderebbero ragione della netta diminuzione nelle donne della mortalità coronarica. Peraltro gli andamenti relativi alla malattia coronarica nel suo complesso si differenziano da quelli descritti per gli infarti. Infatti è stato dimostrato[7,9] che il tasso di eventi coronarici, sia di occorrenza che di incidenza, non è calato nella stessa maniera in cui è calato il tasso di mortalità e che anzi il tasso di eventi nelle donne, in specie per i primi eventi coronarici, è aumentato (Tab. II)[10]. Si può pertanto ritenere che nel periodo esaminato le forme più gravi della CI, in termini di mortalità e di evenienza per infarto miocardico acuto, si siano ridotte, ma che l'impatto complessivo della malattia, espresso dalle forme più lievi di angina pectoris ed infarto miocardico minore, sia rimasto stabile od aumentato: +16% di incidenza di infarto miocardico e +13.7% di incidenza di CI nelle donne dell'area friulana[9]. È verosimile che un più corretto e precoce riconoscimento diagnostico e una conseguente adeguata e tempestiva gestione terapeutica, insieme allo sviluppo dei criteri di prevenzione capaci di incidere sulla modificazione degli stili di vita, abbiano determinato un cambiamento nella presentazione della malattia coronarica e indotto una sua riduzione per due terzi dell'incidenza e per un terzo della letalità precoce, producendo di conseguenza una riduzione della mortalità complessiva[11,12].

Fattori di rischio coronarico ed interventi di prevenzione

Il Progetto WHO MONICA[13] ha monitorizzato dalla metà degli anni '80 alla metà degli anni '90 gli eventi coronarici e i cosiddetti fattori di rischio (FR) per la CI in 38 popolazioni di 21 paesi. Sono state valutate le variazioni quantitative dei FR per spiegare i trend degli eventi coronarici nelle popolazioni.

Gli studi longitudinali eseguiti anche nel nostro Paese[14] hanno così permesso di elaborare una serie di funzioni di rischio multivariate separando FR maggiori e minori e costruendo modelli probabilistici predittivi degli eventi a livello individuale e collettivo[15,16]. Dai dati più salienti che si possono ricavare emerge quanto segue: le funzioni di rischio elaborate sono state convalidate per gli uomini, non specificatamente per le donne; i coefficienti dei modelli logistici multipli che correlano colesterolemia, pressione arteriosa e fumo di sigaretta sono risultati simili sia nella popolazione maschile italiana che in quella degli Stati Uniti per gruppi di età corrispondente; l'associazione positiva evidenziata tra i descritti FR e la mortalità coronarica, e le loro rispettive modificazioni temporali, possono spiegare in gran parte le variazioni nella popolazione dei trend di incidenza della CI giustificando programmi di intervento preventivo multifattoriale (MRFIT)[15] in entrambi i sessi.

A questo proposito, è opportuno ricordare l'impatto che è esercitato anche nelle donne dalla così frequente associazione dei diversi FR cardiovascolare e la conseguente necessità di arrivare a definire, attraverso manuali e "carte del rischio", il rischio globale del soggetto allo scopo di individuare la più adeguata strategia preventiva, come indicato dalla Task Force delle Società Internazionali[17]. I risultati di un recente lavoro di Lowe et al.[18], che ha inteso ridefinire sia l'effetto dei maggiori FR nella popolazione femminile e in quella maschile, sia l'appropriatezza delle linee guida ad esse rivolte, hanno mostrato che i rischi relativi di mortalità coronarica associati a due o tre FR erano sovrapponibili nei due sessi. Inoltre l'associazione dei FR pone uomini e donne a rischio assoluto elevato con un eccesso di mortalità coronarica, cardiovascolare e totale. Il messaggio della V Conferenza sulla Prevenzione[19] è stato indirizzato all'identificazione dei soggetti ad alto rischio globale, candidati anche in prevenzione primaria a terapia medica aggressiva. A questo scopo è stata sottolineata la necessità di una strategia mirata che, muovendosi dalla diagnostica, si rivolge alla prognosi,

Tabella II. Trend di eventi standardizzati per età (35-64 anni) espressi come media (ES) di cambiamento negli anni 1984-1994 in Italia.

Popolazione	Mortalità MONICA per CI	Incidenza eventi non fatali	Incidenza eventi ischemici	Letalità a 28 giorni
Donne				
Brianza	-8.2 (2-2)	1.4 (1-6)	-3.5 (1-2)	-4.8 (1-2)
Friuli	-2.6 (1-2)	1.0 (1-9)	-0.8 (1-4)	-2.0 (1-0)
Uomini				
Brianza	-3.4 (0-5)	-1.5 (0-5)	-2.3 (0-2)	-0.8 (0-6)
Friuli	-2.9 (1-5)	0.8 (0-4)	-0.9 (0-7)	-2.0 (0-9)

CI = cardiopatia ischemica. Da Tunstall-Pedoe et al.[10], modificata.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:14:38

in vista di una stima del rischio globale assoluto e permette di identificare un individuo asintomatico, uomo o donna, all'interno di una delle tre categorie previste, bassa, intermedia e alta, di rischio sulla base della presenza di FR multipli e nell'ottica di un trattamento globale di essi.

Dagli studi clinici di epidemiologia cardiovascolare, benché carenti a causa dello scarso arruolamento femminile[6], e a partire da uno dei primi di essi dedicato esclusivamente ad un campione di 22 000 infermiere controllate con follow-up a 7 anni[20], molto è stato acquisito in termini di conoscenze sui rapporti tra FR e CI nella donna, specie per gli aspetti riguardanti le complesse interazioni tra ormoni femminili e sviluppo della patologia cardiovascolare[21]. Se è vero che i maggiori FR coronarico influenzano nello stesso modo entrambi i sessi[22], pur con peso di effetti differente, tuttavia alcuni di essi sono specifici e peculiari al sesso femminile.

Saranno analizzate la prevalenza e la consistenza dell'effetto dei FR, e la differenza della loro azione, nel sesso femminile, insieme alle attuali strategie preventive più adeguate.

Fumo di sigaretta. Il fumo è la causa principale prevenibile di morte per le donne: più del 50% di infarti miocardici erano associabili all'uso di tabacco nella casistica di Willett et al.[23] e la grandezza dell'eccesso di rischio, da 2 a 4 volte più elevato, è simile negli uomini e nelle donne[24], con una chiara relazione dose-risposta, perché anche le "piccole" fumatrici (da 1 a 4 sigarette al giorno) hanno un rischio più del doppio di sviluppare malattia coronarica rispetto alle donne che non fumano[25]. I trend di evoluzione dell'abitudine al fumo di sigaretta nella popolazione femminile non sono favorevoli perché, mentre per gli uomini si osserva una riduzione dal 46.6 al 31.5%, per le donne, nel confronto con i dati relativi al progetto RIFLE[26] raccolti nella prima metà degli anni '80, la prevalenza di donne fumatrici in Italia è continuata a salire[27] e nelle casistiche statunitensi è discesa meno rispetto a quella dei fumatori uomini[28]. I dati dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare Italiano[29] riportano prevalenze di donne fumatrici del 22.1%, maggiori rispetto a quelle (17.6%) ricavate dall'indagine ISTAT 1996 nelle persone > 14 anni, e ben più elevate rispetto agli obiettivi del Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 in cui è previsto che la prevalenza di fumatrici non dovrà superare il 10%[29]. Sebbene l'impegno per un tale risultato appare molto laborioso, considerando la relativa ridotta efficacia[30] dei metodi di disassuefazione, tuttavia bisogna ricordare che dopo la cessazione dal fumo il rischio di incorrere nella CI incomincia a declinare sia per gli uomini e soprattutto per le donne nell'arco di alcuni mesi e cade al livello di rischio fra non fumatori entro 3-5 anni dalla sospensione, indipendentemente dal numero delle sigarette già fumate, dal numero di anni dell'abitudine al fumo e dall'età al momento della sospensione[23,25,31]. Se gli aspetti demografici sfavorevoli non saranno presto modificati, il futuro sviluppo della CI nella donna sarà pesantemente condizionato e con esso le altre patologie correlate al fumo.

Ipertensione arteriosa. Il terzo studio National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)[32] del periodo 1988-1991 ha dimostrato che 50 milioni di americani adulti di entrambi i sessi erano ipertesi e lo era il 60% delle donne dopo i 60 anni. Il più vasto studio italiano relativo agli anni '80, il progetto RIFLE[26], dimostra una prevalenza di ipertensione arteriosa, cioè pressione arteriosa > 160/95 mmHg, pari a circa il 20% in entrambi i sessi, ma le fasce di età erano comprese tra 20 e 69 anni. Le donne ipertese nei dati dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare Italiano sono il 28%, di cui il 70% è sotto trattamento specifico, ma solo il 41% è trattato in modo adeguato[27,29]. La situazione delle donne è comunque migliore di quella degli uomini, sia per la percentuale di trattamento che di trattamento adeguato.

Lo studio Framingham[1] ha documentato una forte associazione tra ipertensione arteriosa e morte precoce nella donna; inoltre l'ipertensione si associava a coronaropatia in modo molto più forte che nell'uomo: essa rappresentava il FR indipendente più importante insieme all'età mentre negli uomini era al quarto posto per potenza statistica dopo età, ipercolesterolemia e fumo di sigaretta. Il Nurses' Health Study[20] ha mostrato un aumento del rischio coronarico nelle donne tra 30 e 65 anni di 3-5 volte. Dal follow-up dello studio Framingham[1] si ricava che le complicanze da ipertensione, in specie stroke, insufficienza renale, aterosclerosi polidistrettuale e insufficienza cardiaca, che era presente nel 55% delle donne ipertese, determinano una sopravvivenza significativamente inferiore rispetto alle donne normotese (68 vs 82%).

L'ipertrofia ventricolare sinistra elevava il rischio di insufficienza cardiaca di 17 volte nelle donne giovani ipertese e di 7 volte in quelle più anziane e rappresentava il FR indipendente anche nelle pazienti con ipertensione lieve. Tuttavia l'analisi dei dati mostrava una diminuzione dei valori pressori nei 40 anni di osservazione con un beneficio di riduzione del 31% della mortalità totale e del 60% della mortalità cardiovascolare[33]. Nello studio di metanalisi di MacMahon et al.[34], in cui erano prese in esame 14 611 donne, si osservava una correlazione lineare tra rischio di CI e aumento del quintile di ipertensione diastolica, in particolare un incremento di essa pari a 5, 7.5 e 10 mmHg si associava nelle donne a un aumento di rischio del 21, 29 e 37%, rispettivamente, anche dopo correzione dei dati per età, valori di colesterolemia e fumo. Non c'è un valore soglia al di sotto del quale il rischio scompare: ad ogni valore corrisponde un rischio che aumenta con l'aumentare del livello di pressione.

È stata dimostrata l'elevata influenza delle abitudini comportamentali e degli stili di vita sui valori pressori. Nello studio italiano INTERSALT[35], i valori più

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:14:38

elevati di sodiuria, di indice di massa corporea, di consumo di alcool e, per contro, minori di attività fisica, si accompagnavano a più alti livelli di pressione sistolica e diastolica. Il controllo di questi FR modificabili, attraverso l'intervento sulla dieta e l'assunzione di sodio ed alcool, il controllo del peso corporeo e l'incremento dell'attività fisica, può comportare un miglioramento dei valori pressori e della qualità di vita[36,37].

Non c'è univocità di dati sulle differenze legate al sesso nella risposta al trattamento antipertensivo. I benefici sono indiscussi nell'ipertensione arteriosa, primi fra tutti quelli ottenuti con la prevenzione del rischio di stroke[38]. L'effetto benefico nel trattamento della pressione arteriosa lievemente o moderatamente elevata non è invece chiaro. Una metanalisi di trial randomizzati alla terapia, in cui il 47% di 37 000 soggetti erano donne con follow-up a 3-6 anni, mostrava che una riduzione di 6 mmHg nella pressione diastolica riduceva la mortalità totale per vasculopatia del 21% e per CI fatale e non fatale del 14%[39]; da altri dati, invece, si osserverebbe che la terapia antipertensiva riduce dal 9 al 30% l'incidenza di tutti gli eventi cardiovascolari, ma solo eccezionalmente quella della CI[40]. E benché la pressione arteriosa debba essere mantenuta ridotta per molti anni per ottenere un decremento del 20-25% della CI[34], dalla letteratura e dalle terapie antipertensive presenti fino ai primi anni '90, si ricava che l'aumento della sopravvivenza è inferiore nelle donne rispetto agli uomini[39-41]. Particolare preoccupazione ha rivestito il problema dell'ipertensione sistolica isolata presente in oltre il 30% delle donne sopra i 65 anni[42]. Tuttavia, il trattamento antipertensivo indirizzato ha ottenuto nel Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)[43], dove le donne rappresentavano il 57% della popolazione, una riduzione del 36 e 25%, rispettivamente, di stroke e coronaropatia.

Dieta e colesterolo. La dieta, insieme alla sospensione del fumo e ad un'adeguata attività fisica, è fattore preminente di un corretto stile di vita: l'alimentazione infatti è certamente, tra i vari fattori ambientali, uno dei più importanti ed è universalmente riconosciuta come uno dei maggiori determinanti della malattia coronarica[44]. Nell'ambito del progetto di ricerca ATS-RF2 del CNR[45], lo studio delle Nove Comunità sui fattori di rischio per la malattia coronarica ha permesso di analizzare le correlazioni esistenti tra il consumo di alimenti ricchi di grassi saturi e colesterolo ed alcuni FR cardiovascolare come la pressione arteriosa, la glicemia e la concentrazione di lipidi plasmatici in un campione di 2549 donne di età compresa tra 20 e 59 anni. È stato così dimostrato che il valore medio della pressione sistolica e diastolica, del colesterolo e della glicemia aumenta significativamente con l'aumento del consumo di alimenti ricchi in acidi grassi saturi e colesterolo mentre è inversamente correlato con l'uso dell'olio di oliva: tale correlazione è indipendente dall'età, dal sovrappeso corporeo, dal consumo di alcool e dal fumo di sigaretta. Si può ragionevolmente affermare che i fattori ambientali, ed in particolare la dieta, influenzano, positivamente o negativamente, la "penetranza" dei FR coronarico non solo nel sesso maschile ma anche in quello femminile[8]. Gli acidi grassi a configurazione "trans" sono in causa nel profilo lipidico alterato e in un aumentato rischio coronarico[46]; al contrario è risultata protettiva una dieta a basso contenuto di grassi saturi e ricca in frutta, verdura, cereali e fibre[47]. Anche se il ruolo degli altri acidi grassi, inclusi i monoinsaturi, i polinsaturi e gli acidi grassi marini omega-3, rimane controverso[48], la risposta alle modifiche dietetiche si verifica nella donna nella direzione attesa: una dieta a basso contenuto di acidi grassi saturi e di colesterolo comporta una riduzione del colesterolo totale e LDL, anche se è stata osservata una differenza di risposta nel sesso femminile rispetto a quello maschile, nel senso di una parziale maggiore resistenza alle modifiche dietetiche riscontrata nella donna[8]. Il motivo alla base di questo fenomeno potrebbe essere dovuto al fatto che i due sessi rispondono differentemente ai diversi stimoli ambientali a causa di specifiche interazioni ormonali, in particolare l'azione degli estrogeni sul metabolismo lipoproteico.

Un consumo moderato di alcool è stato messo in relazione con un ridotto rischio di eventi coronarici così nelle donne come negli uomini[49]; questo apparente effetto protettivo non dipenderebbe dal tipo di bevande alcoliche consumate e tra i diversi meccanismi invocati per spiegare tale effetto si ipotizza l'aumento del rapporto prostaciclina e trombossano e gli elevati livelli dell'attivatore tissutale del plasminogeno[50]. Tuttavia, dallo studio delle Nove Comunità[45] su un campione di 3258 donne è stata dimostrata un'associazione positiva significativa tra il consumo di elevate quantità di alcool (> 484 ml di etanolo alla settimana) ed elevati livelli di pressione arteriosa. Il consumo di alcool, anche in quantità moderate, sembra inoltre aumentare il rischio di cancro mammario[48,49], e pertanto non sembra perseguibile la raccomandazione affinché le donne facciano uso, seppur moderato, di alcool.

La maggior parte della ricerca epidemiologica sul rapporto tra livelli di colesterolo e coronaropatia, compresa la dimostrazione che diminuendo dell'1% il valore plasmatico di colesterolo si otteneva una riduzione del 2-3% del rischio coronarico, si è svolta sulla popolazione maschile di media età[51], sembrando così confermare la tesi che il genere ha avuto un impatto significativo sul tipo e sull'interpretazione dei risultati della ricerca clinica e quindi sugli effetti del trattamento. Pertanto, seppure sia discutibile[52] un'estrapolazione di tali risultati alle donne nelle quali si deve considerare l'importanza del rapporto ed interazione tra estrogeni e profilo lipidico, tuttavia una serie di studi prospettici hanno evidenziato un'associazione positiva tra livelli totali di colesterolo e incidenza di malattia coronarica anche nel sesso femminile[20,53,54]. Un livello elevato di colesterolo HDL è un importante fattore protettivo ver-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:14:38

so il rischio coronarico[53,54], pur se nella donna il valore di HDL considerato protettivo è mediamente molto più alto rispetto a quello dell'uomo. Viceversa il rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL, insieme alla lipoproteina(a), si è dimostrato essere in alcuni studi il FR per eventi coronarici più potente dopo l'età[55,56], rivelando che la differenza di espressione è genere-dipendente. La lipoproteina(a) è di particolare interesse poiché la concentrazione di questa proteina è ereditaria, non cambia dalla prima infanzia, al contrario degli altri lipidi e delle altre lipoproteine le cui caratteristiche invece si modificano nel corso della vita della donna e si considera abbia proprietà aterogeniche e trombogeniche dovute alla sua specifica struttura molecolare[56].

Valori di colesterolemia totale > 240 mg/dl e bassi livelli di colesterolo HDL sembra siano, peraltro, fattori predittivi di mortalità nelle donne di età < 65 anni e non nelle altre[55,57]. In Italia i valori medi di colesterolemia più elevati sono risultati nel sesso femminile, età fra 35 e 74 anni, fa eccezione il Nord dove i valori sono pari nei due sessi; in modo simile, la prevalenza di ipercolesterolemia (circa 20%) è superiore nelle donne rispetto ai maschi e tra esse un'ampia percentuale, variabile dall'82 al 67% nelle diverse aree esaminate, è risultata priva di trattamento specifico[29]. Un'ulteriore conferma in merito all'urgenza dell'indicazione prioritaria del Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 per la "diagnosi precoce e il trattamento delle ipercolesterolemie"[58], deriva dalla considerazione che, delle donne non trattate, circa la metà non erano a conoscenza dei loro valori elevati di colesterolemia totale e due terzi non avevano eseguito un esame ematochimico nell'ultimo anno.

Come i dati sul rapporto tra colesterolemia e CI, così quelli in prevenzione primaria sull'efficacia degli interventi di modificazione del profilo lipidico nelle pazienti con ipercolesterolemia primaria sono ancora limitati[59]: le donne infatti studiate nei trial randomizzati erano solo 5800 su 30 000 uomini partecipanti[59,60]. Nessuno di questi studi raggiungeva la significatività statistica adeguata a stimare l'effetto del profilo alterato di colesterolo sul futuro rischio coronarico delle donne sane, mentre una metanalisi di tre studi randomizzati che includevano donne, rivolti alla terapia della riduzione dei lipidi, di cui due avvalendosi della dieta e uno del trattamento farmacologico, non mostrava riduzione della CI o della mortalità totale nel gruppo trattato[61]. Alcuni dati, tuttavia, su studi osservazionali, primo fra tutti lo studio AFCAPS/TexCAPS[62], suggeriscono che tali interventi possano risultare favorevoli nella riduzione degli eventi coronarici maggiori, fatali e non, sia per gli uomini che per le donne soprattutto quando sono i fattori genetici che contribuiscono a determinare i livelli della colesterolemia. Nell'ipercolesterolemia familiare le mutazioni del gene che codifica il recettore delle LDL causano un marcato aumento della colesterolemia totale, ma la malattia non presenta un tipo di eredità legata al sesso e la sua frequenza non sembra diversa nei maschi rispetto alle femmine, sebbene sia stato ipotizzato che le manifestazioni cliniche possano essere diverse[63]. Non è stata parimenti dimostrata differenza tra i due sessi nella distribuzione del fenotipo dell'ipercolesterolemia dovuta a modifica del gene per l'apoproteina E[63]. È probabile che i fattori genetici siano determinanti nella tendenza mostrata da alcune donne a sviluppare dopo la menopausa valori più elevati di colesterolemia: tutti gli aspetti clinici e genetici devono pertanto essere attentamente valutati nell'ottica della migliore strategia dietetica e terapeutica.

Le linee guida del National Cholesterol Education Program II (NCEP II)[64] sono state rivisitate sottolineando le differenze legate al sesso e dovute alla presenza degli estrogeni. Le raccomandazioni attualmente più utilizzate, quelle del NCEP II[63], possono applicarsi al sesso femminile pur tenendo presente alcune considerazioni: il colesterolo LDL è FR importante anche nella donna quando l'ipercolesterolemia è prevalentemente di tipo familiare e genetico e in questo caso una terapia farmacologica anti-iperlipidemica appare giustificata; il valore protettivo dell'HDL è per la donna mediamente più alto rispetto a quello giudicato tale per l'uomo; i trigliceridi sembrerebbero rappresentare un fattore specifico e indipendente di rischio per le donne e per gli anziani, di cui le donne sono parte prevalente, ma il meccanismo alla base rimane tuttora da chiarire[63,65]. Un approccio di tipo conservativo senza terapia farmacologica è raccomandabile nelle donne in postmenopausa prive di ipercolesterolemia primaria, considerato il relativo basso rischio a breve termine di sviluppare una CI, a meno che siano presenti plurimi FR o si sia di fronte a valori molto elevati di colesterolemia LDL[63]. Infine le donne con pregressa coronaropatia, a rischio come gli uomini di complicanze e nuovi eventi, hanno possibilità di trarre beneficio quanto gli uomini di pari condizioni cliniche da un trattamento farmacologico anti-iperlipidemico. Infatti in prevenzione secondaria esistono anche per le donne dati di efficacia dalla riduzione dei livelli di colesterolo: sei trial che avevano incluso donne coronaropatiche e portatrici di iperlipidemia hanno evidenziato una riduzione > 50% nella mortalità per CI nelle donne trattate[65]. Nel Cholesterol and Recurrent Events Trial, unico trial di pazienti con precedenti ischemici e colesterolemia "normale", la terapia con pravastatina dimostrava una riduzione degli eventi maggiori anche più evidente nelle donne rispetto agli uomini[66] e nello studio 4S[67] che includeva il 19% delle donne, esse risultavano avere lo stesso beneficio degli uomini in termini di riduzione di mortalità totale e mortalità coronarica.

In conclusione, nonostante la non definitiva univocità dei dati fino ad ora disponibili, le raccomandazioni attuali sottolineano di essere, nelle donne coronaropatiche, più aggressivi a proposito del colesterolo HDL, livello auspicabile > 45 mg/dl, e rivalutano l'importanza dei trigliceridi riproponendo, con alcune modifiche, le linee guida per la prevenzione delle malattie cardiova-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:14:38

scolari dell'American Heart Association e della 27ª Conferenza di Bethesda[68-70] (Tab. III).

Diabete. Il diabete è FR molto più potente nelle donne che negli uomini essendo associato ad un aumento del rischio per mortalità coronarica nelle donne diabetiche da 3 a 7 volte maggiore rispetto a quelle non diabetiche e rispetto all'incremento invece da 2 a 3 volte soltanto negli uomini diabetici[71-73]. La differenza che il sesso comporta sulla potenza del rischio è dovuta all'effetto particolarmente deleterio del diabete sui lipidi e sulla pressione arteriosa nelle donne[48]: il diabete esalta l'azione degli altri FR ed interagendo sul legame degli estrogeni altera l'azione protettiva che essi esercitano e può annullare gli effetti benefici degli estrogeni esogeni in postmenopausa[74]. Sono infatti presenti livelli elevati di trigliceridi e viceversa bassi di colesterolo HDL, con un cambiamento nella densità del profilo delle lipoproteine verso particelle più piccole, dense e più aterogeniche che aumentano la probabilità di formazione della placca. Il diabete aumenta inoltre il rischio di trombogenesi con la presenza di più elevati livelli di fibrinogeno e ridotta attività fibrinolitica[74]. Tuttavia, fino ad ora, non c'è stata chiara evidenza che uno stretto controllo dei valori glicemici contribuisca a ridurre il rischio di eventi ischemici, probabilmente perché la relazione tra patologia macrovascolare e mortalità è oscurata dai molti altri FR associati che causano cardiopatie e aumentano in generale il rischio di mortalità. In realtà i dati più recenti[75] hanno fornito informazioni sul rapporto tra glicemia e mortalità in pazienti uomini non ancora diabetici all'inizio del periodo osservazionale durato 20 anni. Il rischio di mortalità totale si è rivelato più alto nei soggetti che presentavano sia valori glicemici del 20% più elevati dopo 2 ore da carico di glucosio, sia glicemia a digiuno nel percentile più alto; tuttavia, il rischio di mortalità cardiovascolare e coronarica era significativamente maggiore solo quando i descritti valori glicemici erano entrambi nel percentile estremo più elevato[75]. A fronte dei molti interrogativi non ancora risolti, primo fra tutti la necessità di verifica dei valori soglia di glicemia[76] che potrebbero costituire un FR indipendente per mortalità e coronaropatia nella donna, i dati epidemiologici indicano che le pazienti diabetiche sono esposte, per ogni dato livello di FR cardiovascolare, a un rischio globale assoluto di eventi molto più elevato delle altre non diabetiche[71]. Pertanto, il beneficio atteso dalla riduzione dei FR in questa popolazione risulta particolarmente grande. Le raccomandazioni e le strategie vertono quindi su un controllo intensivo che va dalla drastica sospensione del fumo alla riduzione del colesterolo LDL e della pressione arteriosa a valori, rispettivamente, < 110 mg/dl e 135/85 mmHg[77].

Un particolare riguardo è volto poi al diabete in gravidanza, che si manifesta in circa il 3% delle donne gravide negli Stati Uniti e che sembra essere market di un aumento del rischio coronarico. Nei follow-up a lungo termine, più di un terzo delle donne con diabete durante la gestazione svilupperebbe a distanza resistenza insulinica e diabete insulino-dipendente[78], oltre a ipertensione arteriosa e alterato profilo lipidico[79]. Le donne giovani con diabete in gravidanza devono pertanto essere oggetto di uno sforzo massiccio e soprattutto precoce di tipo preventivo.

Obesità. "La riduzione dell'obesità è un importante obiettivo di salute collegato all'alimentazione e all'atti-

Tabella III. Linee guida della lipidemia.

Obiettivo primario	Screening
Donne senza cardiopatia ischemica	*Donne senza cardiopatia ischemica*
Obiettivo LDL < 160mg/dl (< 130 mg/dl)	Misura CT e HDL e valuta FR:
Alto rischio (> 2 FR)	1. CT < 200 mg/dl, HDL > 45 mg/dl: follow-up entro 5 anni
Obiettivo LDL < 130 mg/dl	2. CT < 200 mg/dl, HDL < 45 mg/dl: follow-up con LDL
	3. CT 200-239 mg/dl, HDL > 45 mg/dl e FR < 2: follow-up entro 1-2 anni
	4. CT 200-239 mg/dl, HDL < 45 mg/dl o FR > 2: follow-up con LDL
	5. CT > 240 mg/dl: follow-up con LDL
Donne con cardiopatia ischemica	*Donne con cardiopatia ischemica*
LDL < 100 mg/dl	Misura LDL
Obiettivi secondari	
HDL > 45 mg/dl	
Trigliceridi < 200 mg/dl	
	Terapia farmacologica
	se LDL elevato, cioè:
	1. LDL > 220 mg/dl, basso rischio e premenopausa
	2. LDL > 190 mg/dl, postmenopausa con FR < 2
	3. LDL > 160 mg/dl con FR > 2
	Valuta tipo di terapia con dosaggio trigliceridi
	TOS opzionale: considera FR, individualizza

CT = colesterolo totale; FR = fattori di rischio; TOS = terapia ormonale sostitutiva.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:14:38

vità fisica"[58]: non stupisce l'indicazione del Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 di fronte all'abnorme frequenza di obesità nella popolazione italiana. Tra gli indicatori sociali e le abitudini di vita del campione di popolazione esaminato dall'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare Italiano[27], l'obesità è presente nel 18% circa delle donne contro un 14% degli uomini. Parimenti, dati recenti[80] indicano che sovrappeso e obesità stanno ancora aumentando nella popolazione americana. Tale condizione comporta di per sé sfavorevoli alterazioni metaboliche: cambia il profilo lipidico con un aumento dei trigliceridi, una frazione colesterolo HDL più bassa e un peggior rapporto LDL/HDL; scende la tolleranza ai glicidi, si riduce la sensibilità all'insulina e aumentano i valori di pressione arteriosa. Queste modificazioni aumentano il rischio cardiovascolare in entrambi i sessi, anche se l'obesità da sola non sembrava fino ad ora contribuisse in modo indipendente ad aumentare il rischio nella popolazione femminile[56,80]. In realtà, un'associazione positiva tra obesità e rischio coronarico era stata dimostrata nello studio prospettico Nurses' Health Study, in cui tra le 120 000 donne di media età arruolate, quelle con indice di massa corporea ≥ 29 kg/m^2 presentavano CI in misura 3 volte maggiore rispetto alle altre con indice < 21 kg/m^2 [81]. Inoltre, anche nei soggetti lievemente o modicamente sovrappeso, con indice di massa corporea tra 25 e 28.9 kg/m^2, si era osservato un rischio di coronaropatia circa doppio rispetto alle donne magre. In quello studio, in realtà, una larga parte dell'eccesso di rischio era attribuibile all'influenza dell'adipe sulla pressione arteriosa, la tolleranza glicidica e i livelli di lipidemia; tuttavia dopo correzione per queste variabili persisteva un moderato effetto residuo attribuibile a meccanismi diversi[81]. D'altra parte è stato dimostrato che è l'obesità di tipo centrale, piuttosto che l'obesità generica, predisponendo di più le donne all'ipertensione arteriosa, al diabete, a bassi valori di HDL e alle malattie cardiovascolari[82,83], che costituisce un rischio per lo sviluppo di malattie cardiovascolari. Il limite massimo della circonferenza vita è considerato 80 cm[84] e il rischio di CI sembra salire bruscamente tra le donne con rapporto vita-fianchi > 0.8[85]. Alcuni dati epidemiologici[84] hanno documentato una modesta associazione tra obesità e rischio vascolare in entrambi i sessi di giovane età, nel senso che il peso guadagnato durante la vita adulta nei giovani è uno dei più significativi determinanti del rischio, mentre l'associazione tra obesità e mortalità totale è stata osservata in entrambi i sessi, ma con più evidenza in quello femminile[84]. Seppure non esista evidenza diretta che la perdita di peso o la riduzione dell'obesità, anche di tipo centrale, possano ridurre il rischio, forse in parte per l'esiguo numero di soggetti in grado di mantenere il risultato ottenuto con la dieta o con l'aiuto dell'esercizio fisico[28], tuttavia un minor peso si associa in entrambi i sessi a minori valori di pressione arteriosa e di colesterolo LDL e a livelli maggiori di colesterolo HDL[86]. Dai dati del Nurses' Health Study[81], inoltre, le donne in grado di mantenere un peso ideale avevano una probabilità del 35-60% in meno di incorrere in infarto miocardico.

Le raccomandazioni per una strategia di controllo del FR obesità si rivolgono a raggiungere in primo luogo un obiettivo di un indice di massa corporea compreso tra 18.5 e 24.9 kg/m^2, mentre è auspicabile una circonferenza vita < 88 cm nelle donne che presentano indice di massa corporea tra 25 e 34.9 kg/m^2. Si deve incoraggiare una graduale e continua perdita di peso attraverso schemi nutrizionali e dietetici corretti associati ad adeguata attività fisica, rivolgendosi in particolare alle donne ipertese, iperlipidemiche o con elevati livelli glicemici associati a sovrappeso e a tutti i soggetti con peso in eccesso rispetto a quello ideale previsto per la loro altezza.

Insulino-resistenza. Diversi disturbi metabolici sono associati al sovrappeso corporeo e all'obesità, specialmente l'obesità di tipo addominale con aumento della circonferenza vita, in particolare l'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia e l'intolleranza glicidica, frequentemente riscontrabili nella donna in postmenopausa: essi rientrano nella cosiddetta "malattia polimetabolica" o "da insulino-resistenza", esposta ad elevato rischio coronarico e cardiovascolare in genere. La conseguente iperinsulinemia comporta, contemporaneamente o isolatamente, elevati livelli di trigliceridemia, ridotti valori di colesterolo HDL, aumento della sintesi epatica di colesterolo LDL, aumento dell'uricemia e aumento dell'obesità di tipo centrale e della pressione arteriosa, alterata risposta vasodilatatoria all'insulina e incremento dell'attività dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno[87]. Le complesse modificazioni fisiologiche che l'insulino-resistenza induce sono associate al calo fisiologico degli estrogeni in postmenopausa e possono insieme contribuire ad influenzare in maniera determinante tutto l'apparato cardiovascolare.

Inattività fisica. L'esercizio fisico è una misura preventiva di salute sottoutilizzata. L'inattività fisica, infatti, è un problema che interessa una percentuale molto elevata, anche se scarsamente quantizzabile in senso stretto, di donne, in particolare quelle in condizioni socio-culturali ed economiche più basse. Studi epidemiologici prospettici hanno mostrato che uno stile di vita sedentario è associato a maggior rischio di morte cardiovascolare e coronarica e da tutte le cause[88-90]. Alcuni studi recenti eseguiti su maschi dimostravano che anche un modesto cambiamento della pratica quotidiana nei soggetti di media ed avanzata età mediante l'adozione di una moderata attività fisica poteva avere un effetto benefico sulla mortalità di qualunque origine e in particolare sul rischio di eventi coronarici non fatali[91,92]. Benché questi risultati sembravano essere almeno parzialmente mediati dalla relazione tra livello di abituale attività fisica e altri determinanti del rischio coronarico, in altre numerose osservazioni degli scorsi

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:14:38

decenni, tuttavia, nate per stabilire una relazione tra l'esercizio fisico e la malattia coronarica, con follow-up di circa 30 anni e con popolazione arruolata soprattutto maschile e solo occasionalmente femminile, si evidenziava che le persone di entrambi i sessi fisicamente più attive vivevano più a lungo[93,94]: l'esercizio fisico preveniva l'obesità, era associato a minori valori plasmatici di colesterolo LDL e di trigliceridi e a minori valori di pressione arteriosa[17]. Questi stessi effetti positivi, insieme alla capacità di mantenere un corretto peso corporeo e di ridurre il rischio di diabete non insulino-dipendente, si ricavano dall'analisi trasversale dei dati dello studio Healthy Women Study che ha valutato gli effetti dell'attività fisica nelle donne in preclimaterio[95]. Uno studio prospettico osservazionale con follow-up di 7 anni, lo Iowa Women's Health Study su 40 417 donne in postmenopausa, evidenziava che le donne che praticavano esercizio fisico anche una sola volta alla settimana avevano un rischio di mortalità significativamente minore rispetto alle donne sedentarie[96]. È possibile che la metodologia dello studio possa aver celato fattori capaci di determinare un *bias* nei risultati e che ulteriori studi randomizzati siano necessari per confermare questi dati preliminari. Tuttavia, anche se la dimostrazione nelle donne che l'esercizio fisico possa determinare riduzione significativa della CI e della mortalità, oltre che del profilo lipidico, sia tuttora incompleta, si può ragionevolmente supporre una riduzione dal 25 al 30% del rischio nella popolazione femminile attiva rispetto a quella sedentaria, così come rilevato nei maschi[97]. L'evidenza attuale[97] dimostra che anche un'attività moderatamente intensa, forse prediletta dalle donne, come una passeggiata sostenuta, può ridurre il rischio coronarico, probabilmente attraverso gli effetti benefici ottenuti con la modificazione di altri determinanti del rischio. Recentemente infatti è stato dimostrato che 40 min di esercizio aerobico moderato diminuiscono significativamente per quasi tutta la durata delle ore diurne i valori pressori sistolici, diastolici e medi di donne in premenopausa, moderatamente ipertese[98]; inoltre i livelli osservati di plasminogeno plasmatico delle donne in postmenopausa sono significativamente più bassi quando è presente un'attività fisica regolare[99].

Rivestono particolare interesse le osservazioni di studi che hanno valutato il legame tra attività fisica e cancro mammario, secondo le quali ci sarebbe una significativa relazione inversa tra cancro e attività fisica[100], anche se i dati non possono ancora essere considerati conclusivi.

Le linee guida 1995-1996[101,102], in accordo con l'evidenza clinica, suggerivano di praticare almeno 30 min di esercizio fisico moderatamente intenso la maggior parte dei giorni della settimana, programma eseguibile e sicuro per la stragrande maggioranza della popolazione. In particolare, le più recenti raccomandazioni American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) per la prevenzione primaria nelle donne[70] prevedono un minimo di 30 min quotidiani di esercizio dinamico moderatamente intenso, anche intermittente, con tratti di circa 10 min ciascuno, e incoraggiano l'attività fisica nelle pratiche quotidiane (ad esempio, uso delle scale invece dell'ascensore, scendere dal bus una fermata prima di quella abituale, parcheggiare lontano dall'ingresso del supermercato) ed esercizi di allungamento muscolare eseguibili nel programma complessivo delle attività. Deve essere eseguito un test da sforzo prima di iniziare qualunque pratica fisica e guidare la prescrizione del programma nelle donne sedentarie di età > 50 anni e in quelle con due o più FR cardiovascolare.

Fattori protettivi

Terapia ormonale sostitutiva. *"Gap" di genere nel rischio cardiovascolare.* L'aumento maggiore dell'incidenza di eventi coronarici nel sesso femminile avviene intorno all'età di 50 anni, in coincidenza con l'approssimarsi della menopausa, così il 92% delle morti coronariche si osserva nelle donne in postmenopausa[103]: queste osservazioni hanno fatto correlare la diminuzione degli estrogeni con un aumento del rischio di CI[104]. Tuttavia, alcuni dati statistici[103,105] non sarebbero in accordo con il fatto che la menopausa, al di là dell'aumento del rischio con l'età, sia responsabile essa stessa dell'incremento della malattia coronarica: la mortalità da CI non presenta una brusca impennata all'età della menopausa, relativamente ampio spazio di tempo segnato dalla fine del periodo mestruale della donna e dal graduale declino degli estrogeni, e d'altro canto è stato evidenziato che i vantaggi nella riduzione del rischio di malattia ascritti alla donna in età fertile sono molto più esigui in regioni geografiche come il Giappone dove il rischio di eventi coronarici è di per sé generalmente basso[106]. Questi rilievi indicherebbero nei mutamenti dei FR comportamentali, oltre all'età, più che alle differenze della concentrazione di estrogeni endogeni, le cause preminenti della mortalità cardiovascolare delle donne[107], a differenza invece dell'incidenza di cancro mammario che mostra un reale effetto da menopausa aumentando nei gruppi di età dai 40 ai 49 e dai 50 ai 69 anni[103]. Infatti, insieme ai cambiamenti dell'assetto ormonale, è facile riscontrare nell'età menopausale l'insorgenza di alterazioni del metabolismo e del sistema emostatico e il frequente sviluppo di ipertensione arteriosa e di obesità[107]. Le migliori informazioni attualmente provengono dagli ampi studi prospettici effettuati: uno di essi, il Framingham Heart Study, riportava nelle donne di età 50-59 anni e in postmenopausa spontanea un'incidenza di coronaropatia, in 10 anni, 4 volte maggiore rispetto a quelle in premenopausa, sebbene questi risultati non fossero stati corretti per età e per fumo[1]. Il più ampio degli studi prospettici attuali, il Nurses' Health Study[108], ha riscontrato un rischio coronarico più alto associato alle donne in postmenopausa pur dopo correzione per intervalli di età e per il fumo (rischio relativo 1.0, inter-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:14:38

vallo di confidenza 95% 0.8-1.3). L'evidenza dei dati permetterebbe di affermare che la menopausa è associata ad alcune modificazioni dei FR coronarico che renderebbero la donna più vulnerabile all'aterosclerosi e si esprimerebbero poi gradualmente in cambiamenti nella morbidità e mortalità, determinando l'inizio di un prolungato periodo di aumentato rischio per CI.

Effetti della terapia ormonale sostitutiva. I recettori per gli estrogeni, presenti nelle pareti delle arterie sia sistemiche che coronariche, interagiscono con i lipidi e le lipoproteine, in grado di correlare fortemente con la concentrazione ormonale[109]: il Lipid Research Clinics Program Follow-up Study[110] aveva osservato un rischio relativo di morte cardiovascolare significativamente ridotto nei soggetti in terapia estrogenica rispetto ai non trattati e successivamente altri risultati di studi trasversali e longitudinali evidenziavano un peggior profilo lipidico nel periodo postmenopausale, anche se corretti per età e fumo[105,111]. Gli effetti della terapia ormonale sostitutiva sul metabolismo lipidico e sui FR cardiovascolare sono stati appropriatamente descritti in un recente trial randomizzato, il Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial[112]. In questo studio 875 donne in postmenopausa trattate con quattro regimi terapeutici, placebo, estrogeni, estrogeni associati a due differenti regimi progestinici, sono state seguite per 3 anni. È stato dimostrato, in misura differente per i diversi tipi di trattamento, un aumento significativo del colesterolo HDL, una diminuzione pari al 10-13% del colesterolo LDL e un aumento del 12-17% dei trigliceridi[112,113], mentre una più recente analisi del PEPI[114] ha mostrato che i valori della lipoproteina(a) erano significativamente ridotti nei gruppi in trattamento ormonale. Gli effetti della terapia ormonale sostitutiva sono stati esaminati, oltre che per il metabolismo lipidico, anche per gli altri tre differenti sistemi biologico-metabolici, il metabolismo dei carboidrati, la coagulazione ed emostasi e l'azione sulla pressione arteriosa. È stato documentato un discreto impatto benefico dei regimi ormonali sulla riduzione del fibrinogeno plasmatico: nelle donne in trattamento placebo i valori medi di fibrinogeno aumentavano nel tempo a differenza della riduzione osservata in quelle sottoposte a terapia estrogenica da sola e delle trascurabili modificazioni presenti nei due gruppi assegnati alla terapia estrogenica con progestinici[114]. Le modificazioni medie a 2 ore dell'insulina non differivano significativamente nei diversi gruppi e nessun effetto è stato dimostrato per la pressione sistolica o diastolica con qualunque forma di trattamento ormonale eseguito[115]. Questi risultati confermano il ruolo potenziale e determinante che assumono le modificazioni del colesterolo HDL e LDL, tra i sistemi metabolici, nel meccanismo di cardioprotezione favorito dagli estrogeni, mentre altri dati sembrano indicare una relazione tra ipertensione in postmenopausa e caduta degli estrogeni[116]. È plausibile ritenere che l'eziopatogenesi dell'ipertensione arteriosa, di frequente riscontro in questa fase della vita della donna, sia riferibile ai molteplici effetti esercitati dal deficit estrogenico che si viene a stabilire, in particolare l'induzione di proliferazione delle cellule muscolari lisce dei vasi arteriosi con aumento delle resistenze periferiche totali, e l'iperinsulinemia che stimola il riassorbimento del sodio dal nefrone distale e provoca aumento della volemia ematica[117].

Particolare importanza riveste la perdita dell'influenza benefica esercitata in età fertile sulla reattività vascolare: gli estrogeni infatti sono in grado di produrre vasodilatazione sia per azione indiretta sui recettori ormonali delle cellule muscolari lisce sia per l'effetto diretto prodotto dall'azione calcioantagonista e dalla liberazione del nitrossido, capace di contrastare la vasocostrizione coronarica indotta dall'acetilcolina[118].

Efficacia e rischi della terapia ormonale sostitutiva. Un ampio numero di studi osservazionali ha fatto intravedere una riduzione del rischio per CI del 30-50% per le donne trattate con estrogeni[119,120]: nei dati epidemiologici l'incidenza di CI è maggiore degli altri eventi correlabili con la terapia ormonale sostitutiva e la lettura dei risultati sfocerebbe in un beneficio complessivo di prevenzione pur in presenza di tendenze negative per eventi meno comuni[121]. I calcoli della mortalità complessiva o degli anni di vita salvata derivati dagli studi osservazionali tendono inoltre a sovrastimare i benefici complessivi e sottostimare i rischi[122], ma sono risultati in parte alterati dai numerosi *bias* che accompagnano questi studi[123]. È stato dimostrato[123,124] che le donne che assumono estrogeni avrebbero una scolarità maggiore e sarebbero più sane delle altre già prima di iniziare la terapia presentandosi con un profilo di rischio cardiovascolare inferiore a quello delle donne non trattate: alcuni benefici ottenuti dal trattamento in una coorte di donne più sane sono così spiegati da un *bias* iniziale e da altri due *bias* costituiti dal riconosciuto fenomeno della minore mortalità nei pazienti con maggior compliance e dalla possibilità di più stretti controlli nel follow-up delle donne trattate (*surveillance bias*)[121]. L'importanza di questi *bias* fa sì che almeno il 20% della riduzione stimata del rischio per CI sarebbe attribuibile ad essi[121] e anche i risultati sulla mortalità del Nurses' Health Study[108] ne sono stati influenzati.

In ogni caso fino al 1998 nessuno studio aveva misurato direttamente e correttamente gli effetti della terapia ormonale sostitutiva sulle manifestazioni cliniche della CI nella donna e i potenziali benefici che erano stati evidenziati negli studi osservazionali epidemiologici avevano un carattere prevalentemente speculativo. Dai loro risultati non era possibile rispondere alle domande fondamentali per la salute pubblica, in specie: la terapia ormonale sostitutiva può ridurre l'incidenza di CI e/o aumentare il rischio di cancro mammario? Quali sono i benefici complessivi e i rischi di una terapia a lungo termine? Si deve prescrivere alle donne in postmenopausa la terapia ormonale sostitutiva? Nel 1998

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:14:38

sono stati pubblicati i risultati dello studio di prevenzione secondaria Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)[125]. L'HERS ha randomizzato, rispetto a placebo, 2763 donne in postmenopausa con CI nota e utero intatto: il dosaggio quotidiano utilizzato era di 0.625 mg di estrogeno equino coniugato più medrossiprogesterone 2.5 mg, endpoint primario la morte per CI e l'infarto miocardico. Il follow-up medio è stato di 4.1 anni. Sorprendentemente non si è osservata nessuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi nell'endpoint primario, nonostante una differenza netta dell'11% inferiore nei valori di colesterolo LDL e 10% superiore in quelli di HDL riscontrata nel gruppo randomizzato a terapia ormonale sostitutiva. È stato inoltre dimostrato nel primo anno di follow-up un trend verso maggiori eventi ischemici nel gruppo in terapia ormonale che ha invece poi manifestato una tendenza inversa nel quarto e quinto anno. Gli altri endpoint con minor potenza statistica, tra cui cancro, fratture ossee e mortalità globale, non hanno presentato differenze significative tra le donne trattate e non. Secondo le conclusioni dello studio non sussistono indicazioni ad intraprendere la terapia ormonale sostitutiva nell'obiettivo di una prevenzione secondaria; tuttavia, alla luce della tendenza favorevole verso la riduzione degli eventi dopo diversi anni di terapia, potrebbe essere appropriato proseguire la terapia ormonale sostitutiva nelle donne già in trattamento. Lo studio ha presentato alcuni limiti metodologici che potrebbero aver condizionato i risultati: il trend negativo iniziale può essere attribuibile agli effetti procoagulanti sulle lesioni coronariche, effetti predominanti quando viene intrapresa inizialmente la terapia ormonale, mentre a lungo termine si slatentizzano i benefici del favorevole profilo lipidico da essa indotto. La consistenza di essi è stata in qualche modo inferiore a quella osservata in precedenti trial a causa dell'effetto parzialmente inverso sul metabolismo delle lipoproteine esercitato dall'androgenicità della concomitante terapia progestinica e dalla presenza nello studio di pazienti rimaste in trattamento con ipocolesterolemizzanti[126].

I benefici della terapia ormonale sui rischi di stroke sono risultati fino ad ora poco consistenti[108].

Gli estrogeni possono presentare alcuni effetti potenzialmente dannosi che devono essere tenuti in considerazione quando si valutano le indicazioni al trattamento con terapia ormonale sostitutiva. Osservazioni recenti[127] indicano che le donne in terapia estrogenica hanno un rischio elevato di 3 volte per tromboembolie venose dovuto alle modificazioni sui fattori della coagulazione: i potenziali favorevoli effetti sul fibrinogeno e plasminogeno possono essere controbilanciati dagli aumenti nel fattore X, fattore VII e dalla diminuzione dell'antitrombina III. Il maggior impatto negativo, comunque, della terapia con estrogeni si ricava dai numerosi dati[128,129] su campioni di oltre 160 000 donne[129], che confermano un eccesso di rischio di morte per cancro mammario in seguito ad uso di terapia ormonale sostitutiva per un periodo prolungato a oltre 5 anni ed è nozione comune che le donne temano di gran lunga di più l'insorgere di cancro al seno che non di coronaropatia[130]. Pertanto nessun discorso sulla terapia ormonale sostitutiva e la CI può essere completo senza dati certi riguardanti questo rischio, sebbene esso vada scemando nel gruppo di donne più anziane maggiormente esposto, invece, all'incidenza di eventi coronarici a prognosi spesso sfavorevole[121,131]. Si devono infine tener presenti le specifiche controindicazioni all'assunzione della terapia ormonale sostitutiva, espresse dalla presenza di malattie epatiche, neoplasie estrogeno-dipendenti, sanguinamenti vaginali, storia di trombosi venose profonde e/o embolia polmonare, situazioni di immobilità costretta e grave obesità[117], e, in parte, dalla presenza di ipertrigliceridemia[112] (Tab. IV).

Le definitive risposte alle domande sui rischi/benefici della terapia ormonale sostitutiva arriveranno probabilmente dai numerosi, vastissimi trial randomizzati con follow-up medio di 9 anni attualmente in corso. Il Women's Health Initiative (WHI)[132] ha finito nel 1998 l'arruolamento di oltre 27 000 donne in postmenopausa e senza coronaropatia che saranno trattate con terapia ormonale sostitutiva per 10 anni; i primi dati sugli eventi cardiovascolari saranno disponibili nel 2005. Uno studio analogo in Gran Bretagna, Women's Intervention Study of Long Duration Oestrogen after the Menopause (WISDOM)[121], ha iniziato il reclutamento

Tabella IV.

Impatto della terapia ormonale sostitutiva sui fattori di rischio cardiovascolare

Metabolismo lipidico	Riduzione LDL e lipoproteina(a) Aumento trigliceridi Aumento HDL Aumento VLDL
Effetti antiossidanti	Aumentata resistenza LDL a ossidazione
Emostasi	Riduzione adesione piastrinica Aumento rapporto prostacicline/trombossano Riduzione fibrinogeno Aumento fattore VII e X Riduzione antitrombina III
Resistenza vascolare	Aumento sintesi ossido nitrico Riduzione agenti vasocostrittori
Indice di massa corporea	Riduzione
Pressione arteriosa	Nessuna modificazione
Resistenza insulinica	Nessuna modificazione

Rischi e benefici della terapia ormonale sostitutiva

Benefici	Rischi
Riduzione sintomi da menopausa	Cancro dell'endometrio
Riduzione osteoporosi	Cancro mammario
Riduzione rischio di coronaropatia?	Eventi tromboembolici venosi
	Calcolosi biliare

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:14:38

nel 1999 e prevede risultati nel 2005. Ciascuno di questi trial randomizza a estrogeni puri, estrogeni e progestinici, e placebo. I risultati combinati provvederanno a rispondere alla domanda cruciale: le donne in postmenopausa devono prendere in considerazione o assumere la terapia ormonale sostitutiva?

Indicazioni al trattamento e strategie. In conclusione, definitive risposte sui rischi e benefici della terapia ormonale sostitutiva, sul tempo di inizio della sua eventuale somministrazione, sulla durata e sui dosaggi appropriati, per poter permettere un'ampia applicazione con un alto margine di sicurezza, devono aspettare, nonostante l'urgenza del problema, la pubblicazione dei trial in corso. Pertanto attualmente la prescrizione di estrogeni non è ancora supportata da un'evidenza clinica sufficiente per contemplare la possibilità che tutte le donne ricevano un beneficio netto per la prevenzione cardiovascolare dall'assunzione della terapia ormonale sostitutiva[121]. Le linee guida dell'AHA/ACC[70], dopo i risultati dell'HERS[125], si limitano a suggerire che la decisione debba essere individualizzata e basata su un'attenta anamnesi per valutare gli eventuali FR cardiovascolare e il rischio globale. Non è controindicata la continuazione o l'inizio della terapia ormonale sostitutiva nelle donne in cui i benefici potenziali pesati eccedano i potenziali rischi, mentre ne si pone l'indicazione a breve termine per il trattamento dei sintomi da menopausa.

Un ulteriore problema tuttora non risolto riguarda il dosaggio e le vie di somministrazione e metabolizzazione della terapia ormonale, da scegliere secondo l'obiettivo desiderato: negli studi anglosassoni fino ad ora conclusi gli estrogeni sostitutivi di quelli fisiologici erano stati testati nella loro efficacia con dosaggio orale di 0.625 mg/die di estrogeno equino coniugato, come abitualmente si somministra negli Stati Uniti, dosaggio relativamente alto perché destinato a sopperire all'effetto di potente soppressione durante il primo passaggio epatico. In realtà, gli estrogeni in commercio in Italia sono diversi per composizione e dosaggio e il loro effetto, come quello dei più nuovi preparati di estradiolo somministrabili anche per via transcutanea, non è sufficientemente studiato. Considerazioni sull'utilità di più basse dosi di estrogeni, quali 0.3 mg di estrogeno equino coniugato oppure di una loro titolazione sulla concentrazione di estradiolo fisiologico, erano già state suggerite nella letteratura americana[117]. Interventi non farmacologici con fattori dietetici, così come con incrementi dell'attività fisica, sono stati ipotizzati per elevare la concentrazione endogena di estrogeni nelle donne in postmenopausa a rischio di osteoporosi, ma sorprendentemente c'è scarsa evidenza sulla reale loro efficacia nella prevenzione delle fratture ossee[133].

La decisione di usare o no la terapia ormonale sostitutiva può essere per molte donne una decisione difficile. Il primo paradigma che il cardiologo deve tener presente è l'approccio terapeutico individualizzato: in donne con menopausa prematura, sintomi importanti e osteoporosi, ritardare o negare la terapia ormonale sostitutiva non è raccomandabile, ma essa è realmente un'opzione, anche basata sulla scelta individuale dei benefici collaterali che la terapia ormonale sostitutiva può presentare, per chi dopo la menopausa rimane asintomatico e non è a rischio particolare per osteoporosi e fratture. Queste donne possono, o aspettare con buon margine di sicurezza 10 anni affinché i risultati dei trial in corso chiariscano le indicazioni in prevenzione primaria e secondaria, od optare per una terapia a tempo più o meno limitato ma in grado di prevenire sintomi mal tollerati quali depressione, insonnia ed alterazioni degli annessi cutanei.

Le donne richiedono consapevolezza, informazione e supporto per raggiungere una reale riduzione nella morbidità e mortalità, specificatamente le donne hanno bisogno di conoscere che cosa costituisca un rischio e che cosa un beneficio nella terapia ormonale sostitutiva. Le pazienti ad elevato rischio globale per CI, oltre naturalmente quelle con coronaropatia in atto, devono giovarsi di trattamenti dietetici corretti, tenere sotto controllo il peso corporeo, smettere di fumare, incrementare l'attività fisica e, quando in postmenopausa è presente ipercolesterolemia e più di due FR o ipercolesterolemia primaria, far ricorso a farmaci, fra i quali quelli ipolipemizzanti quali le statine che hanno mostrato nei trial clinici, a differenza degli estrogeni, di prevenire anche nelle donne la CI e il cui impatto ha contribuito probabilmente ai risultati sortiti dallo studio HERS[134].

I dati in letteratura sull'efficacia dei nuovi preparati ormonali recettoriali specifici, SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator)[121], apparentemente in grado di agire in modo selettivo a livello cardiaco e osseo, e dei biofosfonati orali attivi, sono ancora del tutto insufficienti per un'indicazione su ampia scala.

Conclusioni

Se si tiene conto dell'osservazione del Framingham Heart Study, secondo cui due terzi delle morti improvvise da ischemia coronarica acuta nelle donne avveniva in quelle che non avevano presentato mai alcun sintomo di malattia, contro la corrispondente metà delle morti improvvise degli uomini[135], si deduce che il trattamento dell'evento conclamato potrebbe contribuire meno efficacemente a ridurre la mortalità nella donna, poiché la maggior parte dei casi non riesce a raggiungere l'ospedale. Per queste donne la risposta sta nella prevenzione primaria che può diventare una soluzione pratica da percorrere con decisione. È inoltre auspicabile che tutte le donne che entrano nella fase della postmenopausa non portino l'attenzione solo al problema ginecologico, ma si sensibilizzino alla possibilità di un aumentato rischio cardiovascolare. Pertanto, specie nello scenario futuro che prevederà un ancor maggiore incremento della prevalenza di malattie cardiovascolari nelle donne di età avanzata e in cui più facilmente si manifestano altri coe-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:14:38

sistenti stati morbosi minacciosi per la sopravvivenza, una delle risposte più adeguate da parte del cardiologo a questa "epidemia silente" risiede nella sempre migliore conoscenza dell'attività preventiva, capace di rallentare e dilazionare la comparsa della malattia ischemica o, per lo meno, farla comparire nelle forme meno gravi. Deve d'altra parte crescere la consapevolezza che la CI nelle donne è una priorità di ordine pubblico ed è necessario che il Sistema Sanitario inizi a sviluppare strategie per diffondere le raccomandazioni sui corretti stili di vita alle donne ancora giovani, mentre per quelle di età più avanzata predisponga, con la collaborazione dei medici di famiglia, un sistema di prevenzione primaria in grado di controllare in modo seriato almeno il profilo lipidico e la glicemia e sia predisposto alla misurazione ripetuta della pressione arteriosa. Questo approccio permetterà, oltre che di contrastare lo sviluppo dei FR coronarico, di ridurre la necessità di trattamenti specifici in momenti successivi.

Ulteriori studi sono necessari per trarre le conclusioni definitive sui potenziali benefici di misure atte alla riduzione dello stress o indirizzate a interventi psicosociali.

Quanto più si svilupperà la conoscenza, tanto più si presenteranno nuove opportunità e strategie per applicare con un approccio multifattoriale le nuove nozioni nella prevenzione del rischio cardiovascolare della donna, sempre che coloro che si prendono cura della salute siano recettivi alle implicazioni delle differenze di genere nella presentazione, nella prognosi e nella terapia della malattia coronarica.

Riassunto

I registri di popolazione MONICA italiani hanno mostrato che nelle donne i tassi di occorrenza e di incidenza degli eventi coronarici, considerati anche i meno gravi, sono in aumento e che la riduzione complessiva della mortalità coronarica è prevalentemente a carico della ridotta letalità e del ridotto *attack rate* per l'infarto miocardico.

L'associazione positiva osservata tra i maggiori fattori di rischio e la mortalità, e tra le loro modificazioni temporali e l'incidenza di cardiopatia ischemica, giustificano programmi di intervento multifattoriale con la definizione di carte del rischio globale per soggetti asintomatici di entrambi i sessi.

Lo sviluppo della malattia cardiovascolare è condizionato dalla diversa espressione giocata dai fattori di rischio nelle donne e dalla loro specificità evidente nelle complesse interazioni con gli ormoni femminili. L'eccesso di rischio prodotto dal fumo è da 2 a 4 volte maggiore rispetto a quanto osservato negli uomini, con una netta relazione dose-risposta, anche se la funzione di rischio inizia a ridursi subito dopo la sospensione.

È stato dimostrato che la forte associazione tra ipertensione arteriosa, mortalità precoce e insorgenza di coronaropatia è maggiore che nel sesso maschile e non esiste un valore soglia al di sotto del quale il rischio scompare. L'elevata influenza che gli stili comportamentali rivestono sullo sviluppo di ipertensione raccomandano interventi mirati sulla dieta, sul controllo del peso e sull'incremento dell'attività fisica. La dieta, in particolare, modifica la "penetranza" dei fattori di rischio nel sesso femminile, cosicché un elevato consumo di alimenti ricchi di acidi grassi saturi e scarso, invece, in frutta, verdura e cereali è causa non solo di un alterato profilo lipidico, ma di aumentato rischio coronarico. Un elevato rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL e la presenza di lipoproteina(a) si sono dimostrati importanti fattori di rischio per eventi coronarici, viceversa il valore di HDL considerato protettivo nella donna è > 45 mg/dl.

Peraltro, i dati sull'efficacia preventiva degli interventi di modificazione del profilo lipidico nelle donne ipercolesterolemiche sono ancora limitati e non univoci. Il trattamento farmacologico, rivolto alla riduzione del colesterolo LDL, è raccomandato dalle linee guida nei casi di ipercolesterolemia familiare e genetica e nelle donne in postmenopausa con fattori di rischio plurimi, oltre che nelle donne con pregressa coronaropatia in cui i benefici della terapia farmacologica sono risultati anche maggiori di quelli a carico degli uomini di pari condizioni cliniche. Il diabete è associato ad aumento del rischio per mortalità coronarica da 3 a 7 volte, contro un rischio di 2-3 volte maggiore osservato negli uomini diabetici. È certo che il diabete esalta l'azione degli altri fattori di rischio ed altera l'effetto protettivo esercitato dagli estrogeni. Tuttavia, manca fino ad ora l'evidenza che il controllo dei valori glicemici riduca il rischio coronarico e neppure è noto il valore glicemico soglia in grado di predire la mortalità nelle donne diabetiche. Pertanto, le raccomandazioni in questo tipo di popolazione sono rivolte a uno stretto controllo degli altri fattori di rischio con l'obiettivo di una loro drastica ed intensiva riduzione.

L'obesità comporta sfavorevoli modificazioni metaboliche che aumentano il rischio cardiovascolare in entrambi i sessi, ma, mentre numerosi dati, se non tutti, negano un valore predittivo indipendente all'obesità, è stato dimostrato che quella di tipo centrale costituisce un rischio per lo sviluppo di malattie cardiovascolari. Le linee guida suggeriscono che mantenere un indice di massa corporea < 24.9 kg/m^2 e un valore di circonferenza-vita < 80 cm riduce anche la probabilità di sviluppare in postmenopausa la sindrome da insulino-resistenza. Lo stile di vita sedentario è stato documentato associarsi, negli uomini prevalentemente, a maggiore rischio di morte cardiovascolare e da tutte le cause ed in seguito ad alcuni recenti dati osservazionali è presumibile un rischio di mortalità ridotto del 25-30% nelle donne fisicamente attive. Le raccomandazioni vertono sulla pratica di almeno 30 min al giorno di esercizio dinamico aerobico moderatamente intenso, compresa una passeggiata sostenuta.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:14:38

I mutamenti nei fattori di rischio associati all'età ed espressi in un aumento del rischio coronarico, più che la riduzione nella concentrazione degli estrogeni endogeni, spiegano l'incremento dell'incidenza di eventi e di mortalità dopo la menopausa. Nonostante sia stato confermato l'effetto determinante che il fisiologico deficit estrogenico esercita sul colesterolo LDL e HDL, sulla proliferazione delle cellule muscolari lisce dei vasi arteriosi e sulla secrezione insulinica; nonostante la riduzione del rischio osservata in numerosi studi osservazionali, alterati però in parte da *bias*, dopo i risultati dello studio HERS, anch'esso affetto da limiti metodologici, la prescrizione di estrogeni su larga scala, alla luce delle considerazioni rischio-beneficio, non è ancora supportata da un'evidenza clinica sufficiente neppure in prevenzione secondaria né sono ancora del tutto risolti i problemi di dosaggio e via di somministrazione. La scelta terapeutica al momento, e in attesa dei risultati dei trial randomizzati in corso, deve essere individualizzata, riservando la somministrazione ormonale, e la sua durata nel tempo, alla decisione combinata del cardiologo e del ginecologo che dovranno privilegiare i casi di menopausa prematura, sintomatologia importante e osteoporosi e la prevenzione della patologia mal tollerata collaterale al climaterio. Le donne in postmenopausa con ipercolesterolemia e altri due o più fattori di rischio coronarico, compresa la sola ipercolesterolemia primaria e l'anamnesi di cardiopatia familiare precoce, devono aderire a stili comportamentali corretti ed iniziare una terapia farmacologica ipolipemizzante giovandosi del trattamento ormonale sostitutivo in un'eventuale valutazione clinica successiva. Il cardiologo, da parte sua, deve ricordare che un'efficace strategia preventiva non può prescindere, con sempre maggior conoscenza e consapevolezza delle differenze di genere, da un approccio integrato multifattoriale.

Parole chiave: Coronaropatia; Prevenzione; Fattori di rischio; Donne.

Bibliografia

1. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. Am Heart J 1986; 111: 383-90.
2. Wilkinson P, Laji K, Ranjadayalan K, Parsons L, Timmis AD. Acute myocardial infarction in women: survival analysis in first six months. BMJ 1994; 309: 566-9.
3. Bolooki H, Vargas A, Green R, Kaiser GA, Ghahramani A. Results of direct coronary artery surgery in women. J Thorac Cardiovasc Surg 1975; 69: 271-7.
4. Khan SS, Nessim S, Gray R, Czer LS, Chaux A, Matloff J. Increased mortality of women in coronary artery bypass surgery: evidence for referral bias. Ann Intern Med 1990; 112: 561-7.
5. Capocaccia R, Farchi G, Mariotti S, et al. La mortalità in Italia nell'anno 1987. Roma: Istituto Superiore di Sanità (Rapporti Istisan, 90/18), 1987.
6. Khaw KT. Where are the women in studies of coronary heart disease? BMJ 1993; 306: 1145-6.
7. Capocaccia R, Farchi G, Barcherini S, et al. La mortalità in Italia nell'anno 1994. Roma: Istituto Superiore di Sanità (Rapporti Istisan 98/12), 1998.
8. Giampaoli S, Menotti A. Epidemiology and risk factors for cardiovascular diseases in women. Ann Ist Super Sanita 1992; 28: 335-41.
9. Ferrario M, Cesana G, Vanuzzo D, Pilotto L, Sega R, Giampaoli S. Sorveglianza epidemiologica della occorrenza della cardiopatia ischemica: risultati dalle aree MONICA italiane e proposta di un modello semplificato di stima. G Ital Cardiol 1999; 29 (Suppl 2): 161-7.
10. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. The WHO MONICA Project. Lancet 1999; 353: 1547-57.
11. Achilli F, Valagussa L, Valagussa F, De Vito G, Ferrario M, Cesana G. Changes in the treatment of cardiac emergencies and their influence on fatalities. Data from the MONICA Project, Brianza Area. G Ital Cardiol 1997; 27: 790-802.
12. Chambless L, Keil U, Dobson A, et al. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease. Results from the MONICA Project 1985-1990. Circulation 1997; 96: 3849-59.
13. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. Lancet 2000; 355: 675-87.
14. Menotti A, Farchi G, Seccareccia F. The prediction of coronary heart disease mortality as a function of major risk factors in over 30 000 men in the Italian RIFLE Pooling Project. A comparison with the MRFIT primary screenees. The RIFLE Research Group. J Cardiovasc Risk 1994; 1: 263-70.
15. The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Mortality after 16 years for participants randomized to the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Circulation 1996; 94: 946-51.
16. Menotti A, Keys A, Blackburn H, et al. Comparison of multivariate predictive power of major risk factors for coronary heart disease in different countries: results from eight nations of the Seven Country Study, 25 year follow-up. J Cardiovasc Risk 1996; 3: 69-75.
17. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. Eur Heart J 1998; 19: 1434-503.
18. Lowe LP, Greenland P, Ruth KJ, Stamler R, Stamler J. Impact of major cardiovascular disease risk factors, particularly in combination, on 22-year mortality in women and men. Arch Intern Med 1998; 158: 2007-14.
19. Smith SC, Greenland P, Grundy SM. AHA Scientific Statement. Prevention Conference V. Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: executive summary, American Heart Association. Circulation 2000; 101: 111-20.
20. Stampfer MJ, Willet WC, Colditz GA, et al. Coronary heart disease risk factors in women: the Nurses' Health Study experience. In: Eaker E, Packard B, Wenger NK, Clarkson TB, Tyroler HA, eds. Coronary heart disease in women. New York, NY: Haymarket Doyma, 1987: 83-9.
21. Bush TL, Barrett-Connor E. Noncontraceptive estrogen use and cardiovascular disease. Epidemiol Rev 1985; 7: 89-104.
22. Higgins M, Keller JB, Ostrander LD. Risk factors for coronary heart disease in women: Tecumseh Community Health Study, 1959-80. In: Eaker E, Packard B, Wenger NK, Clarkson TB, Tyroler HA, eds. Coronary heart disease in women. New York, NY: Haymarket Doyma, 1987: 90-8.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:14:38

23. Willett WC, Green A, Stamfer MJ, et al. Relative and absolute excess of risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. N Engl J Med 1987; 317: 1303-9.
24. Hays JT, Hurt RD, Dale LC. Smoking cessation. In: Manson JE, Ridker PM, Gaziano JM, Hennekens CH, eds. Prevention of myocardial infarction. New York, NY: Oxford University Press, 1996: 99-129.
25. Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress: a report of the Surgeon General, 1989. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, 1989 (DHHS publication no. CDC 89-8411).
26. Menotti A, Seccareccia F, Lanti M, et al. Mean levels and distributions of some cardiovascular risk factors in Italy in the 1970's and 1980's. The Italian RIFLE Pooling Project. Risk factors and life expectancy. G Ital Cardiol 1995; 25: 1539-72.
27. Giampaoli S, Vanuzzo D. Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare: risultati preliminari. Gruppo di Ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. G Ital Cardiol 1999; 29 (Suppl 2): 19-22.
28. Rich-Edwards JW, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. The primary prevention of coronary heart disease in women. N Engl J Med 1995; 332: 1758-66.
29. Giampaoli S, Vanuzzo D. Cardiovascular risk factors in Italy: an interpretation with reference to the National Health Plan 1998-2000. Research Group of the Cardiovascular Epidemiologic Observatory. G Ital Cardiol 1999; 29: 1463-71.
30. Hughes JR, Goldstein MG, Hurt RD, Shiffman S. Recent advances in pharmacotherapy of smoking. JAMA 1999; 281: 72-6.
31. Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S. Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. N Engl J Med 1990; 322: 213-7.
32. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in US adult population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. Hypertension 1995; 25: 305-13.
33. Sytkowski PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment, and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study 1950 to 1990. Circulation 1996; 93: 697-703.
34. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990; 335: 765-74.
35. Farinaro E, Trevisan M, Jossa F, et al. INTERSALT in Italy: findings and community health implications. J Hum Hypertens 1991; 5: 15-9.
36. The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413-46.
37. Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. The effects of nonpharmacological intervention on blood pressure of persons with high normal levels: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase I. JAMA 1992; 267: 1213-20.
38. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, et al. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators. Ann Intern Med 1997; 126: 761-7.
39. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. 2. Short-term reduction in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827-38.
40. Hypertension Detection and Follow-Up Program Cooperative Group. Effect of stepped care treatment on the incidence of myocardial infarction and angina pectoris: 5-year findings of the Hypertension Detection and Follow-Up Program. Hypertension 1984; 6 (Suppl I): I198-I206.
41. Anastos K, Charney P, Charon RA, et al. Hypertension in women: what is really known? The Women's Caucus, working group on women's health of the Society of General Internal Medicine. Ann Intern Med 1991; 115: 287-93.
42. Saltzberg S, Stroh JA, Frishman WH. Isolated systolic hypertension in the elderly: pathophysiology and treatment. Med Clin North Am 1988; 72: 523-47.
43. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. JAMA 1991; 265: 3255-64.
44. Ulbricht TL, Southgate DA. Coronary heart disease: seven dietary actors. Lancet 1991; 338: 985-92.
45. Trevisan M, Krogh V, Freudenheim JL, et al. Diet and coronary heart disease risk factors in a population with varied intake. The Research Group ATS-RF2 of the Italian National Research Council. Prev Med 1990; 19: 231-41.
46. Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Intake of trans-fatty acid and risk of coronary heart disease among women. Lancet 1993; 341: 581-5.
47. Willett WC, Lenart EB. Dietary factors. In: Manson JE, Ridker PM, Gaziano JM, Hennekens CH, eds. Prevention of myocardial infarction. New York, NY: Oxford University Press, 1996: 351-83.
48. Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barrett-Connor E. Cardiovascular disease in women. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 1997; 96: 2468-82.
49. Fuchs CS, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Alcohol consumption and mortality among women. N Engl J Med 1995; 332: 1245-50.
50. Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, Glynn RJ, Hennekens CH. Association of moderate alcohol consumption and plasma concentration of endogenous tissue-type plasminogen activator. JAMA 1994; 272: 929-33.
51. LaRosa JC, Hunninghake D, Bush D, et al. The cholesterol facts: a summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol and coronary heart disease: a joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation 1990; 81: 1721-33.
52. Wenger NK. Exclusion of the elderly and women from coronary trials: is their quality of care compromised? JAMA 1992; 268: 1460-1.
53. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham study. JAMA 1986; 256: 2835-8.
54. Jacobs DR Jr, Meban IL, Bangdiwala SI, Criqui MH, Tyroler HA. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. Am J Epidemiol 1990; 131: 32-47.
55. Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, Barrett-Connor E, Payne GH, Harlan WR. Cholesterol and heart disease in older persons and women: review of an NHLBI workshop. Ann Epidemiol 1992; 2: 161-76.
56. Swahn E. The care of patients with ischaemic heart disease from gender perspective. Eur Heart J 1998; 19: 1758-65.
57. Sempos CT, Cleeman JI, Carroll MD, et al. Prevalence of high blood cholesterol among US adults: an update based on guidelines from the second report of the National Cho-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:14:38

lesterol Education Program Adult Treatment Panel. JAMA 1993; 269: 3009-14.
58. Approvazione del Piano Sanitario Nazionale per il triennio 1998-2000. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n 288 del 10 dicembre 1998.
59. Moreno GT, Manson JE. Cholesterol and coronary heart disease in women: an overview of primary and secondary prevention. Coron Artery Dis 1993; 4: 580-7.
60. Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. BMJ 1990; 301: 309-14.
61. Walsh JM, Grady D. Treatment of hyperlipidemia in women. JAMA 1995; 274: 1152-8.
62. Downs TR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Study. JAMA 1998; 279: 1615-22.
63. National Cholesterol Education Program. Second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). Circulation 1994; 89: 1333-445.
64. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA 1993; 269: 3015-23.
65. LaRosa JC. Triglycerides and coronary risk in women and the elderly. Arch Intern Med 1997; 157: 961-8.
66. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. N Engl J Med 1996; 335: 1001-9.
67. Miettinen TA, Pyorala K, Olsson AG, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Group. Circulation 1997; 96: 4211-8.
68. Schrott HG, Bittner V, Vittinghoff E, Herrington DM, Hulley S. Adherence to National Cholesterol Education Program treatment goals in postmenopausal women with heart disease. The HERS Research Group. JAMA 1997; 277: 1281-6.
69. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D'Agostino RB, Strauss WE. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1007-19.
70. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al. AHA/ACC Scientific Statement: Consensus Panel Statement. Guide to preventive cardiology for women. Circulation 1999; 99: 2480-4.
71. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. Arch Intern Med 1991; 151: 1141-7.
72. Barrett-Connor E, Wingard DL. Sex differential in ischemic heart disease mortality in diabetics: a prospective population-based study. Am J Epidemiol 1983; 118: 489-96.
73. Barrett-Connor E, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? JAMA 1991; 265: 627-31.
74. Ruderman NB, Haudenschild C. Diabetes as an atherogenic factor. Prog Cardiovasc Dis 1984; 26: 373-412.
75. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. Diabetes Care 1998; 21: 360-7.
76. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998; 15: 539-53.
77. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 1998; 21 (Suppl 1): 523-33.
78. Mestman JH. Follow-up studies in women with gestational diabetes mellitus: the experience at Los Angeles County/University of Southern California Medical Center. In: Weiss PAM, Coustan DR, eds. Gestational diabetes. Vienna: Springer-Verlag, 1988: 191-8.
79. O'Sullivan JB. Workshop 4: subsequent morbidity among gestational diabetic women. In: Sutherland HW, Stowers JM, eds. Carbohydrate metabolism in pregnancy and newborn. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984: 174-80.
80. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. JAMA 1999; 282: 1523-9.
81. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. N Engl J Med 1990; 322: 882-9.
82. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjostrom L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. BMJ 1984; 289: 1257-61.
83. Folsom AR, Kaye SA, Sellers TA, et al. Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. JAMA 1993; 269: 483-7.
84. Krauss RM, Winston M, Fletcher BJ, Grundy SM. Obesity: impact on cardiovascular disease. Circulation 1998; 98: 1472-6.
85. Bjorntorp P. Regional patterns of fat distribution. Ann Intern Med 1985; 103: 994-5.
86. Wood PD, Stefanick ML, Williams PT, Haskell WL. The effects on plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women. N Engl J Med 1991; 325: 461-6.
87. Goldbourt U, Medalie JH. High density lipoprotein cholesterol and incidence of coronary heart disease. The Israeli Ischaemic Heart Disease Study. Am J Epidemiol 1979; 109: 296-308.
88. Folsom AR, Arnett DK, Hutchinson RG, Liao F, Clegg LX, Cooper LS. Physical activity and incidence of coronary heart disease in middle-aged women and men. Med Sci Sports Exerc 1997; 29: 901-9.
89. Physical activity and health. A report of the surgeon general. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, 1996.
90. Goldbourt U. Physical activity, long-term CHD mortality and longevity: a review of studies over the last 30 years. World Rev Nutr Diet 1997; 82: 229-39.
91. Blair SN, Kohl HW III, Barlow CE, Paffenbarger RS Jr, Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all cause mortality: a prospective study of healthy and unhealthy men. JAMA 1995; 273: 1093-8.
92. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Changes in physical activity, mortality, and incidence of coronary heart disease in older men. Lancet 1998; 351: 1603-8.
93. US Department of Health and Human Services. Physical activity and health: A report of the surgeon general. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 1996.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:14:38

94. Sherman SE, D'Agostino RB, Cobb JL, Kannel WB. Physical activity and mortality in women in the Framingham Heart Study. Am Heart J 1994; 128: 879-84.
95. Owens JF, Matthews KA, Wing RR, Kuller LH. Physical activity and cardiovascular risk: a cross-sectional study of middle-aged premenopausal women. Prev Med 1990; 19: 147-57.
96. Kushi LH, Fee RM, Folsom AR, Mink PJ, Anderson KE, Sellers TA. Physical activity and mortality in postmenopausal women. JAMA 1997; 277: 1287-92.
97. Manson JE, Lee IM. Exercise for women: how much pain for optimal gain? N Engl J Med 1996; 334: 1325-7.
98. Pescatello L, Miller B, Danias PG, et al. Dynamic exercise normalizes resting blood pressure in mildly hypertensive premenopausal women. Am Heart J 1999; 138: 916-21.
99. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 2000; 342: 454-60.
100. Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M. Physical activity and the risk of breast cancer. N Engl J Med 1997; 336: 1269-75.
101. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA 1995; 273: 402-7.
102. Physical activity and cardiovascular health. NIH Consensus development panel on physical activity and cardiovascular health. JAMA 1996; 276: 241-6.
103. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Menopause and heart disease: a review. Ann NY Acad Sci 1990; 592: 193-203.
104. Gorodeski GI. Impact of the menopause on the epidemiology and risk factors of coronary artery heart disease in women. Exp Gerontol 1994; 29: 357-75.
105. Bush TL. The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women. Ann NY Acad Sci 1990; 592: 263-71.
106. Ryan KJ. Estrogens and atherosclerosis. Clin Obstet Gynecol 1976; 19: 805-15.
107. Crawford SL, Johannes CB. The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1803-6.
108. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. N Engl J Med 1987; 316: 1105-10.
109. Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. JAMA 1991; 265: 1861-7.
110. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. Circulation 1987; 75: 1102-9.
111. van Beresteijn EC, Korevaar JC, Huijbregts PC, Schouten EG, Burema J, Kok FJ. Perimenopausal increase in serum cholesterol: a 10-year longitudinal study. Am J Epidemiol 1993; 137: 383-92.
112. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. JAMA 1995; 273: 199-208.
113. Barrett-Connor E, Slone S, Greendale G, et al. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study: primary outcomes in adherent women. Maturitas 1997; 27: 261-74.
114. Espeland MA, Marcovina SM, Miller V, et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on lipoprotein(a) concentration. PEPI Investigators. Circulation 1998; 97: 979-86.
115. Espeland MA. Cardioprotective effects of postmenopausal hormone treatment. Am J Cardiol 1998; 82: 37S-39S.
116. Staessen JA, Bulpitt CJ, Fagard R, et al. The influence of menopause on blood pressure. In: Safar M, Stimpel M, Zanchetti A, eds. Hypertension in postmenopausal women. Berlin, Heidelberg, New York, NY: Springer, 1994: 15-26.
117. Barrett-Connor E. Hormone replacement therapy. BMJ 1998; 317: 457-61.
118. Rosano GM, Sarrel PM, Poole-Wilson PA, Collins P. Beneficial effect of oestrogen on exercise-induced myocardial ischaemia in women with coronary artery disease. Lancet 1993; 342: 133-6.
119. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 1996; 335: 453-61.
120. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Ann Intern Med 1992; 117: 1016-37.
121. Rossouw JE, for Women's Health Initiative. Does estrogen have a role in prevention of cardiovascular disease? J Clin Endocrinol Metab 1999; 64: 1806-10.
122. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. N Engl J Med 1997; 336: 1769-75.
123. Posthuma WF, Westendorp RG, Vanderbrouke JP. Cardioprotective effect of hormone replacement therapy in postmenopausal women: is the evidence biased? BMJ 1994; 308: 1268-9.
124. Rodstrom K, Bengtsson C, Lissner L, Bjorkelund C. Preexisting risk factor profiles in users and non-users of hormone replacement therapy: prospective cohort study in Gothenburg, Sweden. BMJ 1999; 319: 890-3.
125. 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: 605-13.
126. Bairey Merz CN. The efficacy of hormonal therapy for reducing coronary artery disease in women. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1810-2.
127. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. Lancet 1996; 348: 977-80.
128. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet 1997; 350: 1047-59.
129. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 1995; 332: 1589-93.
130. Pilote L, Hlatky MA. Attitudes of women toward hormone therapy and prevention of heart disease. Am Heart J 1995; 129: 1237-8.
131. Greenland P, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, Behar S. In-hospital and 1-year mortality in 1524 women after myocardial infarction: comparison with 1315 men. Circulation 1991; 83: 484-91.
132. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. The Women's Health Initiative Study Group. Control Clin Trials 1998; 19: 61-109.
133. Rossouw JE, Hurd S. The Women's Health Initiative: recruitment complete - looking back and looking forward. J Womens Health 1999; 8: 3-5.
134. Villecco AS, De Aloysio D, Foderaro S, et al. Comparison of the effects of simvastatin versus hormone replacement therapy in the treatment of postmenopausal women with primary hypercholesterolemia. Curr Ther Res 1995; 56: 515-29.
135. American Heart Association. 1997 Heart and stroke facts: statistical update. Dallas, TX: American Heart Association, 1996.