

Dai dati epidemiologici ai nuovi obiettivi nelle malattie cardiovascolari della donna

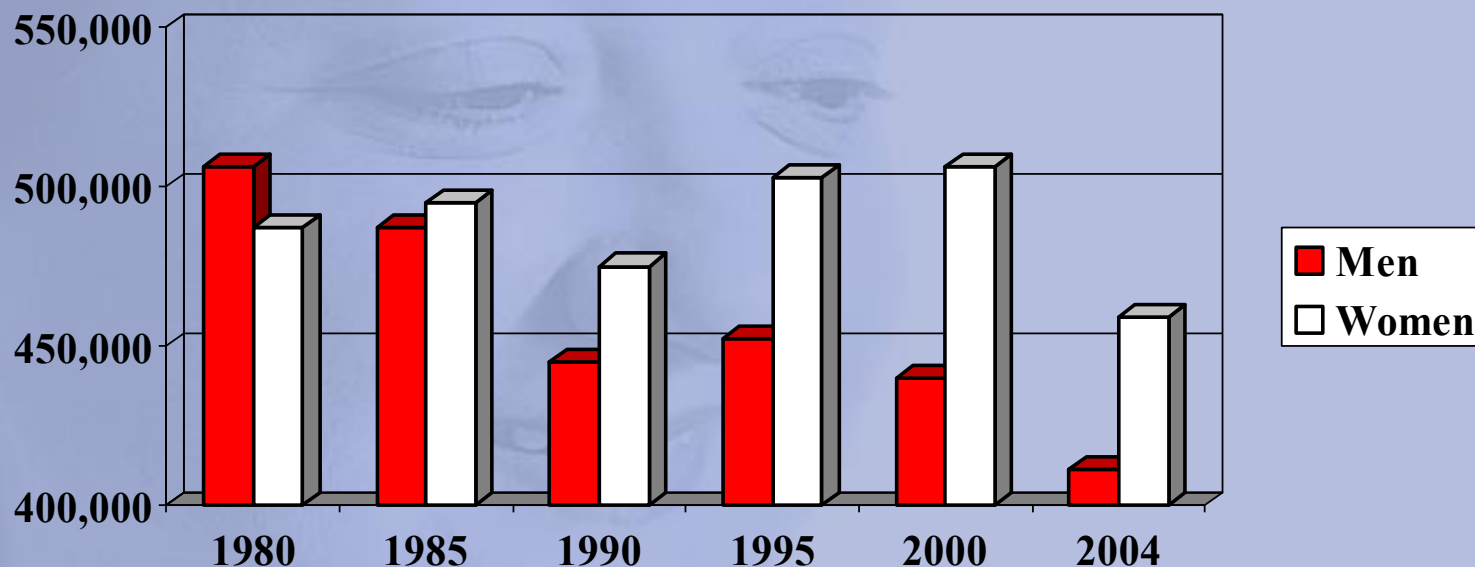


Dott.ER Cosentino
Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare
Università degli Studi di Bologna



È accertato che

Cardiovascular Disease Mortality: U.S. Males and Females 1980-2004

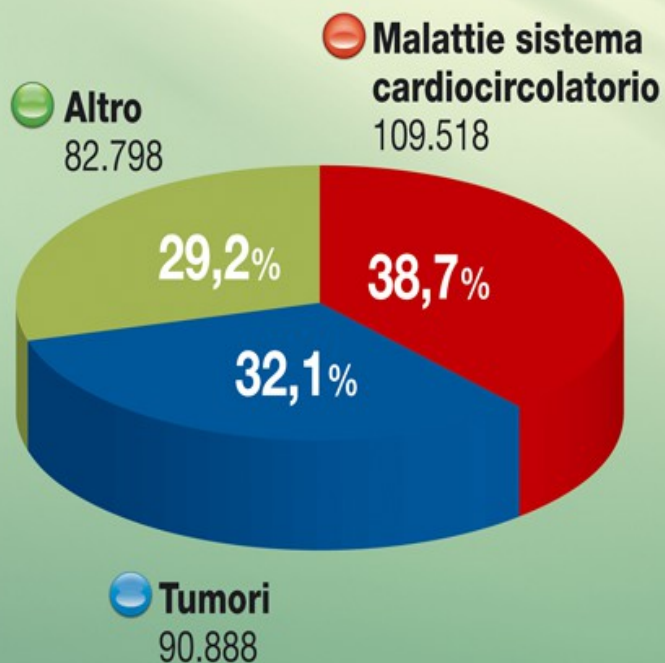


Le malattie cardiovascolari sono la causa più frequente di morte nelle donne

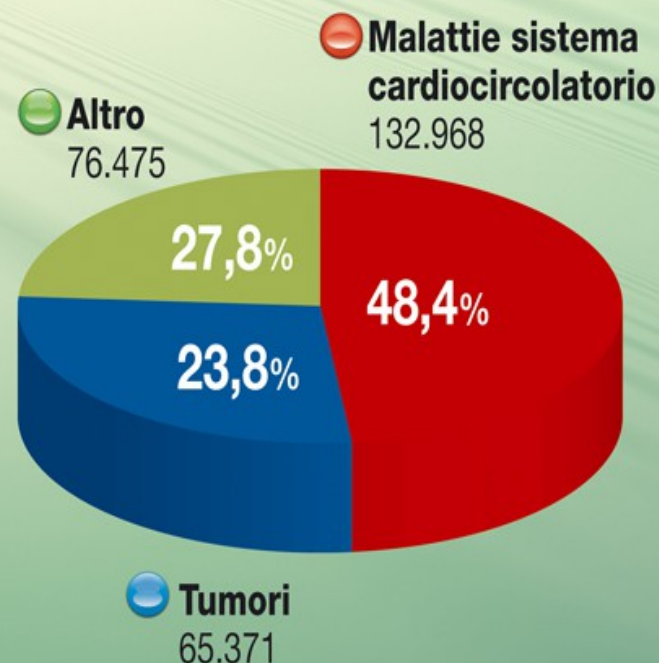
Le principali cause di morte in Italia

Rapporti ISTISAN 2002

Uomini



Donne

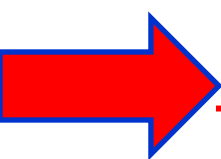


AHA Guideline

Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update

Lori Mosca, MD, MPH, PhD, Chair; Carole L. Banka, PhD; Emelia J. Benjamin, MD; Kathy Berra, MSN, NP; Cheryl Bushnell, MD; Rowena J. Dolor, MD, MHS; Theodore G. Ganiats, MD; Antoinette S. Gomes, MD; Heather L. Gornik, MD, MHS; Clarissa Gracia, MD, MSCE; Martha Gulati, MD, MS; Constance K. Haan, MD;

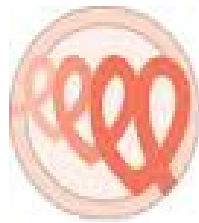
*Representing the following participating organizations and major cosponsors: the American Heart Association (L.M., C.L.B., E.J.B., K.B., C.B., R.J.D., A.S.G., H.L.G., E.K., E.D.M., L.K.N., S.O., P.O., M.C.O., R.F.R., R.H.S., N.J.S., K.A.T., E.U., N.K.W.), American Academy of Family Physicians (T.G.G.), American College of Obstetricians and Gynecologists (C.G.), American College of Cardiology Foundation (M.G.), Society of Thoracic Surgeons (C.K.H.), American Medical Women's Association (D.R.J.), Centers for Disease Control and Prevention (N.K.), Ad Hoc Writing Group Member (D.P.), Office of Research on Women's Health (V.W.P.), Association of Black Cardiologists (R.S.), American College of Physicians (K.S.),[†] World Heart Federation (S.C.S.), National Heart, Lung, and Blood Institute (G.S.), and American College of Nurse Practitioners (B.A.T.).



Worldwide, cardiovascular disease (CVD) is the largest single cause of death among women, accounting for one third of all deaths.¹ In many countries, including the United States, more women than men die every year of CVD, a fact largely unknown by physicians.

RISCHIO CV NELLE DONNE

- La malattia coronarica è il killer n.1 delle donne.
- Solo il 13 % delle donne ritiene necessario sottoporsi ad accertamenti cardiovascolari anche se è a conoscenza che la malattia coronarica è il killer n.1
- Il 64% di donne che muore improvvisamente per malattia coronarica non ha avuto precedentemente sintomi riferibili a cardiopatia ischemica.
- L'incidenza delle malattie cardiovascolari è 2/3 volte più alta nelle donne in fase post-menopausale rispetto a quella presente in donne di pari età in fase pre-menopausale.
- Negli USA per malattie cardiovascolari muoiono mezzo milione di donne per anno, circa una al minuto



Framingham Heart Study

A Project of the National Heart, Lung, and Blood Institute and Boston University

- Menopause and Risk of Cardiovascular Disease
the Framingham Study

- *William B. Kannel*

- 2873 donne “osservate”: solo 20 eventi cardiovascolari prima della menopausa, mentre 70 nella fase post-menopausa

- Annals of internal Medicine 85:447-452, 1976

- Il Framingham Study aveva evidenziato che la menopausa comporta un aumento del rischio di malattie cardiovascolari

MENOPAUSA UN FATTORE DI RISCHIO UNICO

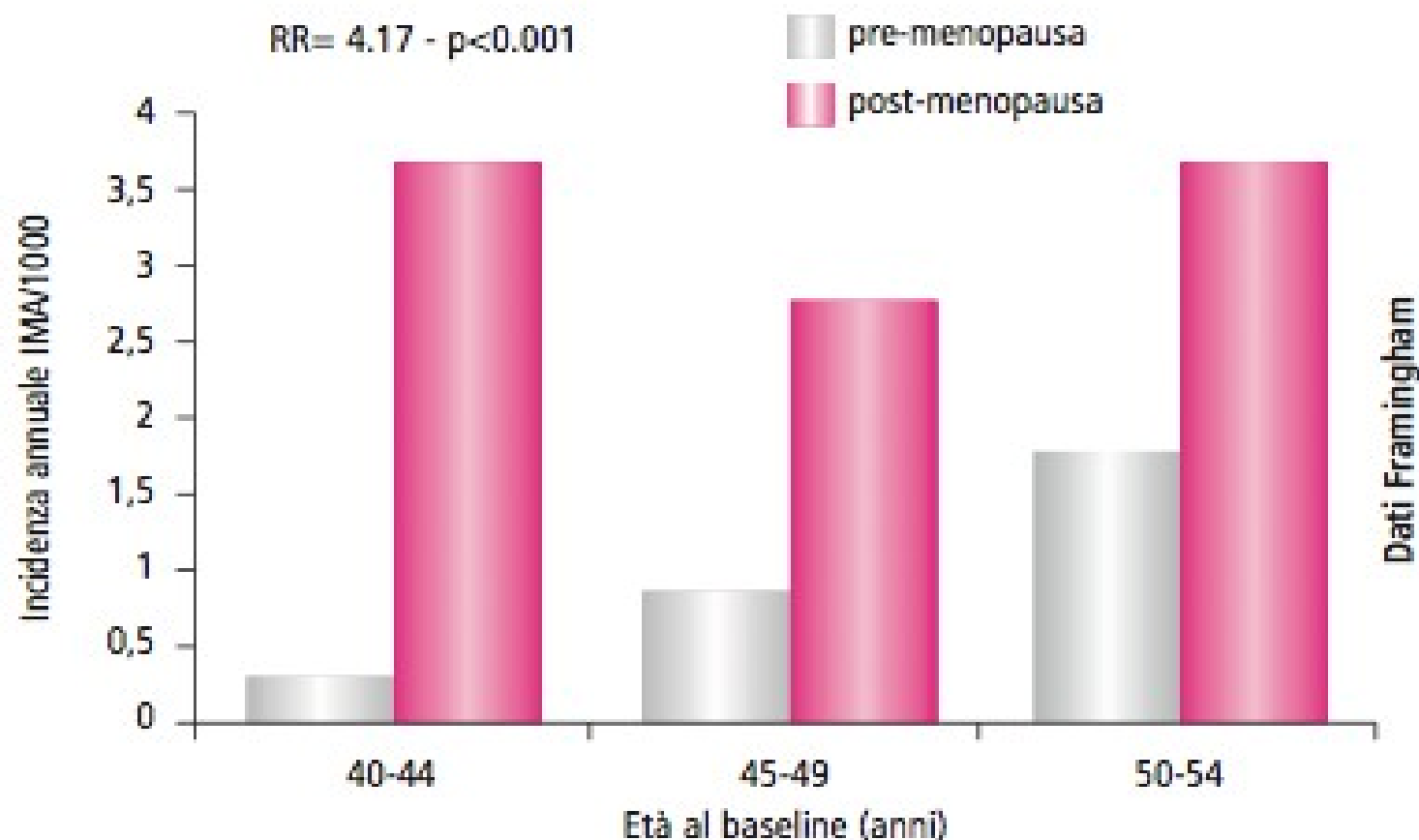


Figura 2. Incidenza di infarto miocardico acuto nelle donne nel periodo pre e post menopausale. (Studio di Framingham).

Le prove necessarie per decidere: Breve storia della terapia ormonale sostitutiva

**La Terapia Ormonale Sostitutiva
e' una protezione o un fattore di
rischio ?**



Nurse's Health Study

TABLE 2. RELATIVE RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASE AMONG CURRENT USERS OF CONJUGATED ESTROGEN ALONE OR WITH PROGESTIN AS COMPARED WITH NONUSERS, 1978 TO 1992.*

HORMONE USE	PERSON-YEARS	MAJOR CORONARY DISEASE			STROKE (ALL TYPES)		
		NO. OF CASES	RELATIVE RISK (95% CI)		NO. OF CASES		
			Age Adjusted	Multivariate Adjusted†		Adjusted	Adjusted†
Never used	304,744	431		1.0	270		1.0
Currently used							
Estrogen alone	82,626	47	0.45 (0.34-0.60)	0.60 (0.43-0.83)	74	1.13 (0.88-1.46)	1.27 (0.95-1.69)
Estrogen with progestin	27,161	8	0.22 (0.12-0.41)	0.39 (0.19-0.78)	17	0.74 (0.45-1.20)	1.09 (0.66-1.80)

•protective relative risks

- Il Nurse's Health Study nel 1992 aveva dimostrato che sia gli estrogeni che l'associazione estrogeni-progestinici aveva un'azione protettiva nei confronti della

- *I giornalisti avevano diffuso la notizia*

The New York Times

• Mixture May Rival Estrogen in Preventing Heart Disease

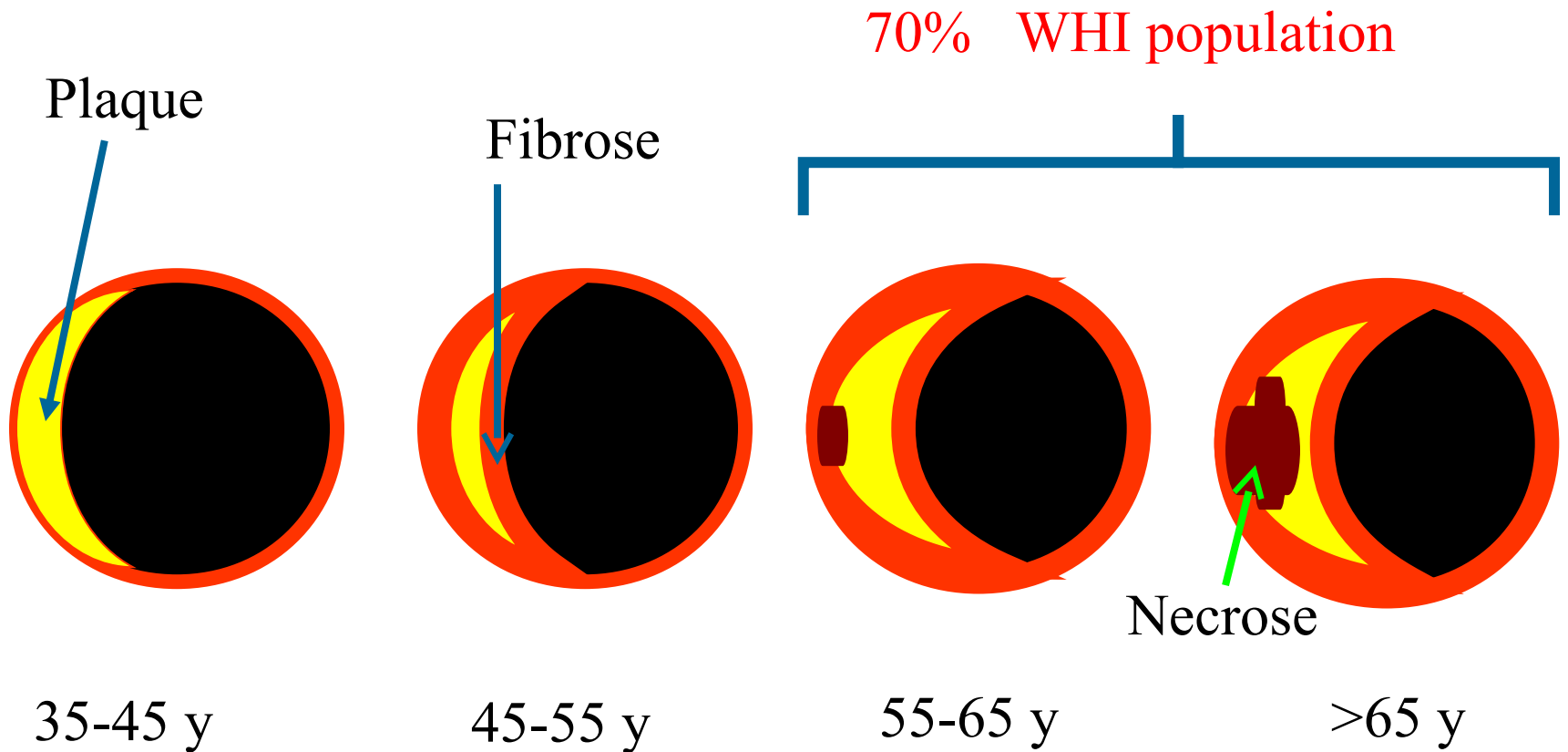
August 15, 1996, Thursday

“Widely prescribed hormone pills that combine estrogen and progestin appear to be just as effective as estrogen alone in preventing heart disease in women after menopause, a study has concluded.”

“Many women take hormones ... to reduce the risk of heart disease and broken bones.”

“More than 30 studies have found that estrogen after menopause is good for the heart.”

Evoluzione dell'ateroma con l'età



La medicina di genere



... La comunità ha sempre guardato alla salute della donna con un approccio a 'bikini', considerando essenzialmente solo il **seno e il sistema riproduttivo**, vale a dire ignorando quasi totalmente il resto dell'organismo femminile nell'ambito dei problemi di salute ...

Nanette Wenger, MD

2001: PBS documentary "A Woman's Heart"

Come nasce la medicina di genere?

Nel 1988 l'OMS ha lanciato un invito alle nazioni e alle organizzazioni internazionali per:

♂ **una migliore valutazione dei fattori di rischio che coinvolgono la salute della donna;**

♂ **lo sviluppo di strategie di prevenzione per diminuire l'impatto delle malattie che in modo sproporzionato affliggono le donne in età avanzata
(ad esempio malattia coronarica, osteoporosi e demenza)**



EVIDENZE DI EFFICACIA TERAPEUTICA NELLE DONNE: LIMITI ATTUALI

- Evidenze da studi condotti in prevalenza su uomini.
- Impiego profuso di evidenze da sottogruppi.
- Assenza pressoché totale di studi dedicati.
- Evidenze spesso ignorate anche quando presenti
- Assenza di *end-point specifici negli studi*
- Scarsa valorizzazione della interazione demografica
- Mancata separazione tra:
 - problemi specifici (p.es. quale *outcome specifico nelle donne?*)
 - confronto tra sessi (p.es. esistono differenze tra uomini e donne in relazione all'*outcome*)

**La « evidence based medicine» e' fortemente
condizionata dal bias genere**

'Il concetto che l'uomo e la donna sono diversi, anche nelle patologie che hanno in comune, potrebbe sembrare ovvio, ma finora non e' stato così *Tommaso Simoncini*

Risposta terapeutica

Diversa risposta terapeutica nelle donne rispetto agli uomini è legata:

- ↓ Minore massa corporea
- ↓ Diverso profilo ormonale in menopausa
- ↑ Percentuale di tessuto adiposo



L'adipe varia in funzione delle età, nella donna dal 33% in età fertile al 48%, nell'uomo dal 18% al 36% nello stesso arco di età



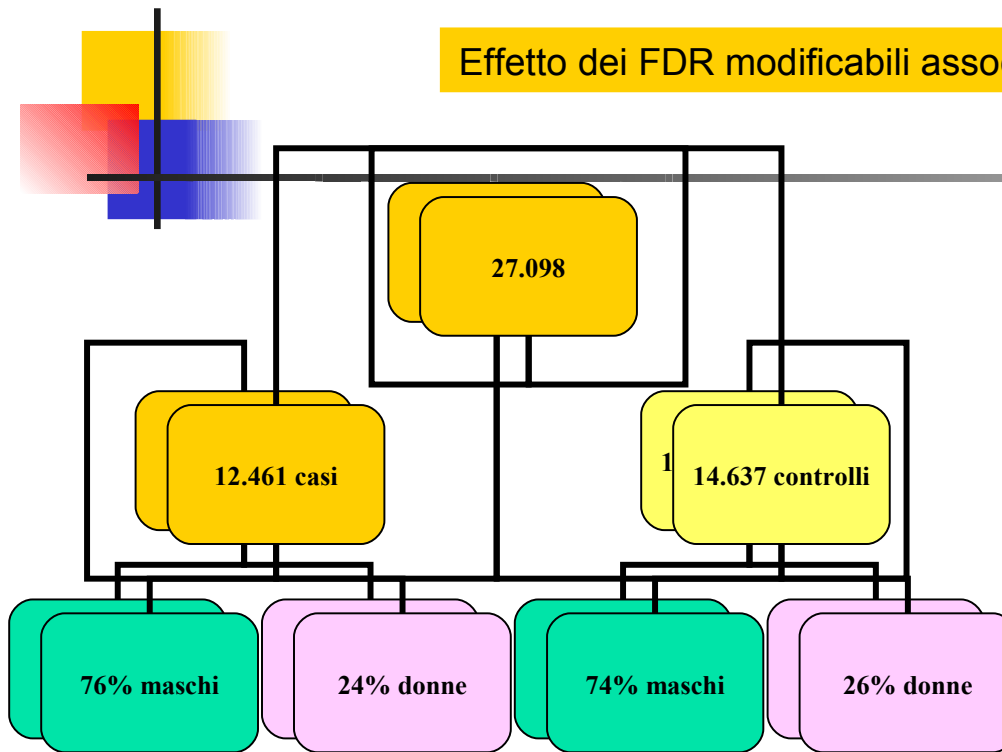
VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELLA DONNA

- **FATTORI DI RISCHIO TRADIZIONALI**
- **NUOVI ED EMERGENTI FATTORI DI RISCHIO**
- **FATTORI DI RISCHIO GENDER SPECIFICI –
ipertensione arteriosa e gravidanza
menopausa**

INTERHEART STUDY

Lancet 2004; 364:937-952

Effetto dei FDR modificabili associati ad IMA in 52 paesi



- Fumo
- Dislipidemia
- Diabete
- Ipertensione
- Fattori psicosociali
- **Obesità addominale**
- Dieta
- **Esercizio fisico**
- Consumo di alcool

$p < 0.0001$

Età mediana del primo evento :
più bassa di 9 anni nel maschio

$p < 0.03$

**Nove fattori di rischio, facilmente misurabili,
“spiegano” oltre il 90% degli infarti miocardici**

DONNA E FATTORI DI RISCHIO

differenze di genere

- Prevalenza di fumo nelle donne (18%) specie giovani (2-3 volte), ridotta % di cessazioni del fumo
- Tardiva comparsa di ipertensione (45%), prevalentemente sistolica nell'anziana
- Ipercolesterolemia accentuata dalla menopausa (36%), scarsa % di donne trattate farmacologicamente
- Maggiore incidenza di sindrome metabolica (32+12% diabetiche), specie dopo la menopausa; 48% sedentarie, 30% obese

Distribuzione percentuale del campione in base all'abitudine al fumo (analisi secondo il sesso)

Base: Tutti gli Adulti
(3.052 casi)



Non Fumatori:
65,2%

Uomini:
56,2 %

Donne:
73,4%



Ex Fumatori:
12,8%

Uomini:
18,4%

Donne:
7,6%



Fumatori:
22,0%

Uomini:
25,4%

Donne:
18,9%



Numero di sigarette fumate/die	Totale Fumatori	Fumatori Uomini	Fumatrici Donne
Meno di 15 sigarette al giorno	52,5%	43,8%	63,4%
15-24 sigarette al giorno	39,1%	46,7%	29,8%
25 o più sigarette al giorno	3,6%	4,9%	2,1%

Doxa 2014

Prevalenza del fumo di sigaretta secondo le indagini DOXA condotte fra il 1990 e il 2014

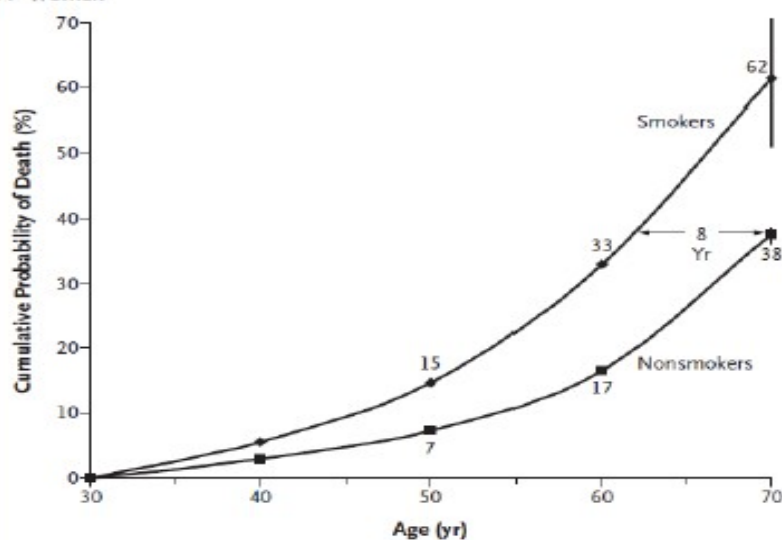


Fumo

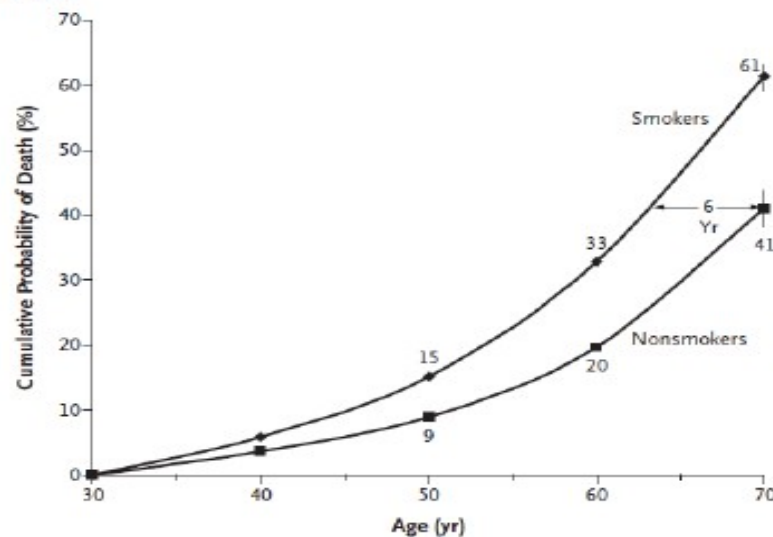


Studio caso-controllo n= 140000, India

A Women



B Men

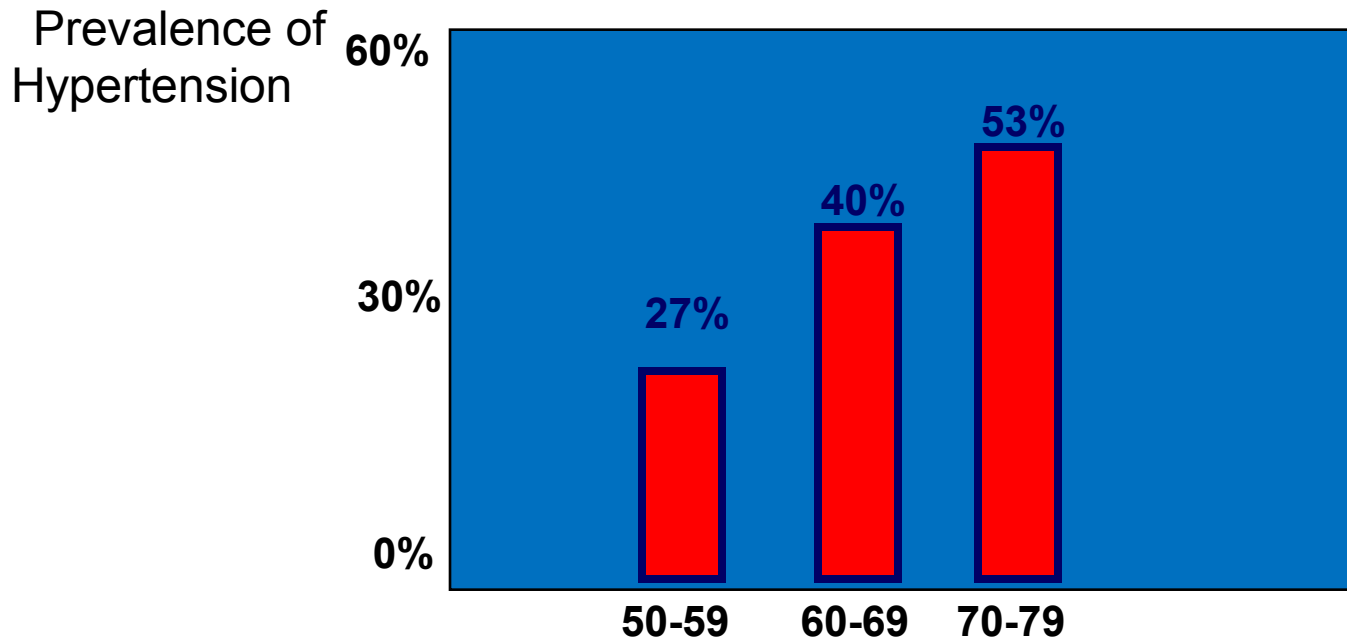


Effetto maggiore nella donna per calibro minore delle arterie coronarie

Hypertension Study

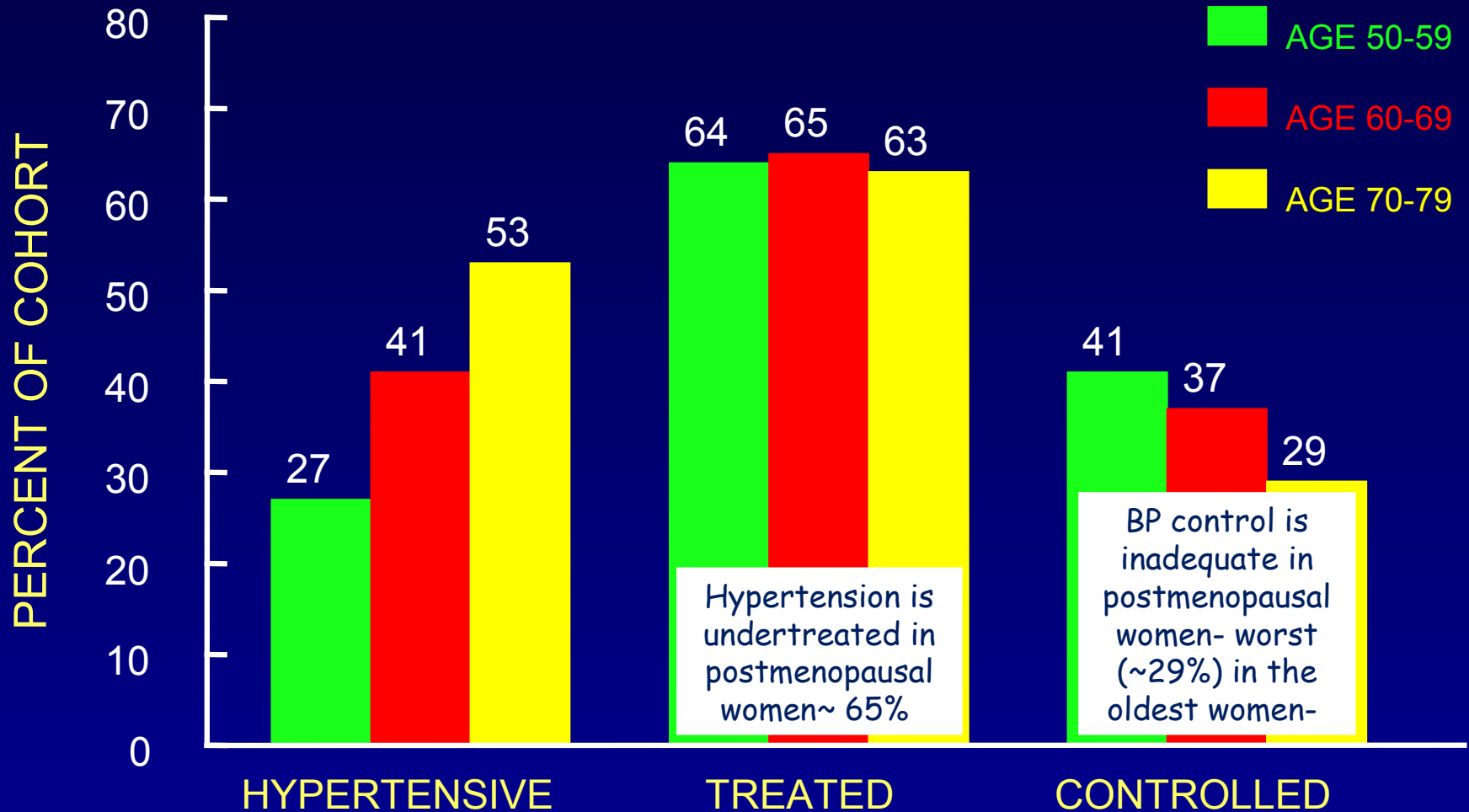
prevalence, treatment and control of high blood pressure
in postmenopausal women

Hypertension 2000, 36 (5): 780-9



Quasi un terzo delle donne in menopausa diventano ipertese

THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE- PREVALENCE AND TREATMENT STATUS BY AGE



Hypertension is most prevalent in the oldest women

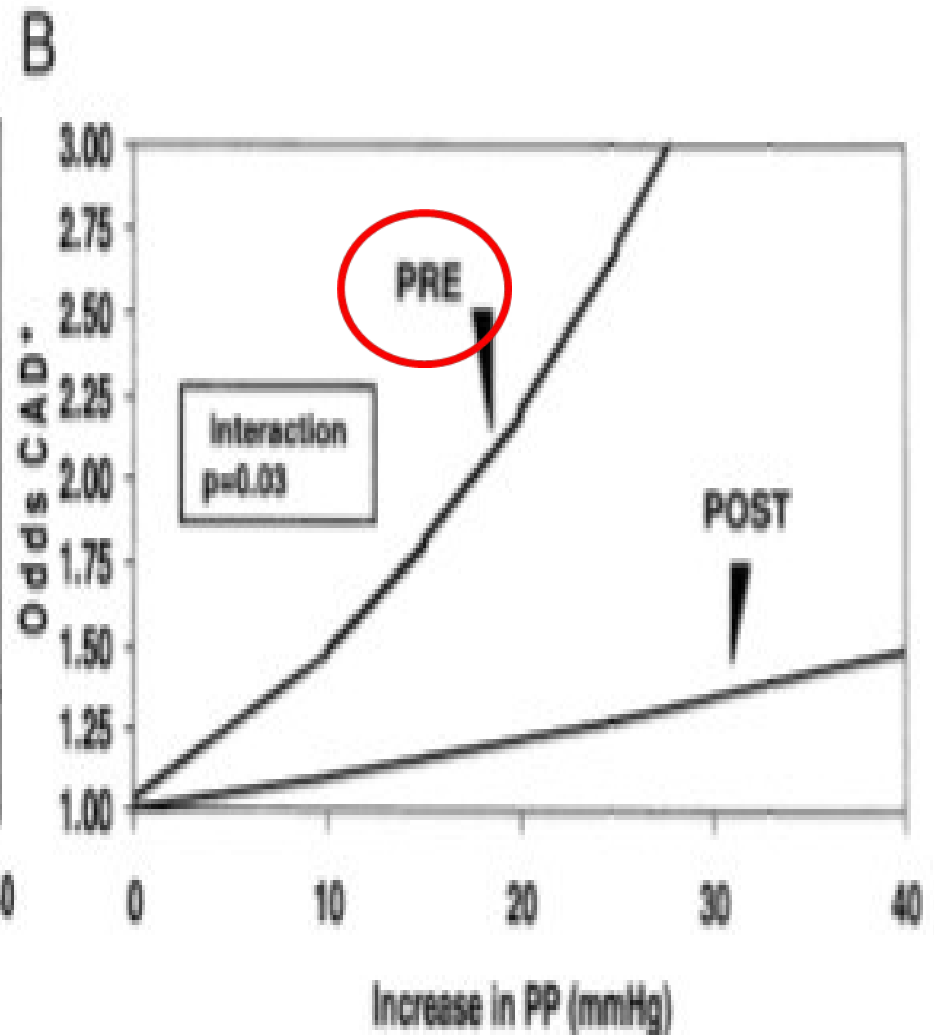
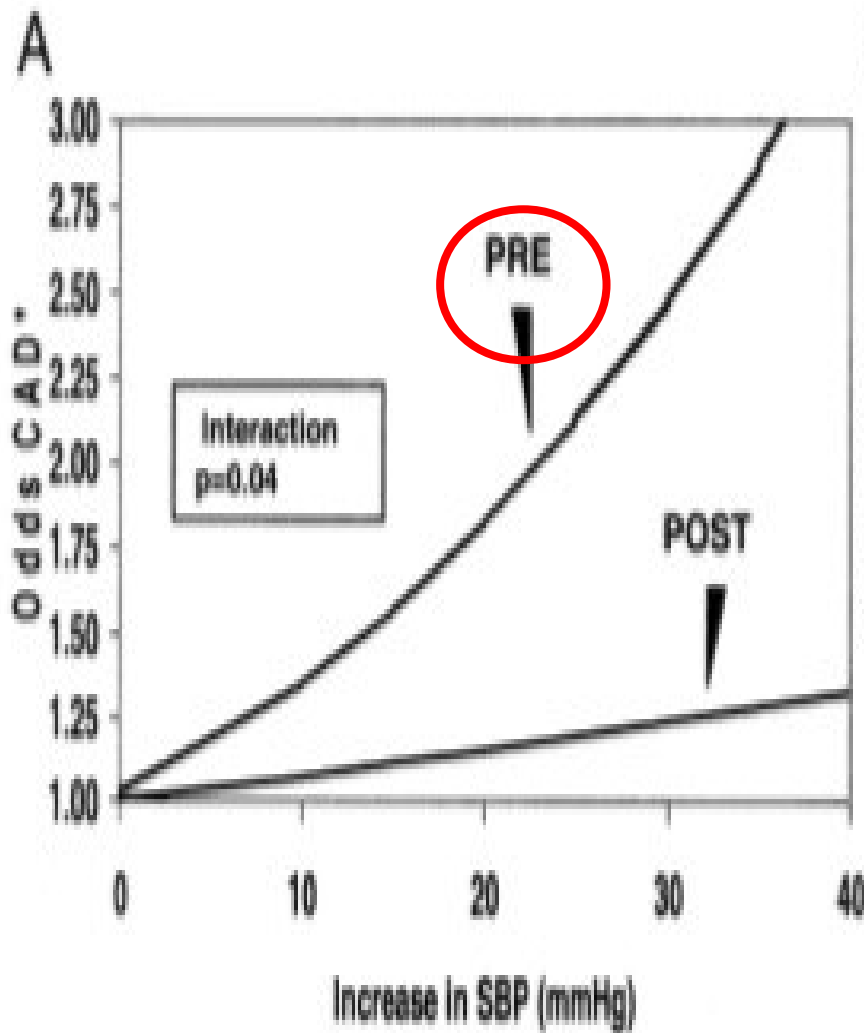
Hypertension, Menopause, and Coronary Artery Disease Risk in the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study

Gretchen L. Gierach, MPH,* B. Delia Johnson, PhD,* C. Noel Bairey Merz, MD, FACC,† Sheryl F. Kelsey, PhD,* Vera Bittner, MD, FACC,‡ Marian B. Olson, MS,* Leslee J. Shaw, PhD,§ Sunil Mankad, MD, FACC,|| Carl J. Pepine, MD, FACC,¶ Steven E. Reis, MD, FACC,# William J. Rogers, MD, FACC,‡ Barry L. Sharaf, MD, FACC,** George Sopko, MD,†† for the WISE Study Group

Pittsburgh, Pennsylvania; Los Angeles, California; Birmingham, Alabama; Atlanta, Georgia; Gainesville, Florida; Providence, Rhode Island; and Bethesda, Maryland

- OBJECTIVES** We evaluated whether the relationship between hypertension, other cardiac risk factors, and coronary artery disease (CAD) is modulated by menopausal status and/or age.
- BACKGROUND** The relative contribution of age versus menopausal status in the development of CAD in women remains unclear.
- METHODS** We compared systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), pulse pressure (PP), and traditional cardiac risk factors for CAD in premenopausal (n = 123) and postmenopausal (n = 482) women undergoing coronary angiography for suspected ischemia. To assess the relative contribution of age versus menopausal status, we fit a hypertension-menopausal status interaction term and adjusted for age.
- RESULTS** There were similar relationships with regard to traditional coronary risk factors and angiographic CAD in premenopausal versus postmenopausal women, with few exceptions. Twenty percent of premenopausal women had angiographic CAD versus 31% of postmenopausal women (p = 0.02). Premenopausal women had lower mean (standard deviation) SBP (132 [25] vs. 139 [20] mm Hg; p < 0.0001) and lower PP (54 [18] vs. 62 [18] mm Hg; p < 0.0001) compared to postmenopausal women; however, multivariable analyses revealed that SBP was a risk factor for CAD in premenopausal (p = 0.002) but not postmenopausal women (p = 0.13), and regression slopes were significantly different (p = 0.04). This interaction effect remained after age adjustment, suggesting independent risk contribution from both age and menopausal status. A similar slope difference was observed for PP (p = 0.03) but not for DBP.
- CONCLUSIONS** Among women undergoing angiography for suspected ischemia, elevated SBP and PP are potent risk factors in premenopausal women. The results suggest that identification of hypertension in premenopausal women dictates additional CAD risk factor assessment and management. (J Am Coll Cardiol 2006;47:50S-8S) © 2006 by the American College of Cardiology Foundation





ELEVATED SBP E PP ARE POTENT RISK FACTOR IN PREMENOPAUSAL WOMEN. THE RESULT SUGGEST THAT IDENTIFICATION OF HYPERTENSION IN PREMENOPAUSAL WOMEN DICTATES ADDITIONAL CAD RISK FACTOR ASSESSMENT AND MANAGEMENT

Misure di CENTRALITA'

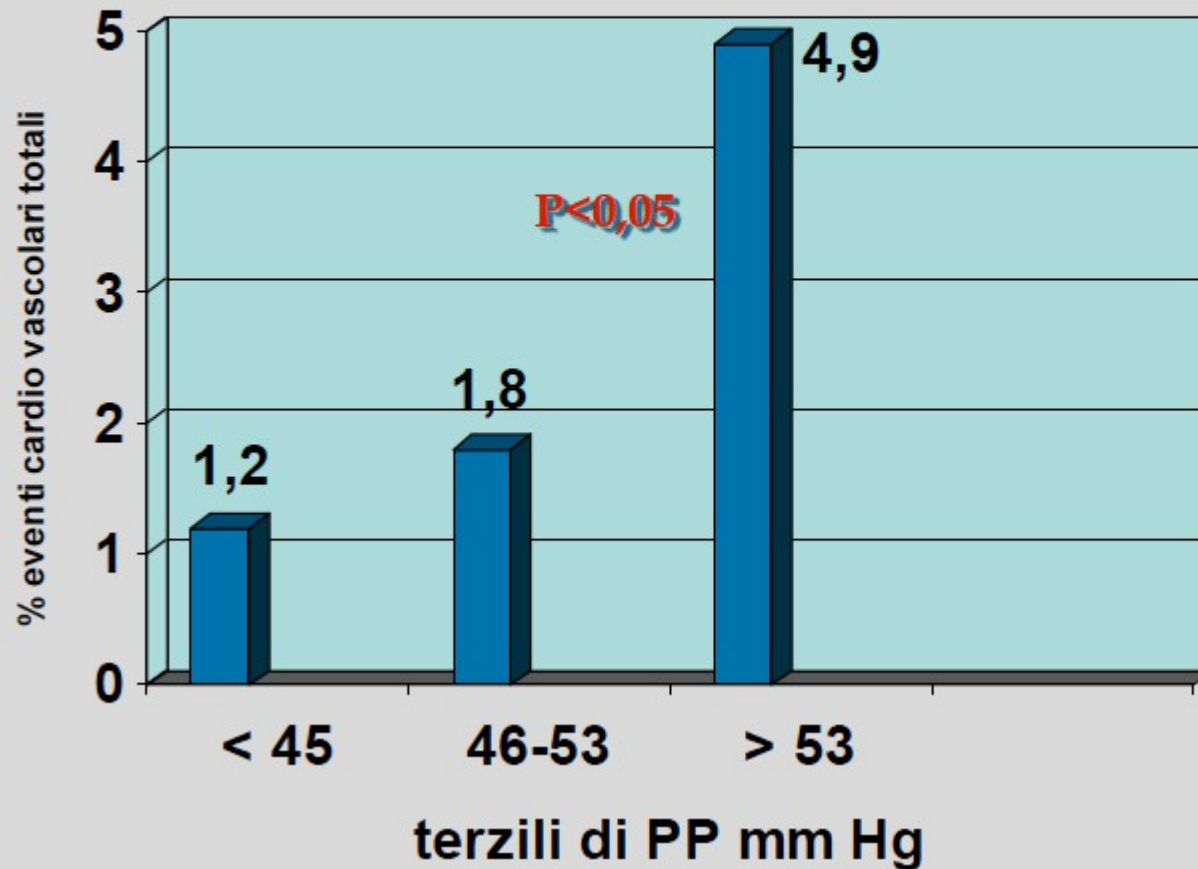
■ Valutazione della "Pulse Pressure":

- Una significativa associazione è stata trovata tra la "PP" (PAS – PAD) media del monitoraggio ambulatorio della PA 24 h e l'incidenza di eventi cardiovascolari
- PP come marker surrogato dello stiffness vascolare (PWV)

cut-off ≥ 53 mmHg

Studio Piuma

2000 ipertesi
follow-up 3,8 anni



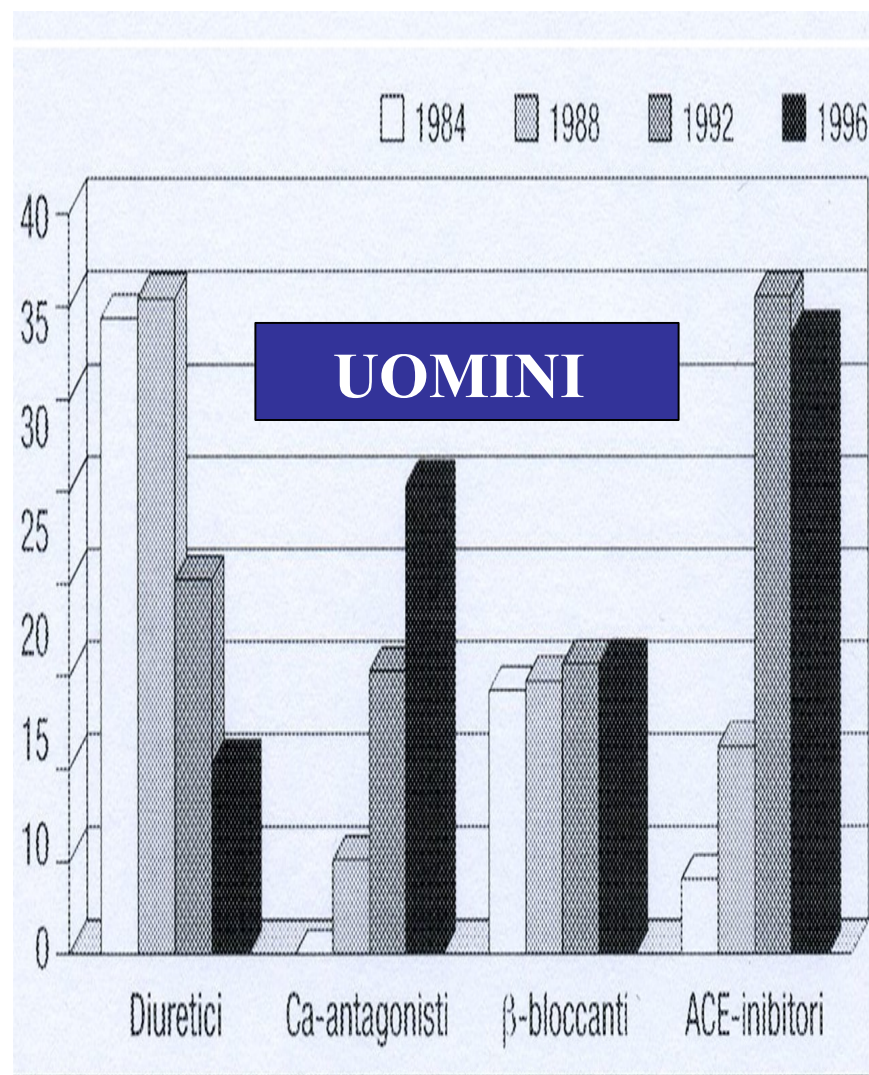
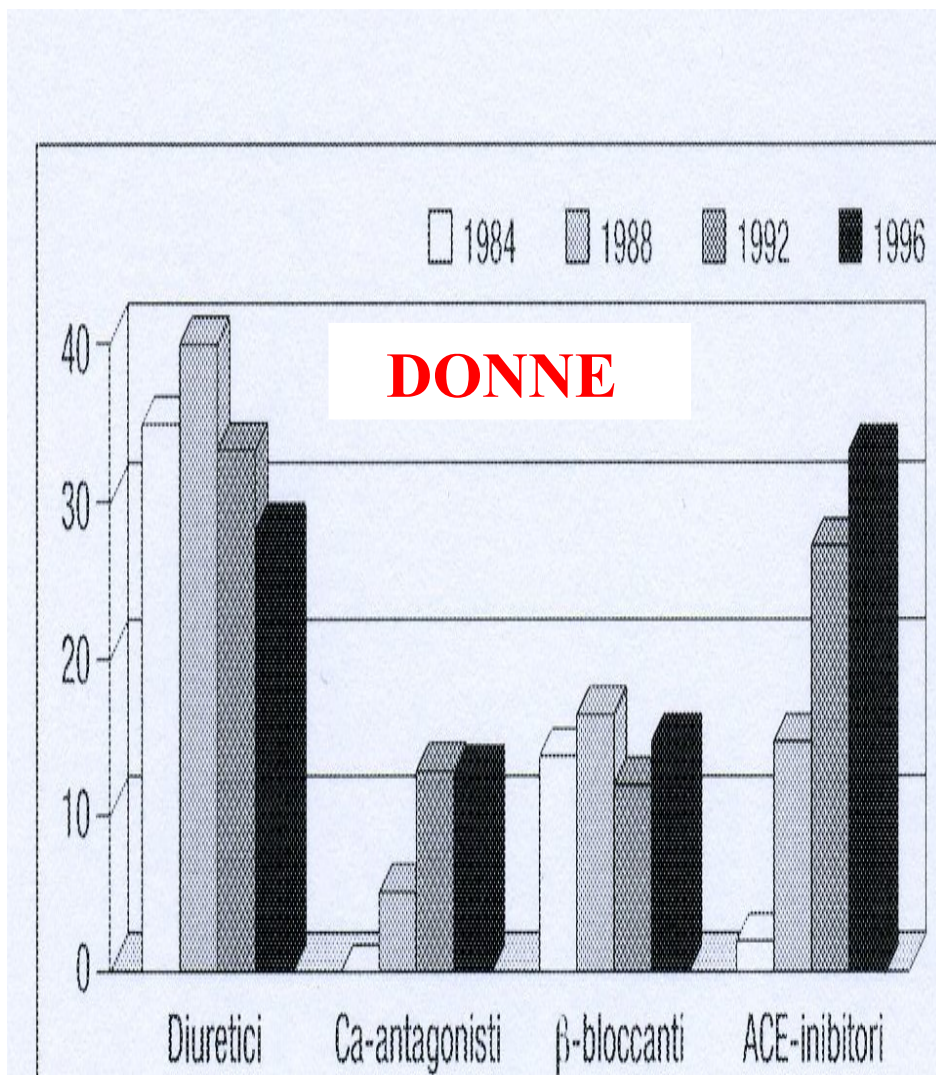
Blood pressure (1)

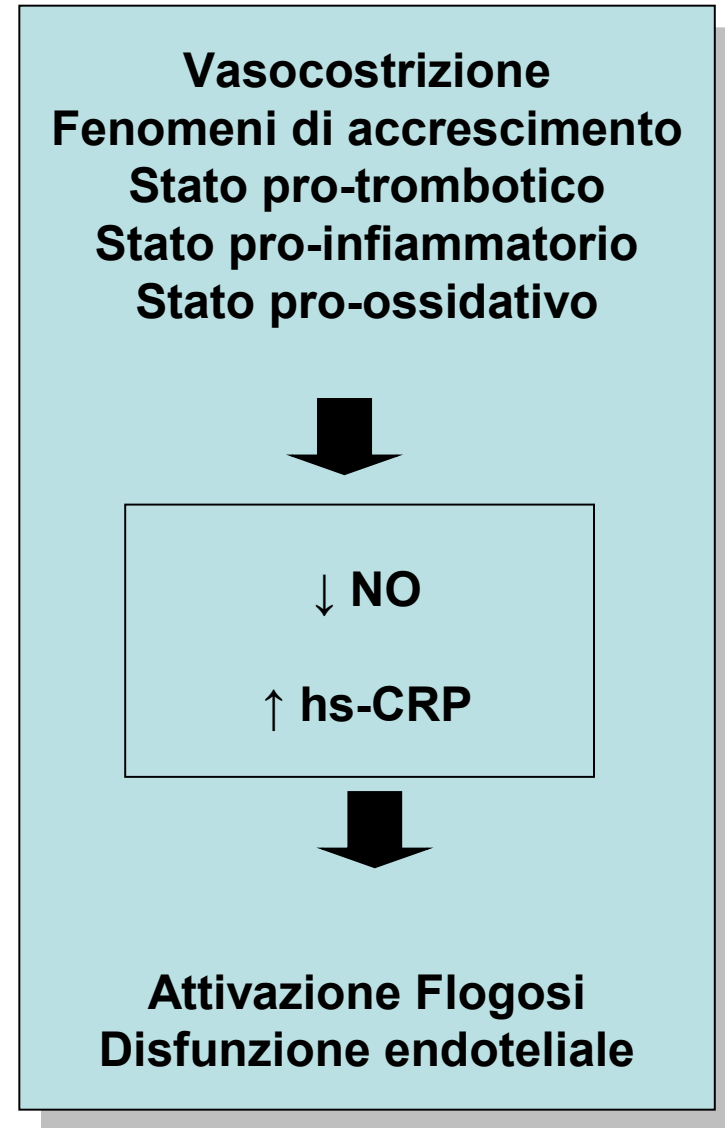
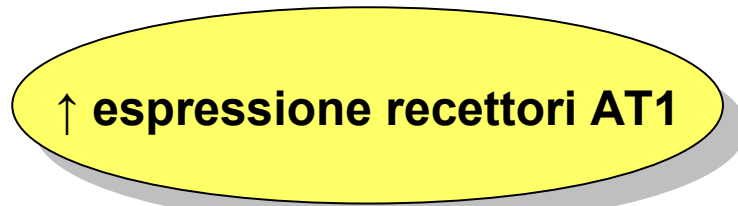


	Class	Level	GRADE
Lifestyle measures such as weight control, increased physical activity, alcohol moderation, sodium restriction, and increased consumption of fruits, vegetables, and low-fat dairy products are recommended in all patients with hypertension and in individuals with high normal BP.	I	B	Strong
All major antihypertensive drug classes (i.e. diuretics, ACE inhibitors, calcium antagonists, angiotensin receptor antagonists and beta-blockers) do not differ significantly in their BP-lowering efficacy and should be recommended for the initiation and maintenance of antihypertensive treatment.	I	A	Strong
Systolic BP should be lowered to <140 mmHg (and DBP <90 mmHg) in all hypertensive patients.	IIa	A	Strong

No evidence to suggest that women respond differently to antihypertensive therapy than men

Brisighella Heart Study





Effects of Treatment with Zofenopril in Men and Women with Acute Myocardial Infarction: Gender Analysis of the SMILE Program



Flavia Franconi^{1*}, Stefano Omboni², Ettore Ambrosioni³, Giorgio Reggiardo⁴, Ilaria Campesi¹, Claudio Borghi³

¹ Laboratory of Gender Medicine, National Institute of Biostructures and Biosystems and Department of Biomedical Sciences, University of Sassari, Sassari, Italy, ² Clinical Research Unit, Italian Institute of Telemedicine, Varese, Italy, ³ Unit of Internal Medicine, Policlinico S. Orsola, University of Bologna, Bologna, Italy, ⁴ Mediservice, Milano, Italy

Abstract

Background: the SMILE studies proved the prognostic benefit of zofenopril vs. placebo or other ACE-inhibitors (ACEIs) in post-acute myocardial infarction (AMI). In this retrospective pooled analysis of these studies we assessed whether the zofenopril effect is influenced by gender.

Methods: the four double-blind, randomized, parallel-group SMILE studies, compared the efficacy and safety of 6–48 week treatment with zofenopril 60 mg/day with that of placebo, lisinopril 10 mg/day or ramipril 10 mg/day in 3630 AMI patients. This pooled analysis compared treatment efficacy (1-year combined occurrence of death or hospitalization for CV causes) in 2733 men and 897 women.

Results: women were older than men, had a higher prevalence of diabetes and of other major CV risk factors. The risk of a major CV event was significantly larger for women (23% vs. 17% men, $p < 0.001$). Between-gender risk difference was more marked for people living in Southern (+54%) than in Northern Europe (+12%). In both genders zofenopril similarly reduced the 1-year risk of CV morbidity and mortality vs. placebo (−39% men, $p = 0.0001$; −40% women, $p = 0.005$). The risk reduction was more marked with zofenopril than with the other ACEIs, particularly in men (−27%, $p = 0.012$; women: −14%, $p = 0.479$). The drug safety profile was similar between genders in zofenopril-treated patients, while it was worse in women treated with other ACEIs.

Conclusions: post-AMI women are at higher risk of CV complications than men, particularly when living in Mediterranean countries. Their response to ACE-inhibition varies according to the type of drug and is usually better in men.

THE SMILE PROGRAM

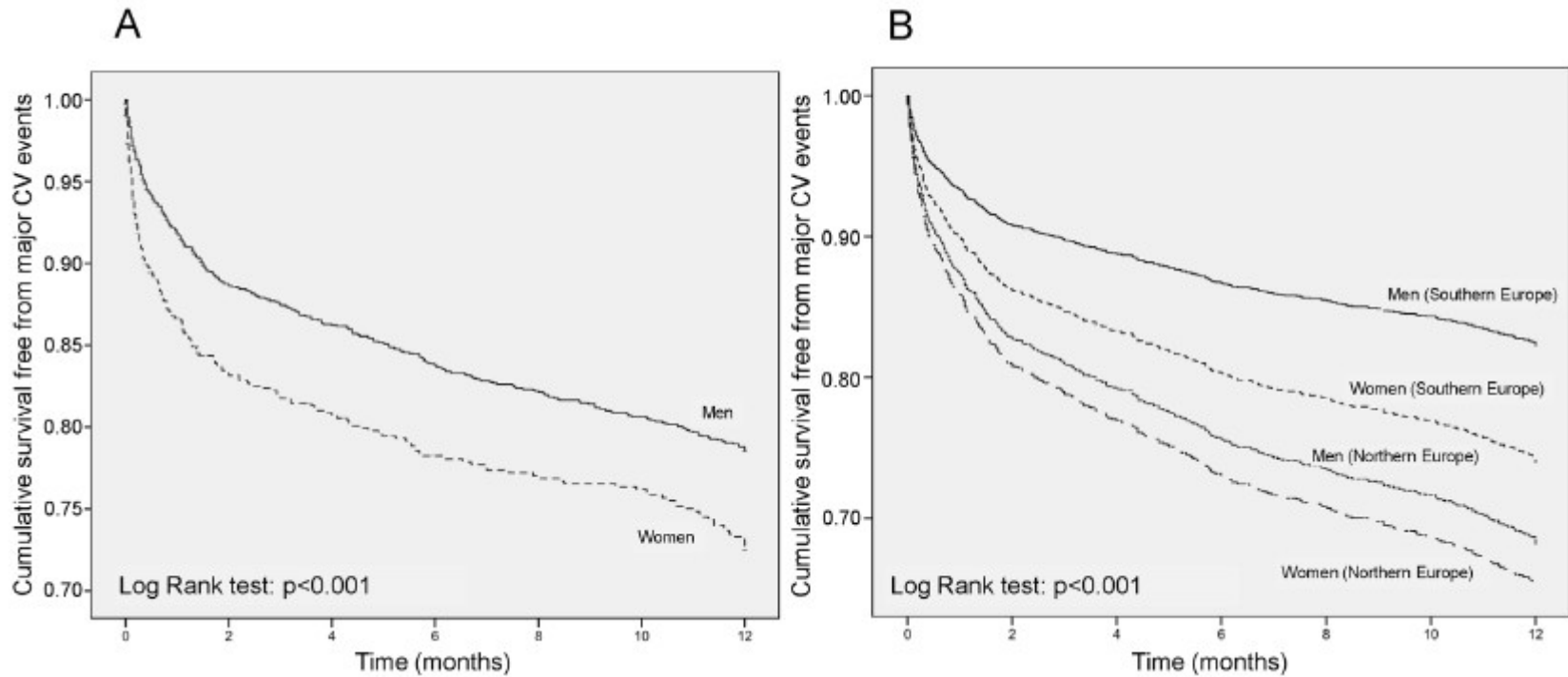


Figure 1. 1-year survival rate according to gender. Kaplan-Meier cumulative survival curves during 1-year of follow-up in men and women enrolled in the SMILE Program. Data are shown for the whole study sample (A) and separately for individuals living in Northern and Southern Europe (B). CV: Cardiovascular.

doi:10.1371/journal.pone.0111558.g001

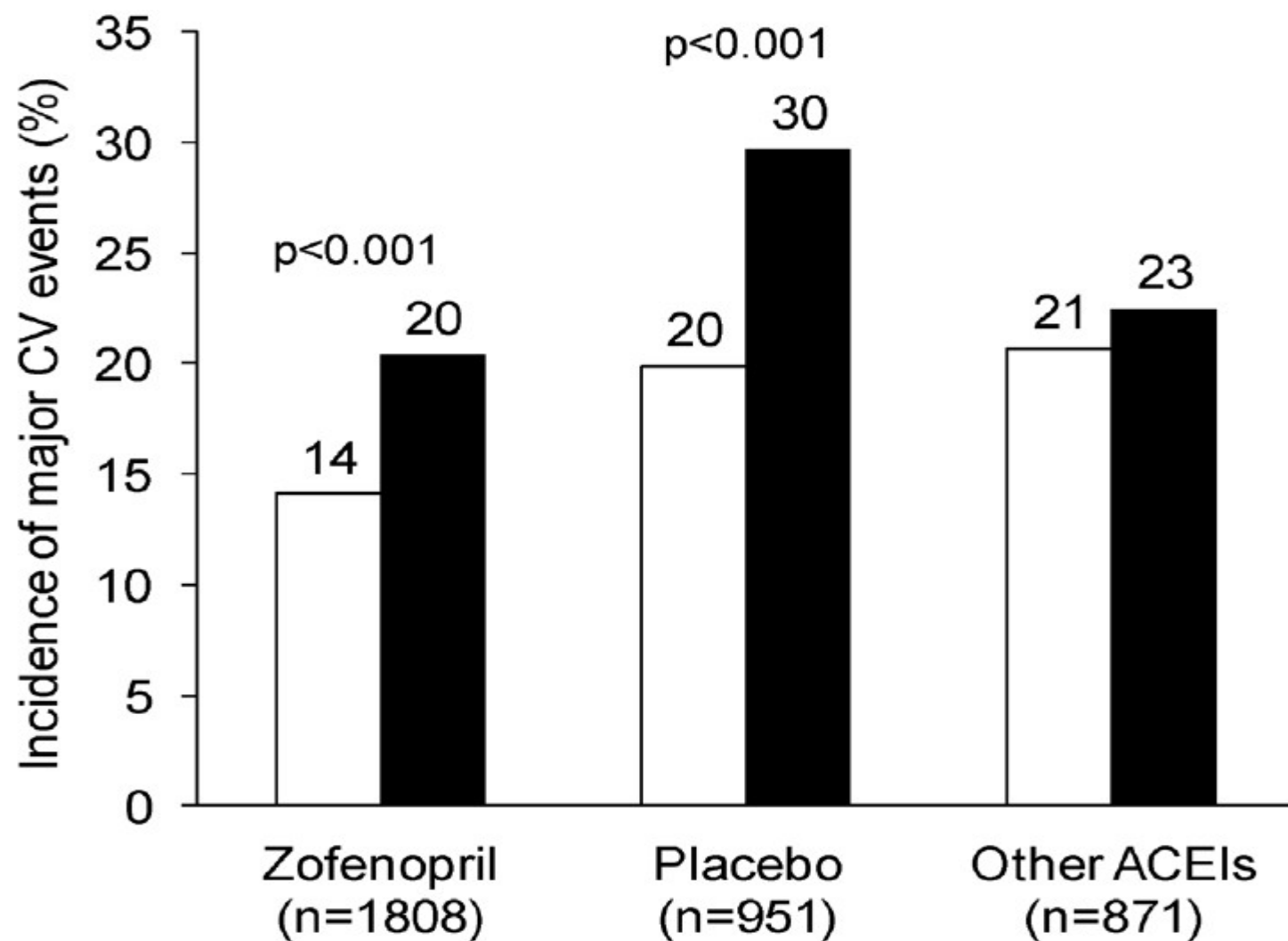
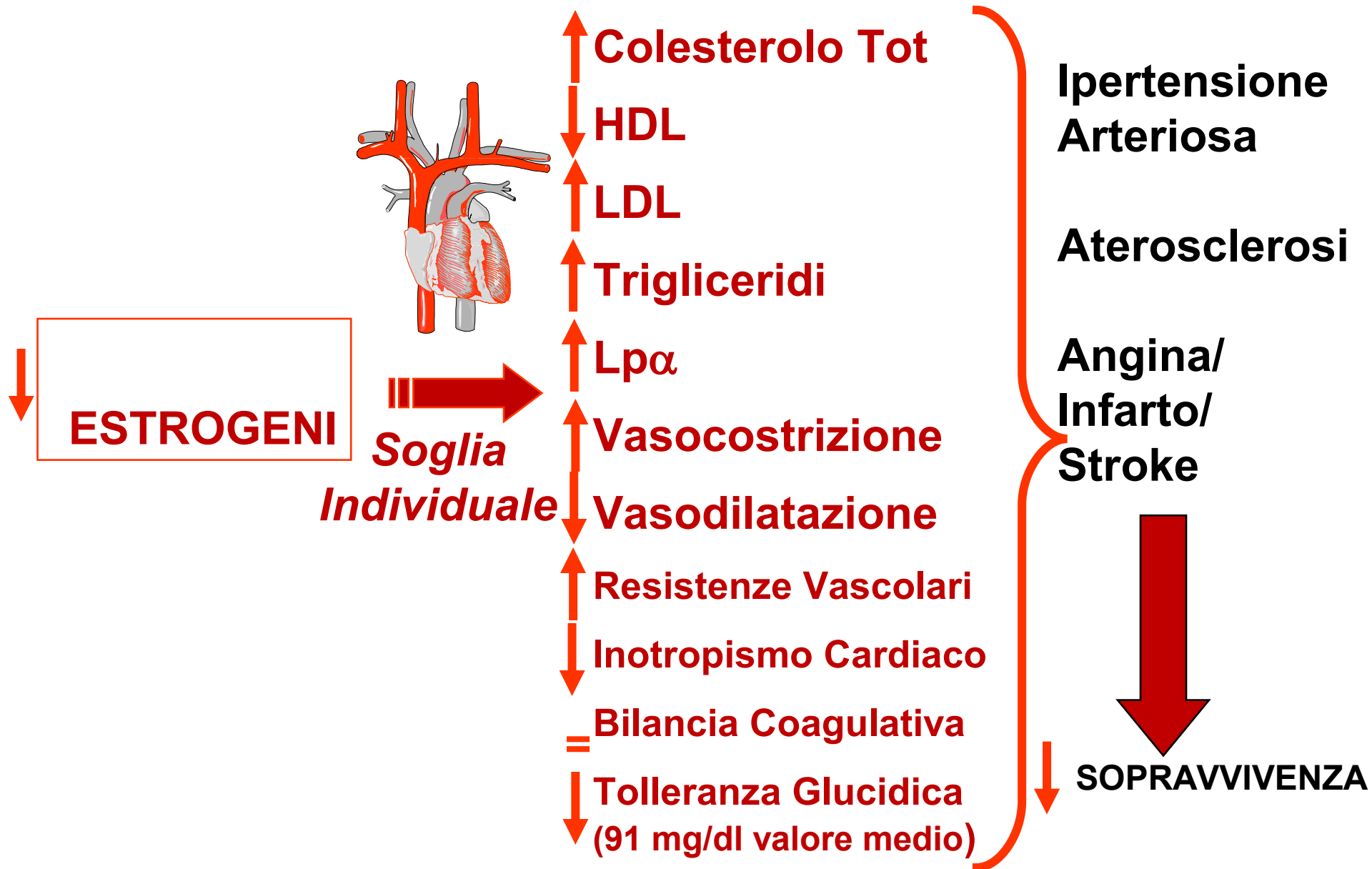


Figure 2. 1-year incidence of cardiovascular events according to treatment and gender. Overall incidence (%) of major cardiovascular (CV) events during the 1-year follow-up in men (open bars) and women (full bars) treated with zofenopril, placebo or other angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACEIs). P-values refer to the statistical significance of between-gender difference.
doi:10.1371/journal.pone.0111558.g002

SISTEMA CARDIOVASCOLARE E MENOPAUSA



JUPITER – Dati Sottogruppo Donne

Endpoint primario: infarto del miocardio non fatale, angina instabile o rivascolarizzazione arteriosa , ictus non fatale, morte cardiovascolare,

	Rosuvastatina	Placebo			
	N. (Tasso)*	N. (Tasso)*	HR	IC al 95%	Valore di P
Donne	39 (0.57)	70 (1.04)	0.54	0.37-0.80	p= 0.002

La terapia con rosuvastatina è risultata efficace anche nel sottogruppo costituito dalla Donne

** I tassi sono per 100 persone-anni*

• Questa analisi dello studio JUPITER ha indagato se 6801 donne senza patologie cardiovascolari accertate potessero trarre beneficio dalla terapia con statine

ESC 2016

Box 10 Management of dyslipidaemia in women

Statin treatment is recommended for primary prevention of CAD in high-risk women. ^{64,65}



Statins are recommended for secondary prevention in women with the same indications and targets as in men. ^{64,65}

Lipid-lowering drugs should not be given when pregnancy is planned, during pregnancy or during the breastfeeding period. However, bile acid sequestrants (which are not absorbed) may be considered.

Hyperlipemia- LG ESC/EAS 2016

RACCOMANDAZIONI DEL TARGET TERAPEUTICO PER C-LDL

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
In patients at VERY HIGH CV risk (established CVD, type 2 diabetes, type 1 diabetes with target organ damage, moderate to severe CKD or a SCORE level $\geq 10\%$) the LDL-C goal is <1.8 mmol/L (less than ~ 70 mg/dL) and/or $\geq 50\%$ LDL-C reduction when target level cannot be reached.	I	A	
In patients at HIGH CV risk (markedly elevated single risk factors, a SCORE level ≥ 5 to $<10\%$) an LDL-C goal <2.5 mmol/L (less than ~ 100 mg/dL) should be considered.	IIa	A	15, 1
In subjects at MODERATE risk (SCORE level >1 to $\leq 5\%$) an LDL-C goal <3.0 mmol/L (less than ~ 115 mg/dL) should be considered.	IIa	C	-

RISCHIO CV MOLTO ALTO
c-LDL < 70 mg/dl

RISCHIO CV ALTO
c-LDL < 100 mg/dl

RISCHIO CV MODERATO
c-LDL < 115 mg/dl

EURO HEART SURVEY OF STABLE ANGINA

- Nelle donne rispetto agli uomini:
- Minore uso di ASA
- Minore uso di antiaggreganti
- Minore uso di statine e altri ipolipemizzanti



Fattori che aumentano il rischio di miopatia statine-indotta

Caratteristiche del paziente

Età avanzata



Sesso femminile

Insufficienza renale

Disfunzione epatica

Ipotiroidismo



Dieta (es. Succo di pompelmo)

Politerapia farmacologica



Proprietà delle statine

Lipofilia



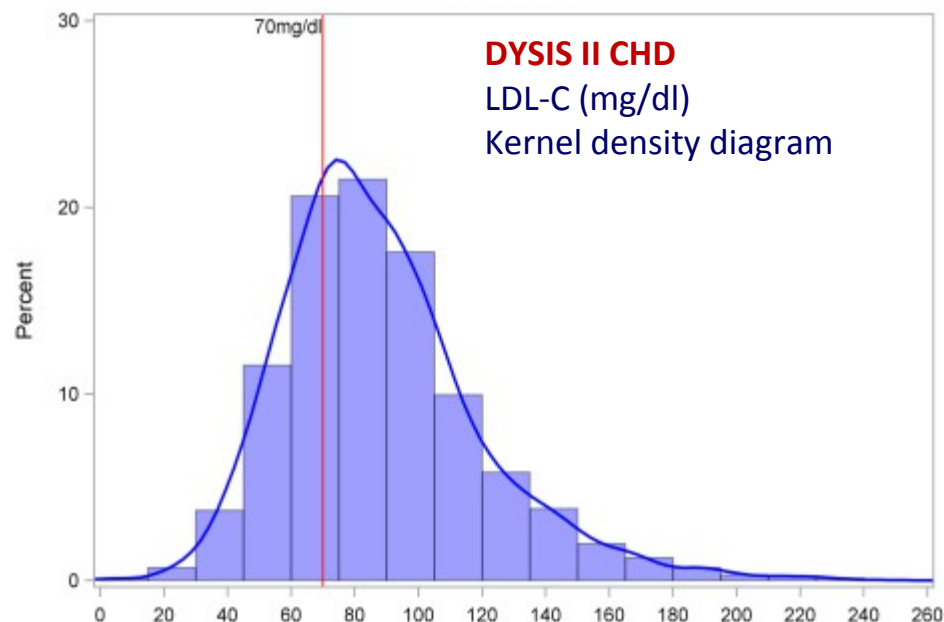
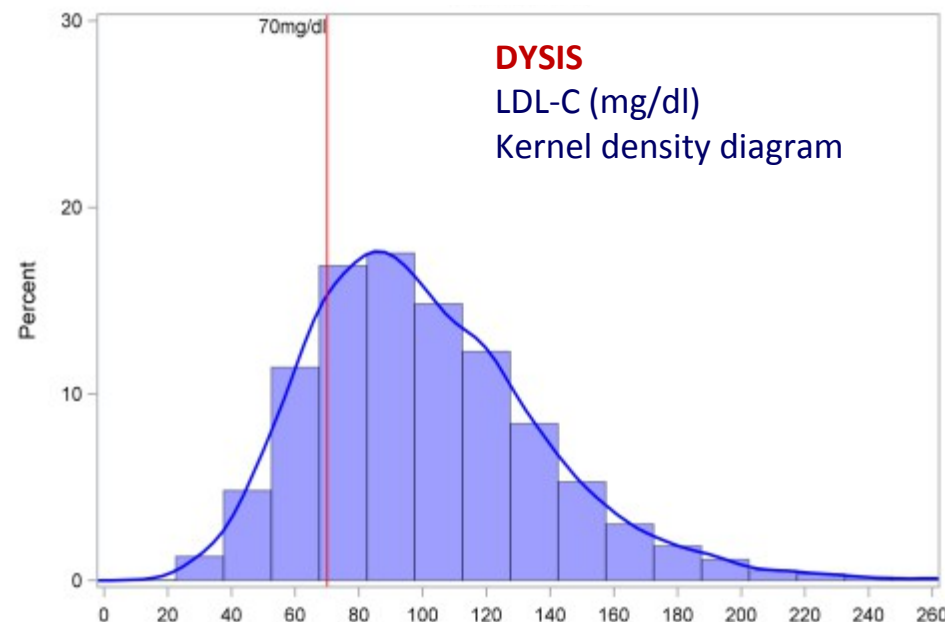
Elevata biodisponibilità

Legame proteico ridotto

Potenziati interazioni con farmaci metabolizzati mediante la via dei citocromi (in particolare CYP450 3A4)

LDL-Cholesterol

- 2008/09 vs 2013/14



	DYSIS n=8,220	DYSIS II _{CAD} n=4,000	p-value
LDL <70 mg/dl	20.1 %	28.2 %	<0.01
LDL <100 mg/dl	53.9 %	70.0 %	<0.01
LDL <115 mg/dl	68.6 %	83.2 %	<0.01

ESC/EAS GUIDELINES – principali differenze fra 2011 e 2016

Drug combinations

2011 ESC Dyslipidaemias guidelines

2016 ESC Dyslipidaemias guidelines

Recommendation	Class	Level	Recommendation	Class	Level
Prescribe statin up to the highest recommended dose or highest tolerable dose to reach the goal	I	A	Prescribe statin up to the highest recommended dose or highest tolerable dose to reach the goal	I	A
If statin intolerance, ezetimibe or bile acid sequestrants, or these combined, should be considered	IIa	C	If statin intolerance, ezetimibe or bile acid sequestrants, or these combined, should be considered	IIa	C
If goal is not reached, statin combination with a cholesterol absorption inhibitor, bile sequestrant acid or nicotinic acid should be considered	IIb	B	If goal is not reached, statin combination with a cholesterol absorption inhibitor, should be considered	IIa	B
			If goal is not reached, Statin combination with a bile acid sequestrant may be considered	IIb	C
			In patients at very high-risk, with persistent high LDL-C despite treatment with maximal tolerated statin dose, in combination with ezetimibe or in patients with statin intolerance, a PCSK9 inhibitor may be considered	IIb	C

Nei pazienti ad alto rischio, come quelli con FH o nei casi di intolleranza alle statine, possono essere prese in considerazione altre combinazioni farmacologiche, come la co-somministrazione di ezetimibe e degli acidi biliari, che portano ad un'aggiuntiva riduzione del C-LDL.

Nei pazienti a rischio molto alto, con livelli persistenti di C-LDL nonostante il trattamento con la massima dose tollerata di statine in combinazione con ezetimibe, o nei pazienti intolleranti, va considerata l'aggiunta di un inibitore di PCSK9



Pre-menopausa Periodo di transizione Post-menopausa

Carenza estrogenica

- ↓ sensibilità insulina
- ↓ secrezione insulina
- ↓ funzione endoteliale
- ↓ adiponectina
- ↓ risposta alla terapia dei FdR

SINDROME METABOLICA

- ↑ obesità viscerale
- ↑ glicemia a digiuno
- ↑ pressione arteriosa
- ↑ CHOL TOT/HDL, TGL/HDL
- ↑ fattori infiammatori e procoagulativi



**AUMENTA LA POSSIBILITÀ DI SVILUPPARE
MALATTIE CARDIACHE, ICTUS E DIABETE**

HEART DISEASE IS THE #1 KILLER OF WOMEN

Definition of Metabolic Syndrome in Women

Abdominal obesity - waist circumference ≥ 35 in.

High triglycerides ≥ 150 mg/dL

Low HDL cholesterol < 50 mg/dL

Elevated BP $\geq 130/85$ mm Hg

Fasting glucose ≥ 100 mg/dL



- **NUOVI ED EMERGENTI FATTORI DI RISCHIO**

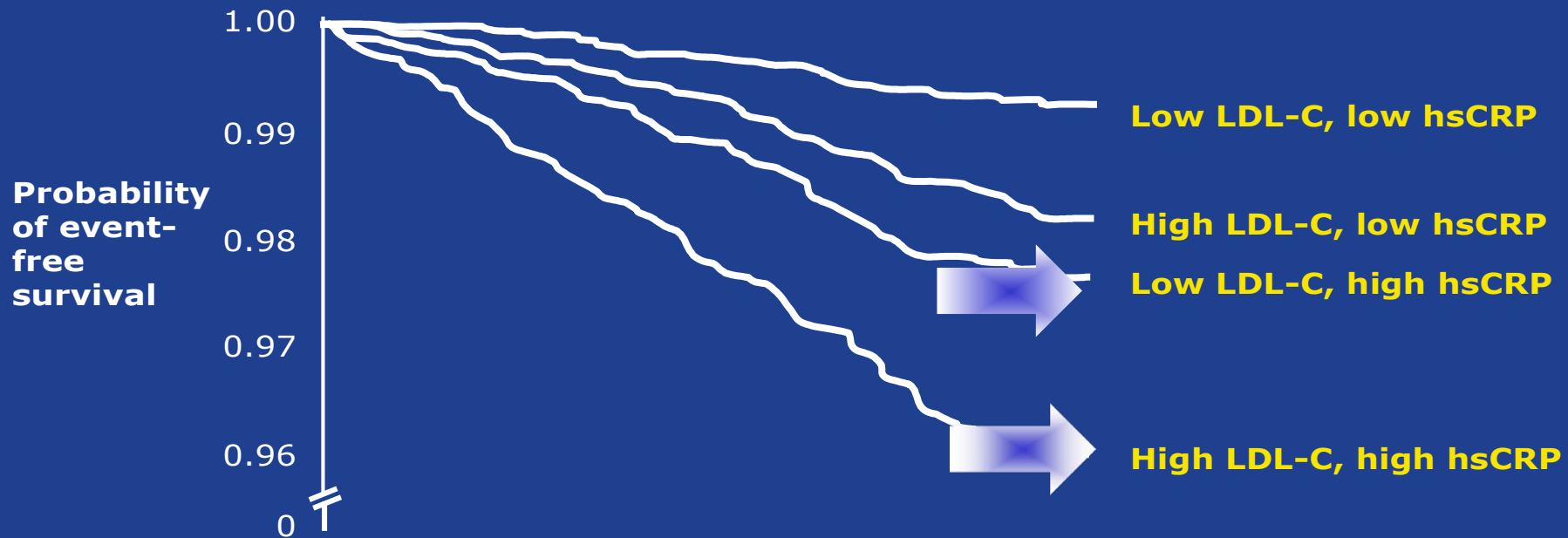
Gender-specific differences in C-reactive protein, as an inflammatory marker, are consistent with the observed 2 to 50 fold greater frequency of inflammatory-mediated autoimmune disease, such as rheumatoid arthritis, systemic LES, thyroiditis, Raynaud's, Takayasu's, in women as compared to men.

WISE, JACC 2006; 47: 4S-20S

Novel Hypothesis of an autoimmune precursor for atherosclerotic disease in women

La hs-CRP identifica le donne con LDL normali a rischio elevato

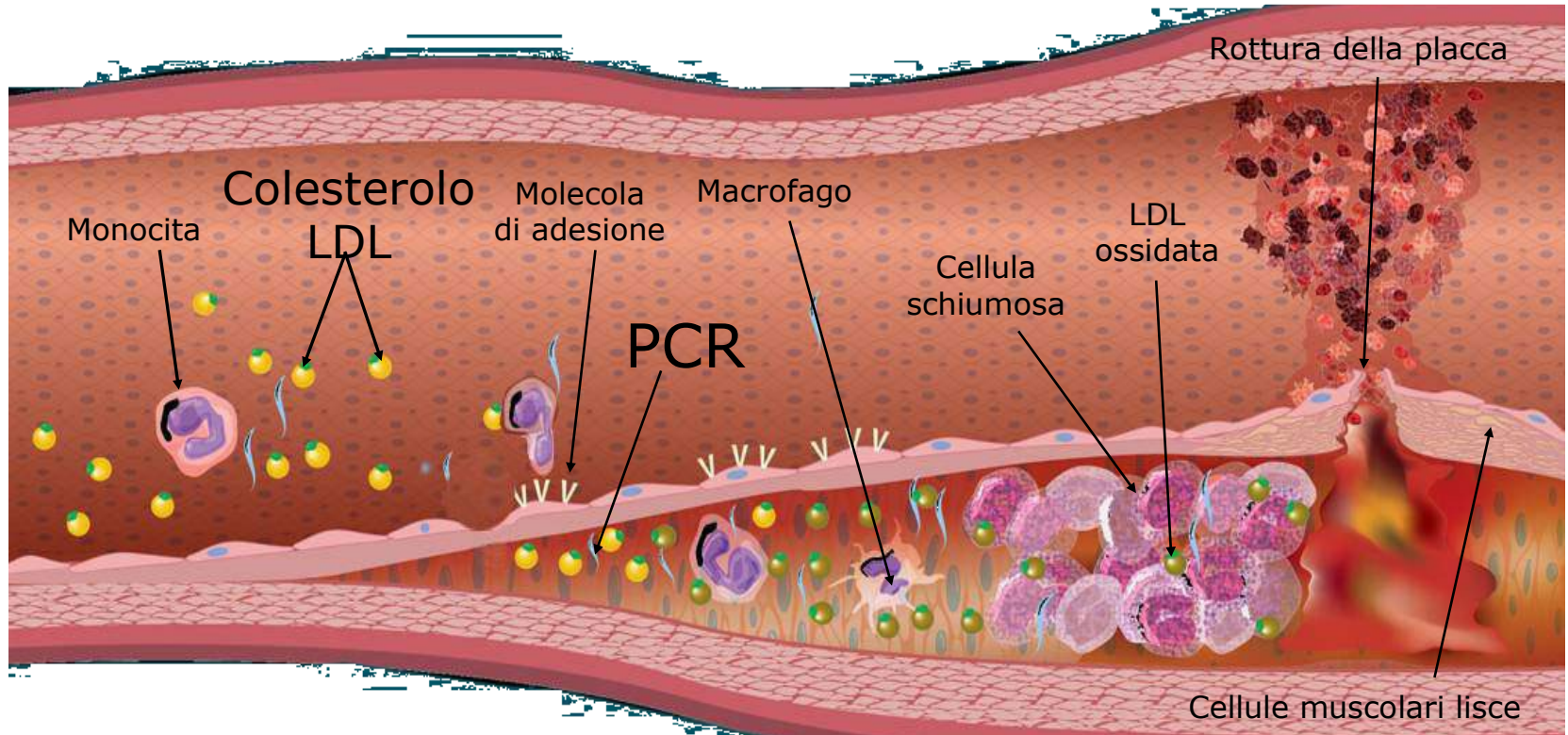
CV event-free survival in women using combined LDL-C and hsCRP measures



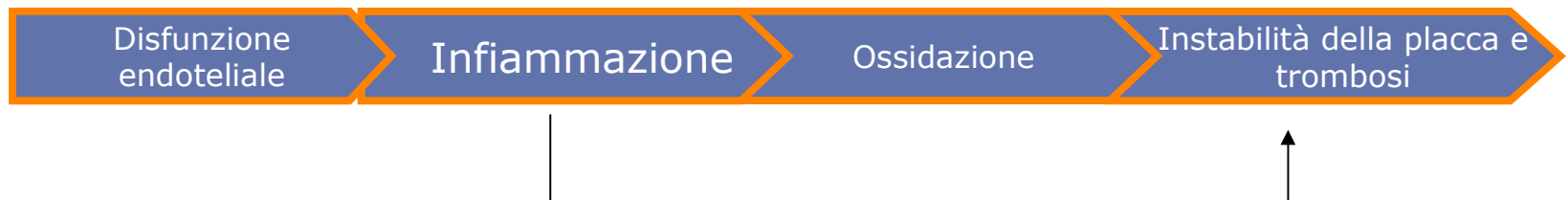
CV=cardiovascular; hsCRP=high-sensitivity C-reactive protein; LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol
Median LDL-C=3.2 mmol/L (124 mg/dL)
Median CRP=1.5 mg/L

(Women's Health Study)

NELLA DONNA ALLA BASE DEL PROCESSO ATEROGENO POTREBBERO PREVALERE FENOMENI AUTOIMMUNI



Aterosclerosi → Malattia Infiammatoria, sistemica e progressiva



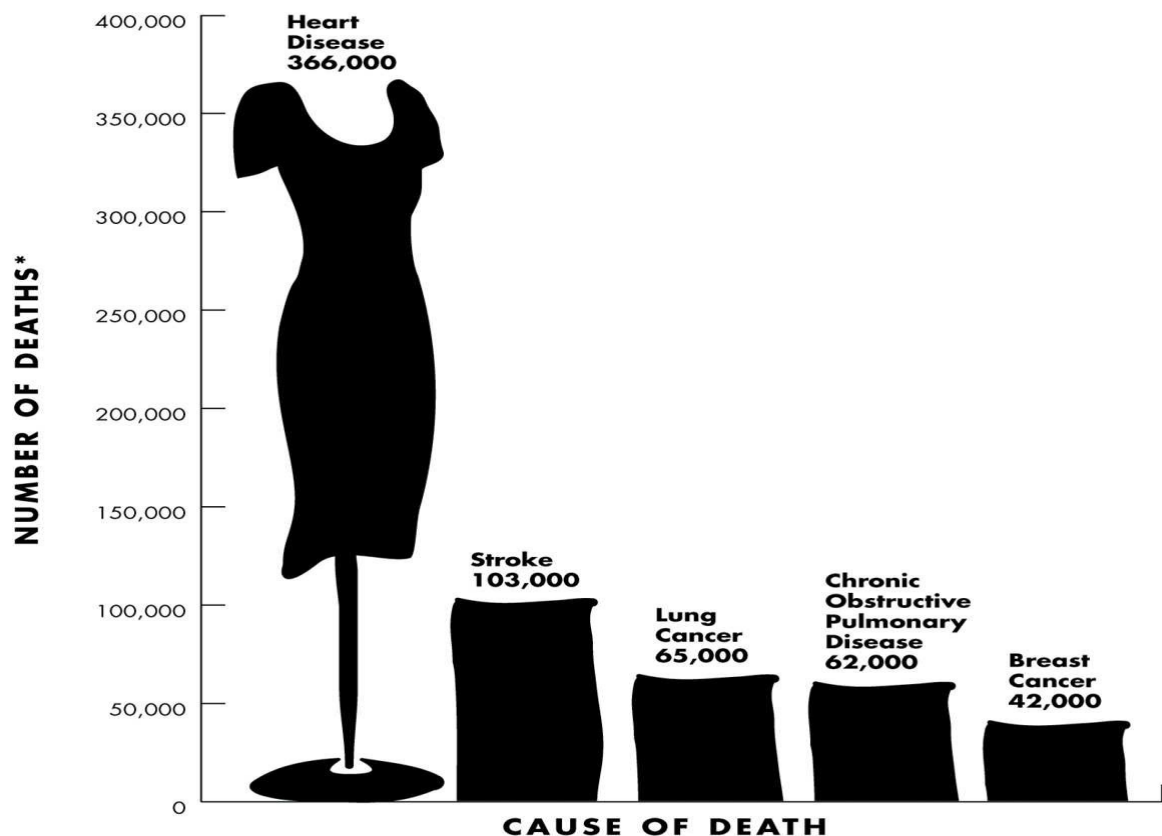
.....The Facts

La malattia
coronarica è il killer
n.1 delle donne

Negli USA per
malattie
cardiovascolari
muoiono mezzo
milione di donne per
anno, circa una al
minuto

LEADING CAUSES OF DEATH FOR AMERICAN WOMEN (2000)

One in three women dies from heart disease. It's the #1 killer of women, regardless of race or ethnicity. It also strikes at younger ages than most people think, and the risk rises in middle age. And, two-thirds of women who have heart attacks never fully recover.



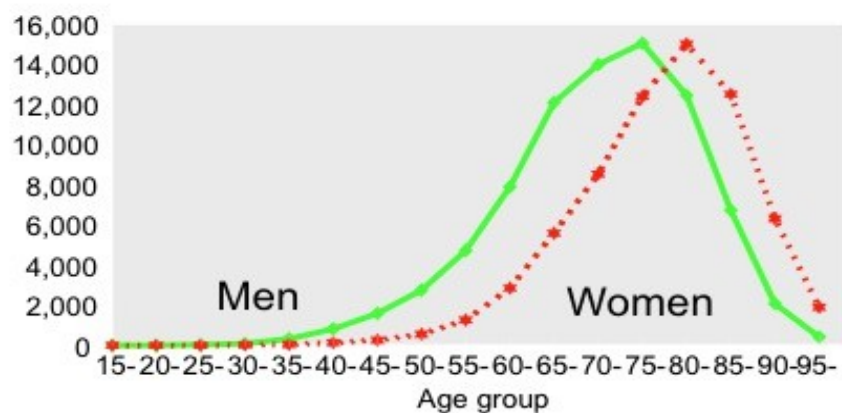
To learn more, visit www.nhlbi.nih.gov/health/hearttruth

Source: The Healthy Heart Handbook for Women, National Heart, Lung, and Blood Institute (2003).

*Numbers of deaths are rounded to the nearest thousand.

Cardiopatía ischémica

Incidenza dilazionata nel tempo:
“ritardo” di circa 10 anni rispetto all'uomo



Sono rosa o più rosa

Le coronarie “piccole”, cuore più piccolo
Il fenotipo morfologico di placche più “giovani”:
minor quota di collagene denso
La comparsa più tardiva della malattia
L’effetto protettivo degli estrogeni
La perdita della protezione: la menopausa
L’effetto di fattori di rischio come la sindrome metabolica
I sintomi (dolore toracico) atipici rispetto al profilo
“tipico” maschile
Il ritardo tra inizio sintomi ed afferenza all’osservazione
(accompagnare il marito dal cardiologo)
L’erosione di placca come substrato di trombosi
La rottura di cuore
La dissecazione coronarica
Minore aggressività negli interventi di rivascolarizzazione

Maggiore frequenza di complicanze in intervento coronarico
percutaneo
Maggiore frequenza di complicanze dopo trombolisi
Maggiore frequenza di complicanze postchirurgiche
in interventi di rivascolarizzazione
Il *ballooning* ventricolare sinistro
L’effetto dei fattori di rischio o “*trigger*” acuti
La patologia organica e funzionale microvascolare

È azzurro o più azzurro

Tutto più grande
Fenotipo che documenta una lunga storia naturale della
malattia
Più precoce
–
–
Tipicamente azzurro il profilo di rischio classico
Descrizione nata per la cardiopatia ischemica maschile

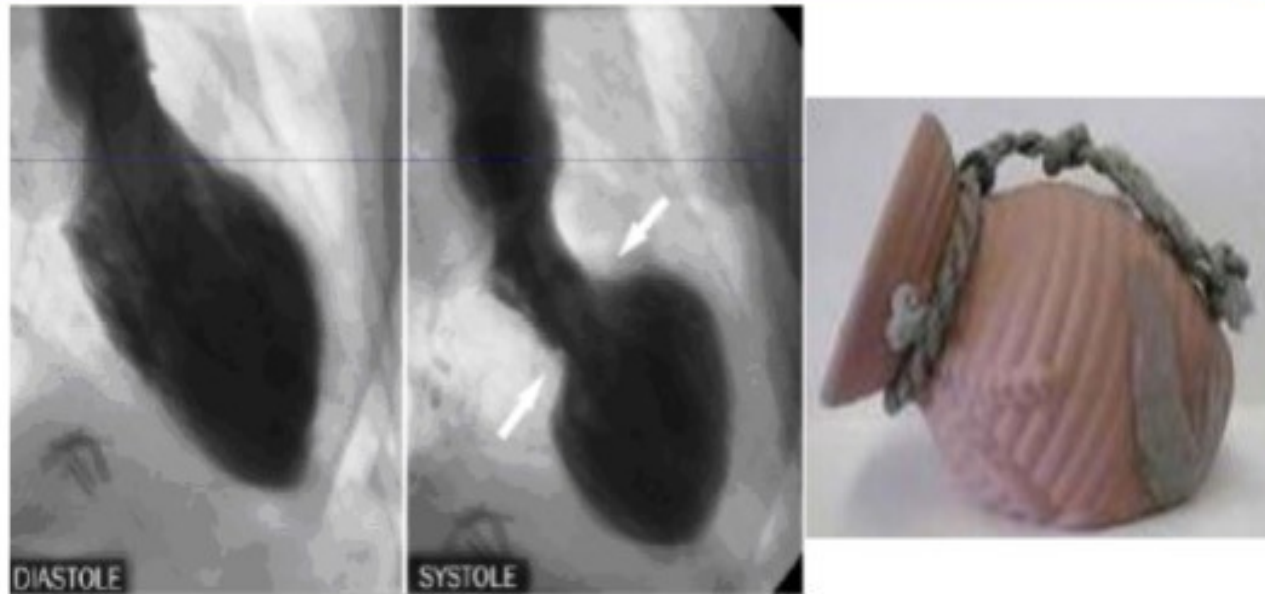
Minore (la visita dal cardiologo)

L’ulcerazione di placca
Meno frequente
Più rara
Maggiore aggressività (nasce per la cardiopatia ischemica
maschile)
Minori

Minore
Minore

–
?
Minore

BROKEN HEART



- 90% dei casi donne nell'età post-menopausa.
- La patologia sembra correlarsi a stress psichici intensi: forti emozioni, paura, panico, spaventi, lutti, da questo nasce il suggestivo soprannome di **"sindrome da crepacuore"**.
- Simula l'infarto miocardico acuto



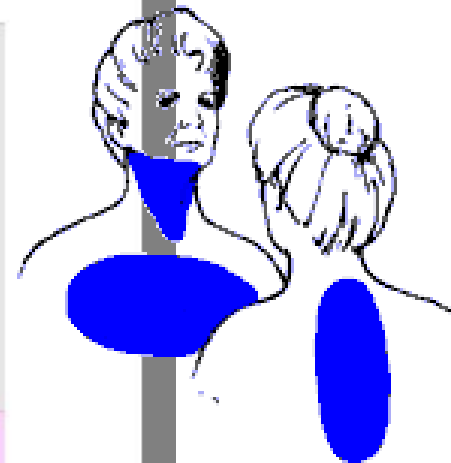
Differenza correlate al genere nella presentazione clinica della cardiopatia ischemica

Sintomi tipici:

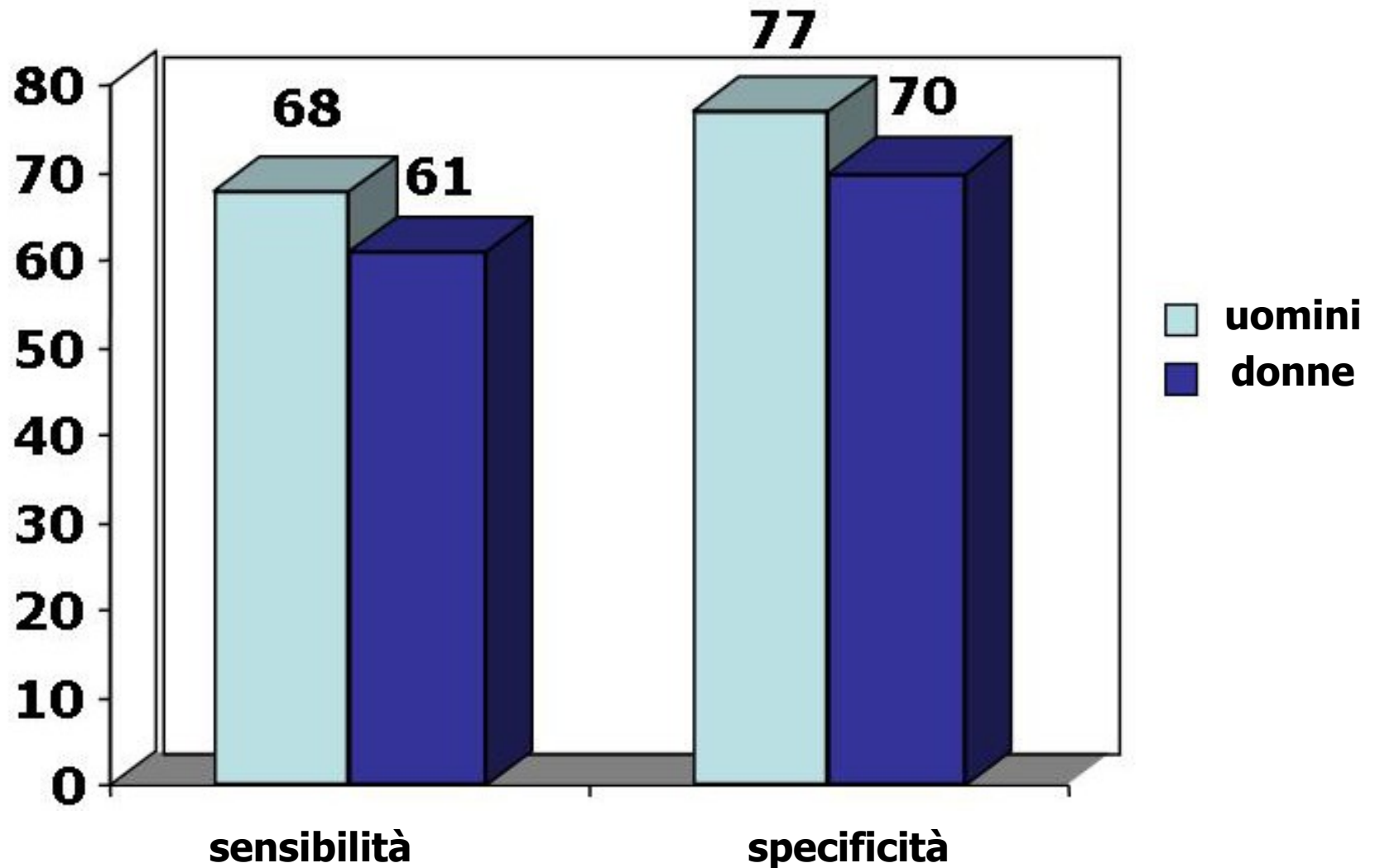
- Pressione, bruciore, senso di compressione toracica
- dolore ad una o entrambe le spalle, braccia, collo, mandibola, stomaco, schiena
- dispnea
- astenia, sudorazione fredda, nausea

Sintomi possono differire nelle donne:

- Dolore nella parte superiore della schiena, mascella o del collo
- Dispnea
- Sintomi simil-influenzali: nausea o vomito, sudori freddi
- Stanchezza o debolezza
- Sentimenti di ansia, perdita di appetito, malessere



PdS - specificità e sensibilità



Accuratezza diagnostica PdS nella donna

capacità funzionale



Se non si raggiunge una adeguata frequenza cardiaca e un adeguato numero di METs la capacità del test di individuare l'ischemia è diminuita.

Inutile fare il test da sforzo se la donna è incapace di svolgere una attività che richieda almeno 5 METs per essere compiuta



Shaw LJ, JACC 2006; 47:45



1 MET

MET
Metabolic Equivalent of Task
esprime il costo energetico
di quella attività
in rapporto al
riposo (VO₂
3,5 ml/Kg/min)



18 MET

Eco stress

treadmill-ciclo/letto- ergometro / stress farmacologico

Picano E

CV Ultrasound 2008, 6:30

Donna
sensibilità 81-89%
specificità 86%

Dobutamina **sensibilità 78-91%**
specificità 75-89%

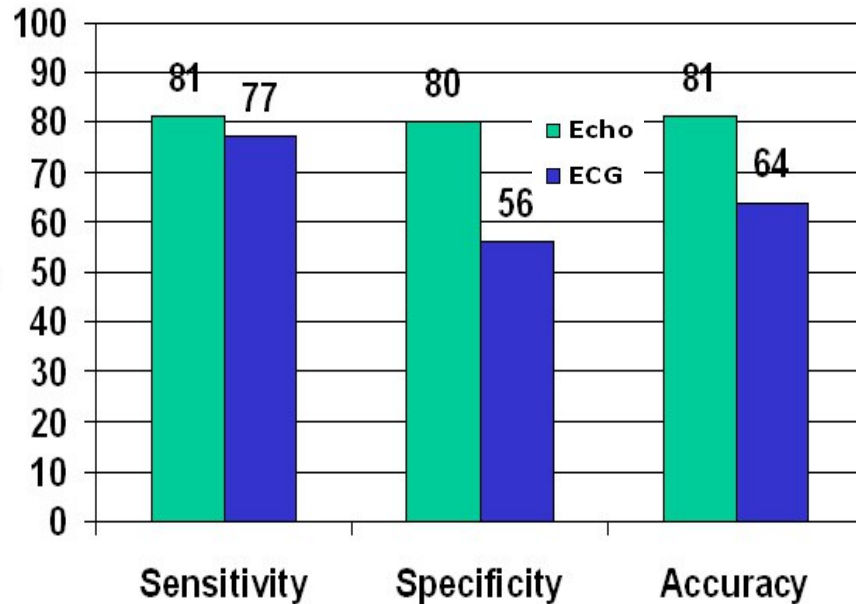
Dipiridamolo **sensibilità 80-89%**
specificità 82-95%

Mortalità
a 5 anni ♀
DSE negativo
1/100
DSE positivo 3/100

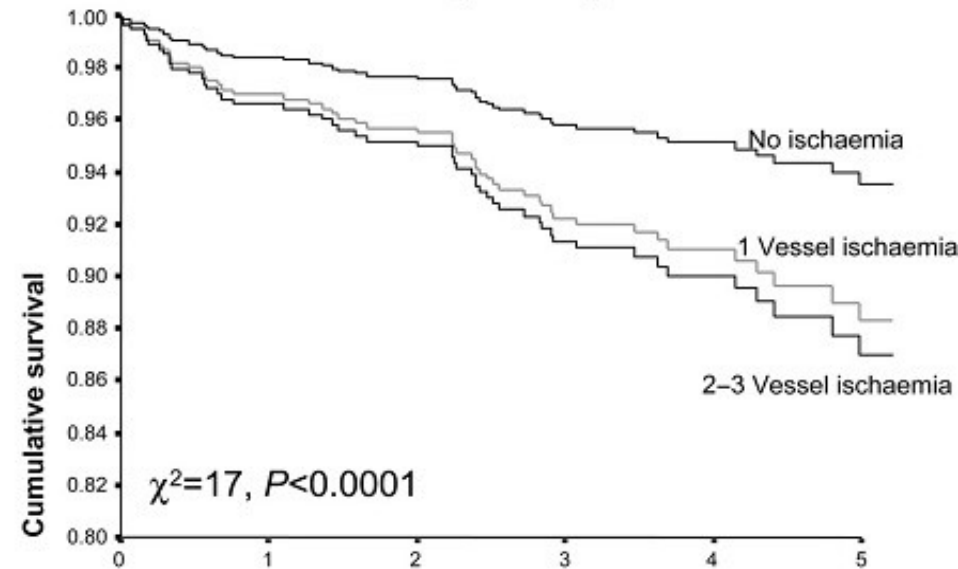
“ the magnitude of risk associated with stress echocardiographic abnormalities is independent of sex”.

ASE GL Ecostress 2007

ECO stress/ECG stress



Dobutamine stress (n=1183)



Follow-up until death

Shaw LJ, Eur Heart J 2005; 26:447



Assessment of Coronary Artery Disease by Cardiac Computed Tomography



AHA Scientific Statement

Un alto "calcium score" (Agatston > 100) si associa con un rischio di eventi annuo = 2% (= alto rischio)

La misura del calcio coronarico può migliorare la previsione del rischio nelle Pz "a rischio intermedio" (1-2% annuo)

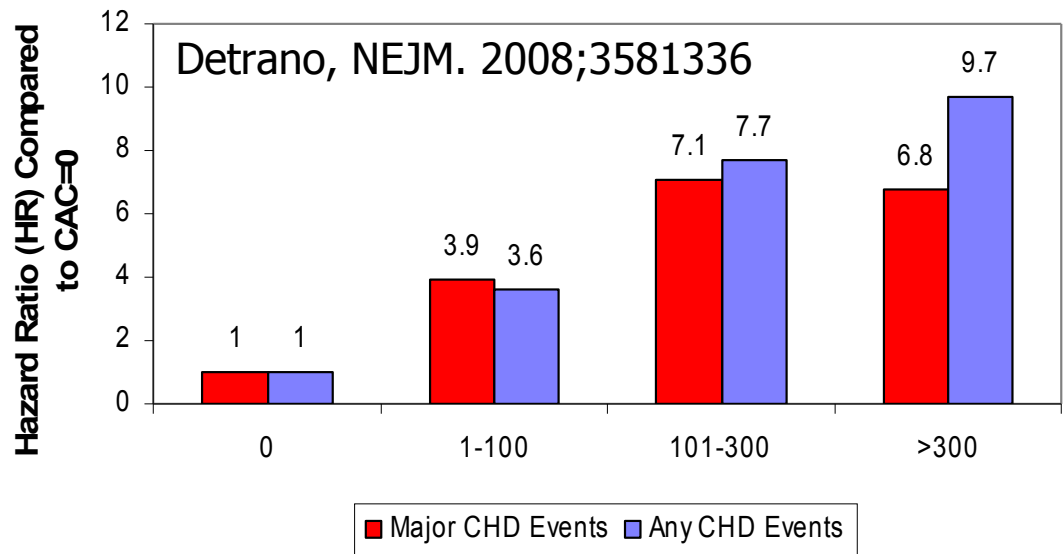
Un altro score di calcio *non correla con la presenza di stenosi critiche*

> 4000 donne / FU 5 anni

RR Morte tutte le cause

CAC < 100 = 2.5
CAC 100 - 400 = 3,7
CAC 400-1000 = 6,3
CAC >1000 = 12,3

Raggi, Womens Health 2004; 13: 273



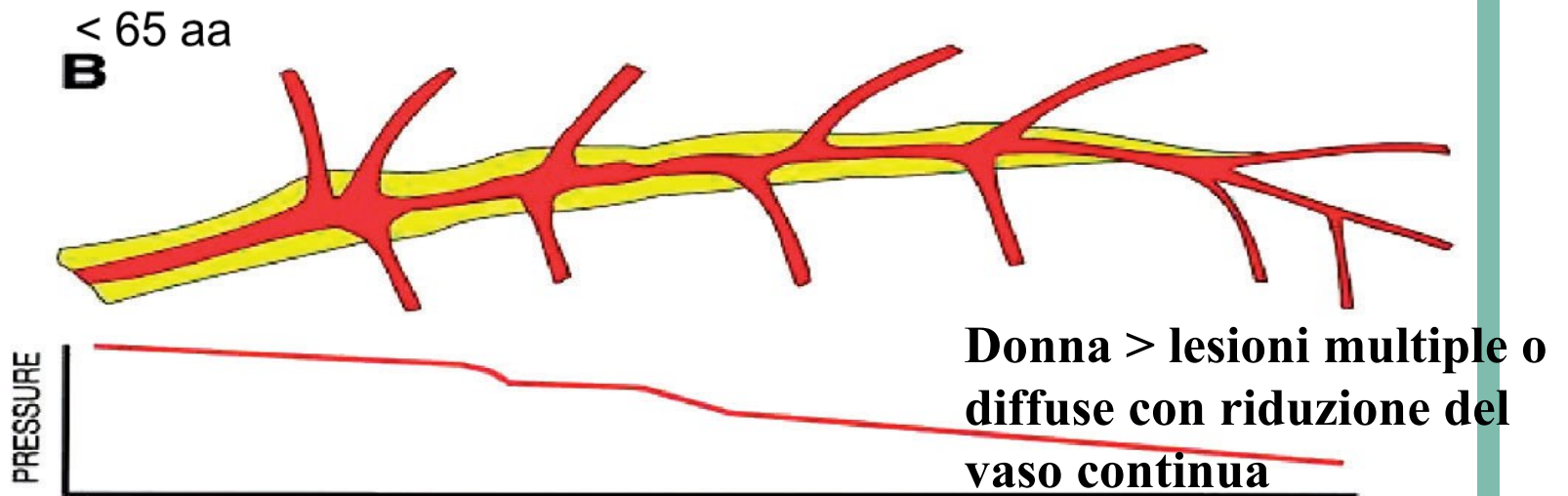
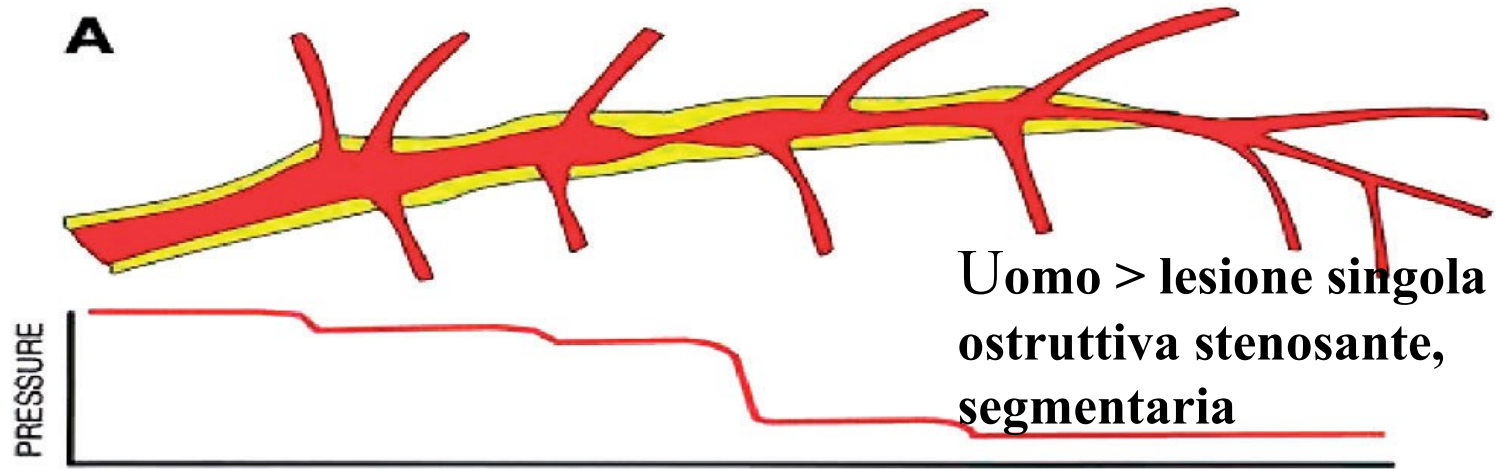
Characteristics of tests commonly used to diagnose the presence of CAD

	Diagnosis of CAD	
	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Exercise ECG ^a	45-50	85-90
Exercise stress echocardiography	80-85	80-88
Exercise stress SPECT	73-92	63-87
Dobutamine stress echocardiography	79-83	82-86
Dobutamine stress MRI ^b	79-88	81-91
Vasodilator stress echocardiography	72-79	92-95
Vasodilator stress SPECT	90-91	75-84
Vasodilator stress MRI ^b	67-94	61-85
Coronary CTA ^c	95-99	64-83
Vasodilator stress PET	81-97	74-91

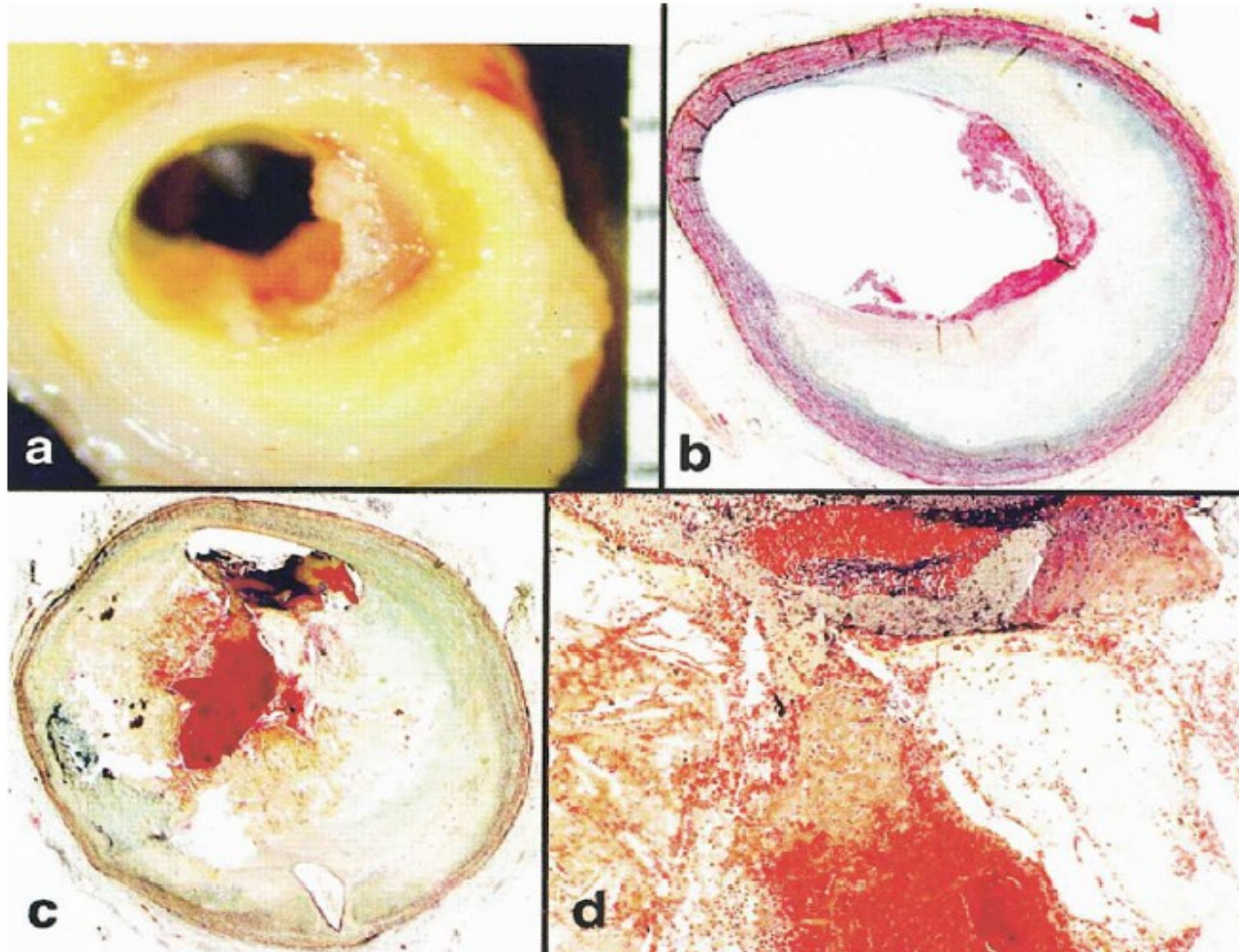
CAD = coronary artery disease; CTA = computed tomography angiography; ECG = electrocardiogram; MRI = magnetic resonance imaging; PET = positron emission tomography; SPECT = single photon emission computed tomography.

^aResults without/with minimal referral bias; ^bResults obtained in populations with medium-to-high prevalence of disease without compensation for referral bias; ^cResults obtained in populations with low-to-medium prevalence of disease.

This slide corresponds to Table 12 in the full text.

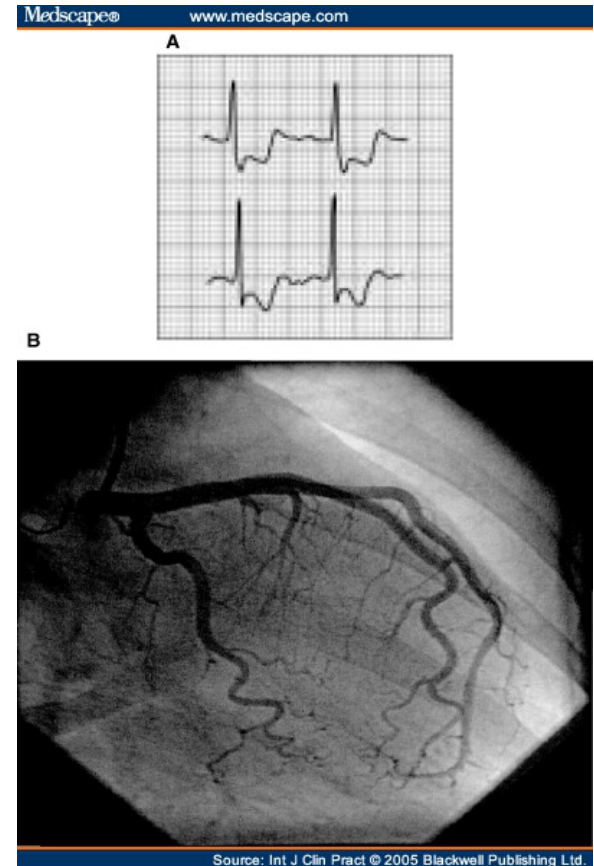


Esempio di erosione di placca in donna giovane, che mostra una placca eccentrica con trombo sub-occlusivo in diverse proiezioni



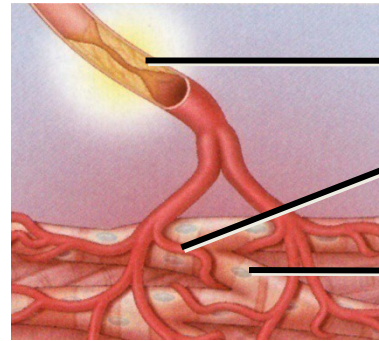
Sindrome “X”- Definizione

- υ Precordialgie tipiche.
- υ Test da sforzo positivo.
- υ Coronarie “normali” angiograficamente.
- υ Difetti da “ischemia” alla scintigrafia miocardica e/o allo ecostress.



Possible Mechanisms of Cardiac Pain

Mechanism in coronary artery disease

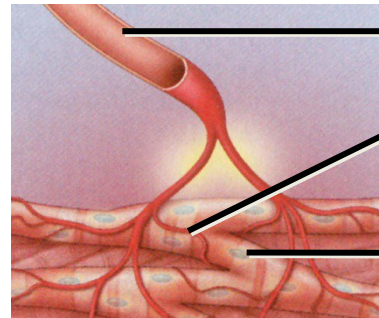


Luminal narrowing due to ATS plaque

Compensatory vasodilatation of coronary microvessels

Normal nociception mediated through stimulation of pain receptors

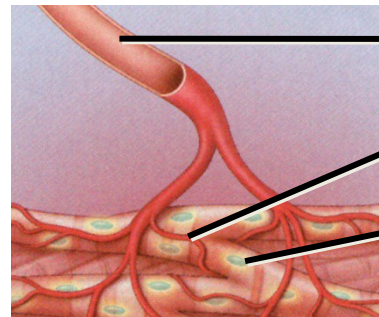
Meccanismi nella sindrome X



Coronarie normali

Inappropriato incremento del tono vascolare dei microvasi coronarici

Another possible mechanism in cardiac syndrome X



Normal epicardial coronary artery

Normal vascular tone of coronary microvessels

Abnormally enhanced sensitivity of myocardial pain receptors, leading to pain without myocardial ischemia

la prognosi è favorevole

.....ma lo è sempre ?

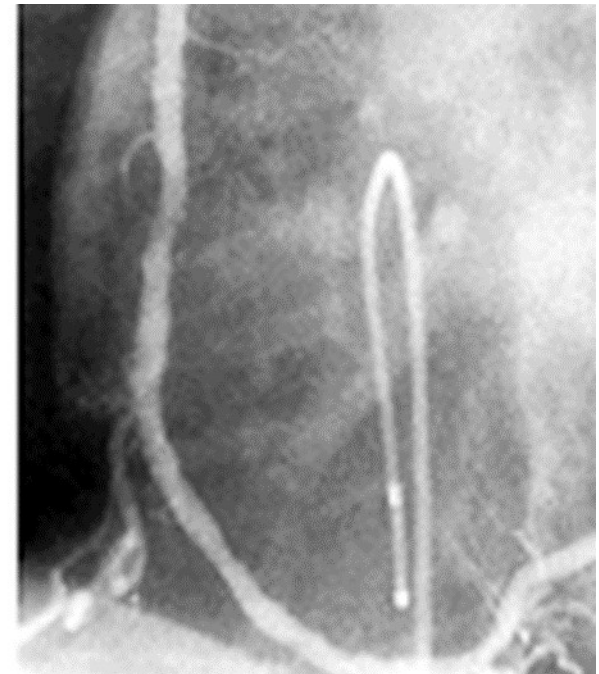
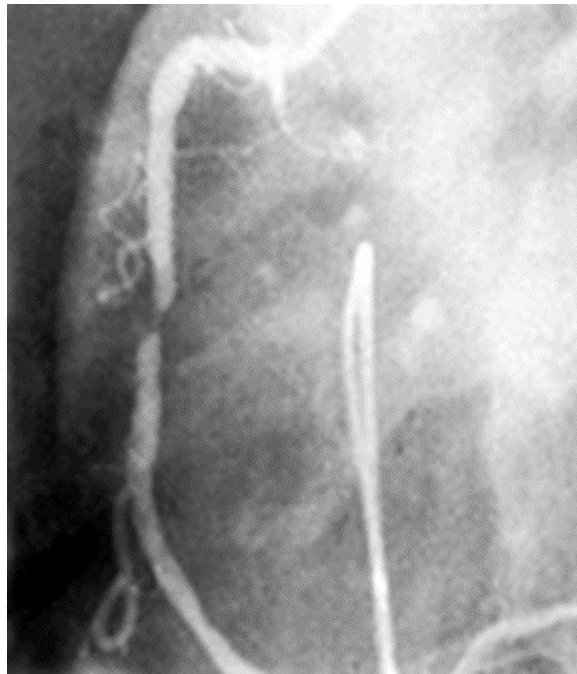
Le pazienti che hanno una sindrome X ed una disfunzione endoteliale sviluppano nel tempo una coronaropatia ATS.

R. Bugiardini Circ 2004

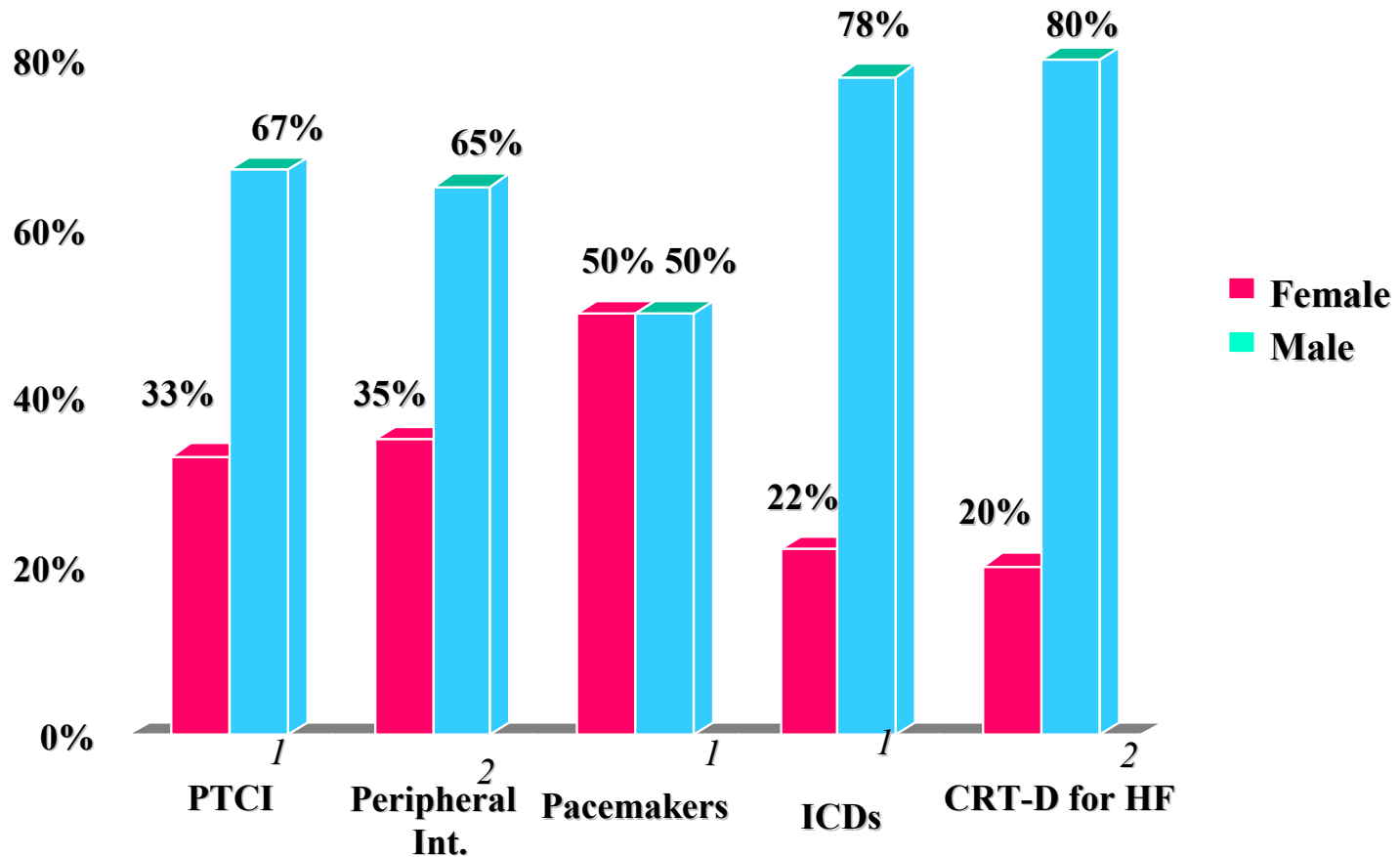
Nei Pazienti con Sindrome X la presenza di slow flow si associa ad una peggiore prognosi

A. Margonato S. Raffaele 06

Non sempre !!!



Gender Distribution Estimates for Interventions



Sources:

1-AHA: Heart Diseases and Stroke Statistics - 2004 Update

2-Guidant Internal Estimates





Valutazione del rischio

Calcolo del punteggio individual

e

Sesso	uomo
Età	55
anni	
Fumatore	
Si	PAS
140	
Colesterolemia	
tot	280
Colesterolemia HDL	30
Diabete	No
Uso di anti-ipertensivi	

La probabilità di andare incontro a un primo evento cardiovascolare maggiore è pari a 23.3 % nei prossimi 10 anni

Sesso	donna
Età	55 anni
Fumatore	Si
PAS	140
Colesterolemia tot	280
Colesterolemia HDL	30
Diabete	No
Uso di anti-ipertensivi	SI

La probabilità di andare incontro a un primo evento cardiovascolare maggiore è pari a 10.7 % nei prossimi 10 anni

che il software del progetto Cuore venga aggiornato:

Sono indispensabili pari opportunità terapeutiche tra uomo e donna

Listen

Erase

Time

'

Stress

Pressure

Rythm

Energy

Verify

Educate

No

Think

LISTEN ASCOLTA il tuo cuore, il tuo corpo e i sintomi che, se riconosciuti in tempo, possono salvarti la vita.

ERASE CANCELLA le abitudini pericolose: meno grassi, fumo, alcool, stress, sale nel cibo e porzioni abbondanti. Più attività fisica, controllo della pressione, del livello degli zuccheri e del colesterolo nel sangue.

TIME prenditi il **TEMPO** per imparare a vivere meglio, per condividere esperienze, progetti e sogni con i tuoi cari. Questo migliorerà la qualità della tua vita.

' questo **APOSTROFO** è la lacrima che i tuoi cari non verseranno perché tu non ti ammalerai per scelte di vita scellerate.

STRESS lo **STRESS** può essere positivo, negativo, a volte inevitabile. L'importante è imparare a gestirlo.

PRESSURE controlla la **PRESSIONE** del sangue e, se supera i limiti ideali (140 la massima, 80 la minima) fai attività fisica, preferibilmente aerobica, per almeno quaranta minuti al giorno. Se il tuo medico lo suggerisce prendi i farmaci regolarmente e non modificare le dosi.

RHYTHM ascolta il **RITMO** del tuo cuore, lo puoi percepire mettendo due dita sul polso proprio alla base del pollice. Lì troverai la pulsazione del tuo cuore che deve essere regolare e non eccessivamente rapida.

ENERGY affronta con **ENERGIA**, entusiasmo e positività ogni esperienza.

VERIFY VERIFICA periodicamente il tuo peso, la circonferenza della vita, i livelli di colesterolo e la glicemia. Se necessario prendi provvedimenti per riportarli nei giusti limiti.

EDUCATE EDUCA te stessa e i tuoi cari a uno stile di vita intelligente, che preveda un'attività fisica regolare ed adeguata, e una alimentazione equilibrata per quantità e qualità.

NO impara a dire qualche volta **NO** a qualche caffè, dolce, alcole a cibi non sani conservati e ricchi di sale e di grassi saturi.

TRAINING PENSA che il tuo cuore ti mantiene in vita, che ha diritto a una manutenzione accurata. Le malattie cardiovascolari possono essere evitate almeno in un caso su tre, peccato sprecare questa straordinaria opportunità. Si può cominciare da oggi: un bel modo di regalarci una festa...



*Una donna che fa prevenzione può
riservarsi un'estate indiana piuttosto che un
inverno di scontento .*

modif. da Robert Greenblat

