



OSSERVATORIO
MEDICINA DI GENERE

Sindromi Coronariche Acute: peculiarità di genere

***Necessità di PDTA dedicati ed importanza della promozione
di specifici programmi di informazione e prevenzione***

*Documento approvato in seduta plenaria dall'Osservatorio dedicato alla Medicina di Genere in data:
6 settembre 2022*

*Redazione a cura del Gruppo di Lavoro "Percorsi clinici" con la collaborazione dei/delle seguenti
esperti/e:*

- *Prof.ssa Giovannella Baggio, Università di Padova, Padova*
- *Prof.ssa Federica Moscucci, "Sapienza" Università degli Studi di Roma, Roma*
- *Prof.ssa Cecilia Politi, UOC Medicina interna PO F. Veneziale, Isernia*
- *Prof.ssa Susanna Sciomer, "Sapienza" Università degli Studi di Roma, Roma*

Indice

RIASSUNTO	3
1. INTRODUZIONE	5
2. DATI EPIDEMIOLOGICI	7
3. FATTORI DI RISCHIO PER CARDIOPATIA ISCHEMICA NEL GENERE FEMMINILE.....	8
3a. Fattori di rischio per IMA: differenze di genere	8
3b. Fattori di rischio tradizionali	8
3b.1 Diabete tipo 2	8
3b.2 Dislipidemia	9
3b.3 Ipertensione	9
3b.4 Fumo di sigaretta	10
3b.5 Inattività fisica	10
3b.6 Sindrome metabolica	11
3c. Fattori di rischio genere specifici	11
3c.1 Fattori di rischio CV e gravidanza	11
3c.2 Sindrome dell'ovaio policistico: non solo una questione di fertilità	12
3c.3 Contraccettivi ormonali/terapia ormonale	13
3d. Comorbidità ad impatto cardiovascolare	13
3e. Fattori psicosociali	14
4. SINTOMATOLOGIA E QUADRO CLINICO DELL'INFARTO ACUTO DEL MIOCARDIO (Sindromi Coronariche Acute): PECULIARITÀ DI GENERE.....	15
4a. Fisiopatologia: macro e microcircolo.....	16
4b. Fisiopatologia: ormoni sessuali femminili e sistema cardiovascolare.....	16
5. DALLA FISIOPATOLOGIA ALL'APPROCCIO CLINICO	19
6. CONCLUSIONI	21
BIBLIOGRAFIA	22

RIASSUNTO

L'infarto acuto del miocardio è da annoverare tra le prime cause di mortalità e morbilità nelle popolazioni di tutto il mondo.

Nei paesi ad elevato livello di industrializzazione, il miglioramento della prognosi registrato negli ultimi 10 anni è da ascrivere alla messa in opera delle strategie terapeutiche, mediche ed interventistiche più attuali, nonché alla maggiore aderenza alle linee guida ed ai programmi di prevenzione secondaria.

Il Programma Nazionale Esiti (PNE) evidenzia un decremento del 9.1% delle ospedalizzazioni per infarto miocardico acuto (IMA), con 123.327 ricoveri nel 2019 rispetto ai 135.621 del 2012.

Il dato è significativo anche in considerazione dell'aumento della vita media della popolazione.

Anche la mortalità per IMA a 30 giorni è diminuita nello stesso periodo di osservazione, passando dal 10,0% del 2012 al 7,9% del 2019, e ben al di sotto della media europea del 9,3% (dato OCSE del 2017).

Ciononostante, permangono delle evidenti differenze di genere negli outcomes che è doveroso affrontare e superare.

Infatti, l'infarto acuto del miocardio, considerato per troppo tempo una condizione patologica peculiare del sesso maschile, rimane la principale causa di morte delle donne in tutto il mondo, sia nei paesi industrializzati che nelle economie in via di sviluppo. La prognosi dell'infarto nella donna resta infausta, ne peggiora la qualità di vita e si caratterizza per un elevato grado di morbilità per scompenso cardiaco. È relativamente recente l'interesse della comunità scientifica per lo studio e la ricerca della cardiopatia ischemica nel genere femminile.

L'approccio clinico e strumentale alla sindrome coronarica acuta (SCA) nelle donne è stato condizionato dal fatto che gli innumerevoli studi effettuati sull'infarto acuto del miocardio e sulla cardiopatia ischemica hanno arruolato nel corso degli anni popolazioni in prevalenza composte da soggetti di sesso maschile. Da tali studi, è derivato quindi un modello clinico e fisiopatologico, utilizzato nei libri di testo, in ambito didattico, nonché nella pratica clinica dal personale sanitario ed anche in ambito divulgativo, applicato indiscriminatamente anche al sesso femminile. Tale modello non tiene conto delle differenze sesso/genere specifiche che, invece, condizionano in maniera importante la fisiopatologia e la presentazione clinica dell'infarto acuto del miocardio.

E' ormai acclarato che i fattori di rischio cardiovascolari tradizionali (ipertensione arteriosa sistemica, dislipidemia, diabete mellito, obesità, sedentarietà, fumo di sigaretta) abbiano un differente e maggiore impatto nel genere femminile, determinando effetti deleteri sul sistema cardiovascolare in misura maggiore rispetto al genere maschile, in particolare su morbilità e qualità di vita.

Oltre ai noti fattori di rischio già menzionati, nelle donne vanno necessariamente indagati quelli genere-specifici, quali il parto pretermine, l'ipertensione e il diabete in gravidanza, la menopausa precoce, la sindrome dell'ovaio policistico, alcuni trattamenti per malattie oncologiche legate al cancro della mammella, la depressione e le condizioni socioeconomiche e culturali. Questi fattori

giocano un ruolo chiave nella stratificazione personale del rischio di malattia cardiovascolare e di infarto acuto del miocardio.

Tra donne in età pre e peri menopausale la presentazione clinica delle sindromi coronariche acute, soprattutto se non associate a sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) ovvero ad alterazioni elettrocardiografiche conclamate e codificate, è caratterizzata da significativi ritardi diagnostici e terapeutici e si associa ad una prognosi più sfavorevole in confronto con analoghe popolazioni di pazienti di sesso maschile, sovrapponibili per età e fattori di rischio.

Sono stati fondamentali i progressi in ambito medico ed interventistico (a tal proposito, è da ritenersi adeguato il trattamento con Angioplastica Coronarica Percutanea Transluminale -PTCA- entro due giorni dall'ingresso del paziente in ospedale) che hanno determinato una significativa riduzione della mortalità cardiovascolare in entrambi i sessi.

Tuttavia, è indispensabile la predisposizione di Percorsi diagnostici terapeutici assistenziali (PDTA) dedicati all'interno delle singole Aziende Sanitarie, finalizzati a ridurre morbilità e mortalità, nonché la messa in atto di alcune misure volte a facilitare il riconoscimento precoce della SCA nella donna e indispensabili ad evitarne le complicanze.

Pertanto, si sottolinea anche l'importanza di:

- a) programmi di educazione continua in ambito sanitario basati sull'impatto della cardiopatia ischemica e delle sue complicanze e conseguenze a breve e a lungo termine (scompenso cardiaco) nel genere femminile, considerando anche i costi non solo diretti e tangibili, ma anche quelli indiretti ed intangibili che hanno un impatto a medio e lungo termine non solo nei contesti familiari e sociali, ma anche sul sistema sanitario;
- b) programmi di educazione e sensibilizzazione della popolazione tutta e del genere femminile in particolare sulla percezione e consapevolezza dell'impatto che ha la cardiopatia ischemica nel genere femminile. Particolare attenzione dovrebbe essere volta alla sintomatologia soggettiva per IMA che in molti casi è peculiare e caratterizzata da malessere generale, astenia intensa, epigastralgia, ansia e non dal tipico dolore precordiale descritto ad oggi nella maggior parte dei testi scientifici e dei mezzi di divulgazione basati, come detto, su modelli pressoché esclusivamente maschili;
- c) programmi di prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica incentrati non solo sulle modifiche degli stili di vita, ma anche sull'impiego di interventi riabilitativi ad oggi utilizzati in misura minore nel genere femminile rispetto al genere maschile.

Ciò permette di ridurre i reiterati ricoveri in ambito sanitario, ridurre mortalità e morbilità e contestualmente migliorare la qualità di vita in una popolazione, quella femminile, che storicamente è stata ed è considerata protetta dalla cardiopatia ischemica e dalle sue conseguenze.

In tal senso, questo documento si pone l'obiettivo di fornire tutte le informazioni e le evidenze sulle peculiarità di genere nelle SCA per permetterne diagnosi e cure tempestive e appropriate.

1. INTRODUZIONE

All'inizio del 900, l'infarto miocardico era considerato un evento ad evoluzione fatale e ad eziologia non nota. James Herrick, clinico di fama mondiale, nel 1912 sottolineava una potenziale sopravvivenza, in genere limitata a pochi giorni, dei pazienti affetti da infarto miocardico e documentava la trombosi coronarica come meccanismo patogenetico di base. I dati venivano illustrati all'American Physicians Association e successivamente pubblicati su "Journal of American Medical Association".

I dati presentati da James Herrick, tutti ottenuti da rilievi autoptici effettuati su pazienti di sesso maschile, sono stati confortati da innumerevoli studi successivi ed hanno aperto la strada alle più attuali terapie, mediche ed interventistiche, dell'infarto acuto del miocardio.

Il prototipo del paziente di Herrick era un uomo attorno alla media età.

Negli anni successivi sono stati effettuati innumerevoli studi sull'infarto acuto del miocardio e sulla cardiopatia ischemica nello specifico, è necessario però sottolineare che tutti gli studi fino ad ora effettuati hanno arruolato popolazioni di pazienti prevalentemente ed inizialmente esclusivamente di sesso maschile. Da tali studi è derivato un modello, sia clinico sia fisiopatologico, utilizzato nei libri di testo, in ambito didattico quindi, nella pratica clinica dal personale sanitario, ed in ambito divulgativo, che è stato applicato indiscriminatamente anche al sesso femminile. Tale modello non tiene conto delle differenze sesso/ genere specifiche che tanta parte hanno nel condizionare la fisiopatologia e la presentazione clinica della cardiopatia ischemica, ovvero nello specifico delle sindromi coronariche acute.

Tale "bias continuativo" nell'ambito della ricerca si è tradotto inoltre nella pratica clinica in una mancanza di consapevolezza, sia da parte degli individui di sesso femminile, sia da parte del personale sanitario, dell'effettivo rischio che il sesso femminile corre di andare incontro a cardiopatia ischemica (infarto acuto del miocardio, sindromi coronariche acute).

È spiccatamente relato alle ultime due decadi l'interesse della comunità scientifica per lo studio e la ricerca delle malattie cardiovascolari, in particolare della cardiopatia ischemica, nel genere femminile. I dati attuali confermano che quella che era considerata una condizione patologica tipica del sesso maschile rimane la principale causa di mortalità per le donne in tutto il mondo, sia nei paesi industrializzati che nelle economie in via di sviluppo.

Dati della letteratura internazionale sottolineano l'aumento della sopravvivenza in seguito a cardiopatia ischemica in entrambi i sessi nella prima decade del 2000 con una più evidente riduzione di mortalità nel sesso femminile. Tale aumento di sopravvivenza è legato sostanzialmente all'applicazione della "evidence based medicine" (medicina basata sull'evidenza) nonché agli interventi di prevenzione primaria effettuati sulla base del riconoscimento dei principali fattori di rischio per cardiopatia ischemica. Tuttavia, nei paesi industrializzati, ogni anno continuano a verificarsi più decessi per malattie cardiovascolari, in particolare per cardiopatia ischemica, nel sesso femminile e tali decessi superano quelli che si verificano in seguito a tutte le patologie neoplastiche computate insieme.

Attualmente i dati emersi dagli studi nell'ambito dei quali sono stati arruolati individui di sesso femminile in proporzione congrua agli individui di sesso maschile hanno messo in evidenza differenze sostanziali ed imprescindibili legate al sesso/genere che riguardano non solo la fisiopatologia della cardiopatia ischemica ma anche la sua presentazione clinica.

Sia le sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) sia le sindromi coronariche acute con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) sono gravate da una prognosi peggiore nel sesso femminile. Il decorso clinico e la prognosi sono infatti caratterizzati da un aumentato rischio di morte intraospedaliera, reinfarto, insufficienza cardiaca, ictus, necessità di emotrasfusioni e peggiore qualità di vita. Inoltre, in particolare in caso di sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST gli individui di sesso femminile venivano sottoposti in misura minore ad interventi di rivascolarizzazione coronarica. Le prescrizioni mediche alla dimissione erano caratterizzate da una minore aderenza alle linee guida con minore utilizzo di farmaci quali antiaggreganti, ACE inibitori e statine.^{1,2}

A tal proposito, il documentato sottoutilizzo nel genere femminile di strategie preventive e terapeutiche basate sulle linee guida contribuisce in modo sostanziale alla prognosi meno favorevole.

È necessario inoltre sottolineare che lo spettro delle differenze basate sul sesso riflette anche stato socioeconomico e fattori stressanti psicosociali che hanno nel sesso femminile maggiore impatto rispetto al sesso maschile.

Alcune pietre miliari sono state poste nella prima decade del 2000 e hanno sottolineato l'importanza di valutare le differenze di sesso/genere in tutti gli aspetti della salute, dalle scienze di base alle applicazioni cliniche.³

In particolare, è stato sottolineato come la ricerca scientifica abbia storicamente trascurato lo stato di salute complessivo delle donne, ma sia stata dedicata esclusivamente ad un aspetto specifico, ossia alla sfera riproduttiva.⁴

I trials clinici più attuali, improntati su fattori di rischio tradizionali e genere specifici e loro impatto sulla vita della donna vanno di pari passo con i programmi di prevenzione della cardiopatia ischemica nel genere femminile.⁵

Nonostante la progressiva riduzione di mortalità in entrambi i sessi, la mortalità continua a prevalere nelle donne.

2. DATI EPIDEMIOLOGICI

Nei paesi ad elevato livello di industrializzazione, il miglioramento della prognosi registrato negli ultimi 10 anni è da ascrivere alla messa in opera delle strategie terapeutiche, mediche ed interventistiche più attuali, nonché alla maggiore aderenza alle linee guida ed ai programmi di prevenzione secondaria.

Il Programma Nazionale Esiti (PNE) evidenzia un decremento del 9.1% delle ospedalizzazioni per infarto miocardico acuto (IMA), con 123.327 ricoveri nel 2019 rispetto ai 135.621 del 2012.

Il dato è significativo anche in considerazione dell'aumento della vita media della popolazione.

Anche la mortalità per IMA a 30 giorni è diminuita nello stesso periodo di osservazione, passando dal 10,0% del 2012 al 7,9% del 2019, e ben al di sotto della media europea del 9,3% (dato OCSE del 2017).

L'European Society of Cardiology nel 2016 ⁶ rendeva noto che in Europa la patologia cardiovascolare è responsabile della mortalità del 40% degli uomini e del 49% delle donne ed evidenziava come la malattia coronarica e l'ictus cerebrale colpiscono in maggior misura le donne rispetto agli uomini.⁶

Dati analoghi, risultano da una analisi condotta dall'Istituto Superiore di Sanità nel medesimo anno, confermando una maggiore mortalità per malattia cardiovascolare nella donna rispetto all'uomo.

La prima causa di morte nei paesi industrializzati è quindi la malattia coronarica, con una mortalità per infarto del miocardio (IMA) maggiore nella donna rispetto all'uomo, mortalità che nella donna giovane è addirittura doppia di quella maschile.

Pazienti che presentano una sospetta sindrome coronaropatia acuta (SCA) nei reparti di emergenza sono costituiti al 50% da popolazione di sesso femminile donne e nella maggior parte la diagnosi di infarto miocardico acuto senza sovraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) e angina instabile.^{7,8} Nonostante la sempre maggiore aderenza alle linee guida nella pratica clinica, che ha garantito una migliore prognosi dei pazienti, permangono sostanziali differenze inter-generi in ambito di mortalità.^{9,10}

Rispetto al genere maschile, le donne affette da SCA presentano un rischio relativo di mortalità più alto del 20% a breve termine dopo un intervento coronarico percutaneo (PCI) riuscito.^{11,12}

3. FATTORI DI RISCHIO PER CARDIOPATIA ISCHEMICA NEL GENERE FEMMINILE

3a. Fattori di rischio per IMA: differenze di genere

L'importanza di passare in rassegna i fattori di rischio per malattie cardiovascolari studiandone le differenze di genere si basa sul fatto che medesimi fattori di rischio hanno impatto molto diverso in uomini e donne. Inoltre nella donna sono descritti fattori di rischio che appartengono solo al sesso femminile (parto pretermine, ipertensione e diabete in gravidanza, ecc.).

Tra i fattori di rischio per malattie cardiovascolari non modificabili sono sempre stati annoverati: età, familiarità, etnia e sesso, suggerendo l'impossibilità di intervenire o modificare almeno in parte tali fattori.

Inoltre, sulle differenze di sesso/genere e loro impatto sui fattori di rischio cardiovascolari, la ricerca si è concentrata con grande ritardo. Vale la pena ricordare che il MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial),¹³ sul quale sono state costruite le Linee Guida per la prevenzione cardiovascolare, iniziato nel 1986, ha seguito 355.222 uomini e così molti altri studi: il Baltimore's longitudinal study on aging (1958-1965)¹⁴, il Physicians' health study of Aspirin and Cardiovascular Diseases (22.071 uomini)¹⁵. Persino i primi studi di intervento sulle statine non hanno immesso alcuna donna: ad es. lo WOSCOPS iniziato nel 1995 ha arruolato 6600 uomini trattandoli con pravastatina per 5 anni.¹⁶

I fattori di rischio per malattie cardiovascolari sono oggi suddivisi in: **tradizionali** e **genere specifici**.¹⁷

3b. Fattori di rischio tradizionali

3b.1 Diabete tipo 2

Il diabete è tra i fattori di rischio considerati tradizionali quello che presenta maggiore impatto nel genere femminile rispetto a quello maschile. Già nel Framingham Heart Study veniva sottolineato tale dato dopo un'osservazione di 30 anni in soggetti uomini e donne dai 35 ai 65 anni.^{18,19}

Il Rischio Relativo per eventi coronarici fatali in uomini e donne con e senza diabete aggiustato per età che altri fattori di rischio è nelle donne statisticamente più elevato.¹⁹

Numerosi lavori e metanalisi confermano questo dato, sottolineando come l'associazione con altri fattori di rischio (in primis il fumo di sigaretta) rende l'impatto ancora più elevato.²⁰⁻²³

Il rischio della donna con Diabete Mellito tipo 2 rispetto alla donna non diabetica di avere un Infarto fatale è di 3 volte maggiore. Inoltre, il diabete nella donna provoca maggiore rischio di malattia aterosclerotica rispetto all'uomo, anche a causa di una clusterizzazione di fattori di rischio tradizionali che comprendono l'alterazione della vasodilatazione endotelio-dipendente, uno stato di ipercoagulabilità, una dislipidemia aterogena e spesso una sindrome metabolica, prevalenti in età post menopausale.

Nella donna diabetica inoltre aumenta anche il rischio di Arteriopatia Periferica, di Scompenso Cardiaco e vi è una ridotta sopravvivenza dopo rivascolarizzazione.¹⁷

3b.2 Dislipidemia

L'alterazione del metabolismo lipidico è un fattore di rischio molto frequente nelle donne che si manifesta prevalentemente con il calo fisiologico degli estrogeni (menopausa) o in caso di ipoestrinismo legato a condizioni patologiche pregresse (menopausa iatrogena).

Dopo la menopausa si assiste ad una transizione verso uno stato di maggiore aterogenicità dei lipidi: vi è un aumento del colesterolo LDL e soprattutto delle VLDL, un aumento dei trigliceridi ed una diminuzione del Colesterolo delle HDL.^{17, 23,24}

La Lipoproteina(a) (Lp(a)) ha un impatto più aterogenico nella donna che nell'uomo. Questo si collega anche ad una maggiore predisposizione all'infiammazione (inflammaging) della donna, progressiva con l'aumento dell'età; la Lp(a) aumenta fortemente con l'infiammazione.^{24, 25,26}

E' raccomandato comunque non far scendere i valori di HDL, tendenzialmente più alti nelle donne, al di sotto dei 50 mg/dL, valore al di sotto del quale aumenta il rischio cardiovascolare considerevolmente. Tali considerazioni sono confortate dal Nurses' Health Study tra 32.826 donne in postmenopausa il Colesterolo HDL è stato il parametro lipidico con maggiore impatto sul rischio di malattia coronarica.²⁷

Le donne, oltre ad essere state numericamente meno rappresentate nei trials di valutazione delle statine, vengono anche sottoposte in misura inferiore a trattamento ipocolesterolemizzante anche in termini di dosaggio, mostrando, inoltre, minore compliance e maggiori effetti secondari.

3b.3 Ipertensione

L'ipertensione arteriosa sistemica è il maggiore e più frequente fattore di rischio per infarto del miocardio nella donna. La prevalenza dell'ipertensione nell'età post-menopausale è maggiore nella donna rispetto agli uomini di pari età e spesso si associa ad alterazioni metaboliche quali l'aumento di peso e l'incremento delle concentrazioni plasmatiche di LDL e HDL.

Nella donna anziana prevale la presenza di ipertensione sistolica, spesso associata a valvulopatia aortica. L'ipertensione arteriosa sistemica con il rimodellamento ipertrofico del ventricolo sinistro ad essa legato è spesso la prima causa di scompenso cardiaco nella donna, tipicamente a frazione di eiezione ventricolare sinistra conservata. Nonostante la funzione sistolica sia frequentemente conservata, l'alterazione diastolica, legata al rimodellamento ipertrofico del ventricolo sinistro condiziona una ridotta compliance ventricolare. Il progressivo aumento della stiffness, ovvero della rigidità delle pareti del ventricolo sinistro, con relativa ridotta distensibilità altera in sostanza il normale pattern di riempimento ventricolare con aumento delle pressioni intracavitare e relativa ripercussione sull'atrio sinistro che va incontro ad un vero e proprio rimodellamento elettromeccanico. Il danno d'organo cardiaco relativo all'ipertensione arteriosa sistemica si esprime in modo diverso nel genere femminile rispetto al genere maschile e, con l'invecchiamento, si associa ad un prevalente aumento dello spessore del setto interventricolare basale con una prevalenza di ipertrofia concentrica nella donna e ad una maggiore componente di fibrosi interstiziale legata alla

progressiva riduzione degli estrogeni che ne rappresenta uno dei principali elementi condizionanti.²⁸ Tali modificazioni legate all'ipertensione arteriosa nel sesso femminile si associano ad una maggiore incidenza di eventi aritmici atriali, la fibrillazione atriale in primis, ad elevata mortalità e morbilità con riacutizzazioni frequenti e necessità di ricoveri.^{23, 29-32}

Nonostante l'ipertensione sia meno prevalente nel sesso femminile prima della menopausa rispetto al sesso femminile, si verifica uno shift dopo la menopausa che determina un progressivo aumento di tale prevalenza tra le donne con il progredire dell'età.³⁰

Purtroppo, la mancata consapevolezza del rilevante impatto che l'ipertensione arteriosa sistemica ha sulla salute cardiovascolare della donna determina ritardi diagnostici e terapeutici, soprattutto in età premenopausale.²⁹

Infatti, il rilievo dell'assenza della fisiologica caduta pressoria notturna, che si può verificare ancor prima dell'età della menopausa di una alterazione della fase di riempimento diastolico, di segni di iniziale ipertrofia ventricolare potrebbero precocemente indurre a prendere provvedimenti in ambito di indicazioni alimentari e di stili di vita nonché farmacologici atti ad prevenire la progressione del danno d'organo e le sue inevitabili conseguenze prevalentemente in termini di aritmie, cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco

3b.4 Fumo di sigaretta

Ad oggi, molte sono le evidenze che hanno portato alla luce il rischio relativo di avere un infarto in chi fuma che è risultato più elevato nelle donne rispetto agli uomini, in particolare con l'avvento della menopausa; il maggior incremento del rischio si è avuto nelle donne che hanno fumato tra i 18 e i 49 anni. Il rischio relativo di andare incontro ad infarto acuto del miocardio risulta di oltre 13 volte tra le fumatrici rispetto alle donne non fumatrici di pari età.³³ L'acclarata riduzione dei livelli di estrogeni tra le donne fumatrici può spiegare la carente protezione nei confronti delle patologie cardiovascolari e dell'infarto miocardico in particolare.

Il fumo di sigaretta, infatti, anticipa la menopausa, aumenta l'ossidazione delle LDL, diminuisce le HDL e ha un'azione proinfiammatoria nella donna.³⁴

3b.5 Inattività fisica

È noto che una regolare attività fisica lieve-moderata (da intendersi come attività aerobica lieve-moderata della durata di 150 minuti a settimana), nell'ambito di uno stile di vita sano, sia in grado di ridurre significativamente il rischio di eventi cardiovascolari, sia in prevenzione primaria che secondaria. Inoltre, è dimostrato che l'esercizio fisico può ridurre l'incidenza di diabete, osteoporosi, depressione, cancro al seno e al colon.^{35, 36}

L'esercizio fisico costante è in grado di ridurre l'impatto di molti dei noti fattori di rischio CV: riduce la pressione arteriosa, garantisce il mantenimento o il ripristino del peso forma, migliora il compenso glicometabolico, aumenta le HDL, riducendo le concentrazioni ematiche delle LDL.

Va tuttavia sottolineato che la possibilità di condurre uno stile di vita salubre e una regolare attività fisica è spesso correlata nella donna al ruolo sociale, l'income (stipendio) ed il livello di istruzione.³⁷

Nonostante questa forte evidenza, la sedentarietà rimane un'abitudine diffusa nel mondo occidentale per cui la popolazione adulta mostra una scarsa attitudine alla regolare attività fisica. Motivare e mettere in condizione le donne di ogni età di praticare regolare attività fisica avrebbe un impatto estremamente significativo sia in termini di salute generale e cardiovascolare, sia in termini di qualità di vita, nonché economici.³⁸

3b.6 Sindrome metabolica

La sindrome metabolica è una condizione clinica emergente in particolare nella donna al di sopra dei 65 anni, presentando una prevalenza del 65% rispetto al 35 % degli uomini di pari età.³⁹

Alcune metanalisi hanno evidenziato come il rischio relativo di sviluppare malattie cardiovascolari in presenza di sindrome metabolica risulti costantemente superiore nella donna rispetto all'uomo.^{40, 41}

L'obesità centrale (adiposità addominale) nella donna è innescata dalla riduzione della produzione pulsatile degli estrogeni che inizia già nel climaterio e si esacerba negli anni successivi alla menopausa, quando molte vie metaboliche subiscono profondi cambiamenti. Inoltre, nelle giovani donne, vi è una elevata prevalenza di sindrome metabolica in coloro che soffrono di sindrome dell'ovaio policistico. L'obesità femminile nella post menopausa è per lo più di tipo sarcopenico, con una significativa riduzione della massa magra (muscolo) e netto aumento della massa grassa. A questo si associa ipercortisolemia, aumento dello stress ossidativo, riduzione della massa ossea, ridotta tolleranza ai glucidi e diabete, alterazione del metabolismo lipidico e ipertensione.⁴²

3c. Fattori di rischio genere specifici

3c.1 Fattori di rischio CV e gravidanza

Tra i fattori di rischio cardiovascolare genere-specifici ne vanno annoverati alcuni estremamente importanti e peculiari del periodo gravidico, momento cruciale della vita cardiovascolare della donna. La puntuale conoscenza di questi fattori può garantire una più corretta stratificazione del rischio CV nelle pazienti di sesso femminile.

Nei paesi occidentali, le donne vanno incontro alla gravidanza in età più avanzata, quando spesso concomitano già condizioni patologiche cardiometaboliche; in questa situazione, la gravidanza potrebbe evidenziare/slatentizzare una condizione clinica prima di allora silente.

Tra questi fattori di rischio va annoverato il parto pretermine (<37 settimane di gestazione) che è stato riconosciuto come fattore di rischio indipendente di morbidità cardiovascolare a lungo termine nelle madri.⁴³ Infatti un parto prematuro, oltre a riconoscere una eziologia legata ad infiammazione cronica o condizioni infettive, potrebbe verificarsi a causa di un danno microvascolare placentare secondario ad alterazioni cardiometaboliche, con diminuita crescita fetale e parto pretermine.⁴³

In secondo luogo, l'ipertensione gestazionale, definita come ipertensione di nuova insorgenza (Pressione sistolica > 140 mmHg, Pressione diastolica > 90 mmHg) dopo 20 settimane di gestazione in donne precedentemente normotese, è un fattore di rischio cardiovascolare che persiste per tutta la vita, e le donne con ipertensione gestazionale hanno un rischio di riaccesso ospedaliero/ambulatoriale per malattia cardiovascolare entro 3 anni dopo il parto.⁴⁴

Inoltre, è ben noto che il diabete gestazionale aumenta di sette volte il rischio di sviluppare il diabete tipo 2 più avanti nella vita, ma oltre a ciò, va sottolineata il suo impatto nell' aumentare il rischio di MCV (due volte per ictus e quattro volte per infarto miocardico),⁴⁵ indipendentemente da uno sviluppo manifesto del diabete.

Elemento aggiuntivo è il peso del bambino alla nascita: micro e macrosomia fetale, infatti, possono essere il riflesso di una condizione di insufficienza e precoce invecchiamento della placenta da un lato, oppure di alterazione metabolica (es. diabete gestazionale) dall'altro. Conoscere, quindi, il peso fetale alla nascita, consentirà di comprendere meglio come si siano sviluppati i processi di placentazione e di nutrimento del feto durante la gravidanza.⁴⁵

Altro elemento da considerare è la difficoltà al ritorno al peso pregravidico a distanza di 1 anno dall'espletamento del parto, per dieta inadeguata o mancanza adeguata attività fisica; tale condizione costituisce un predittore di sovrappeso a distanza di 15 anni più potente rispetto al peso in eccesso guadagnato durante la gravidanza.

Alla luce delle prove di cui sopra, la gravidanza potrebbe essere considerata come un vero e proprio "test da sforzo cardiometabolico" in grado di rivelare una condizione di fragilità CV e predire un futuro esordio della malattia.⁴⁵

Risulta, pertanto, evidente quanto impatto possa avere sulla stratificazione del rischio cardiovascolare nella donna la raccolta di una corretta anamnesi gestazionale.

3c.2 Sindrome dell'ovaio policistico: non solo una questione di fertilità

La sindrome dell'ovaio policistico (SOP) è la più comune disturbo endocrino nelle donne in età riproduttiva, che colpisce 3-5% della popolazione mondiale.⁴⁶ Oltre a problemi di regolarità dei cicli mestruali e di infertilità, le donne con SOP possono sviluppare patologie cardiometaboliche, che devono essere sospettate, ricercate e diagnosticate. Diabete mellito e iperlipidemia sono spesso associati a SOP, come risultato di obesità addominale e insulina resistenza che si manifestano in queste pazienti. Ipertensione e la fibrillazione atriale sono più frequenti in questa condizione. L'eccesso di androgeni spiega questi importanti comorbilità.⁴⁷ È ad oggi noto che la SOP precede

frequentemente lo sviluppo di malattie cardiache a sviluppo precoce:⁴⁶ la prevalenza di patologia aterosclerotica è quattro volte più alta nelle donne con SOP rispetto alla popolazione generale, con un hazard ratio che aumenta progressivamente nel tempo.⁴⁷ Di conseguenza, gli scores di rischio cardiovascolare dovrebbero essere aggiornati, tenendo conto di questi dati, suggerendo uno screening cardiovascolare meticoloso da assicurare alle pazienti affette da SOP, al fine di riconoscere e trattare precocemente le condizioni cardiometaboliche associate, abbattendo il rischio cardiovascolare della giovane donna.

3c.3 Contraccettivi ormonali/terapia ormonale

La terapia contraccettiva orale e la terapia ormonale sostitutiva sono in grado di modulare il metabolismo ormonale delle donne in età pre/post menopausale, contribuendo, inoltre, alla salute cardiovascolare della donna, rimodulandone il rischio.⁴⁸ È stato suggerito che alcune formulazioni e dosaggi di terapia estroprogestinica possono predisporre alcune donne al rischio di tromboembolia venosa, infarto miocardico e ictus o potrebbero aumentare la pressione arteriosa o prolungare la durata dell'intervallo QT.⁴⁹ Il rischio nelle donne sane è basso; tuttavia, i medici dovrebbero considerare attentamente l'anamnesi della paziente, evitando di potenziare qualsiasi preesistente fattore di rischio. Come accennato in precedenza, gli estrogeni endogeni hanno la capacità di rallentare l'insorgenza e la progressione delle malattie cardiovascolari in donne in premenopausa rispetto alle donne di pari età già in menopausa. Tuttavia, anche prima della menopausa, la perdita della periodicità della produzione di estrogeni può alterare l'espressione genica, lo stato infiammatorio, le funzioni endoteliali e del miocardico, causando la perdita della ben nota protezione femminile contro le malattie cardiovascolari. Infine, l'esaurimento della funzione ovarica, che si verifica durante la menopausa, può influenzare il rischio cardiovascolare attuale e futuro attraverso effetti diretti sui vasi e sul cuore, nonché effetti indiretti mediati da cambiamenti nel metabolismo e coagulazione.

Nonostante l'evidenza di questi aspetti, nessuno score di rischio cardiovascolare considera l'età alla menopausa nella stratificazione del rischio cardiovascolare della donna. Risulta pertanto chiara la necessità di implementare la conoscenza e la sensibilizzazione del personale medico e delle stesse società scientifiche sull'importanza dell'acquisizione dei principali dati anamnestici riguardanti la vita ormonale femminile, a partire dal menarca, attraverso la gravidanza, fino alle terapie ormonali che accompagnano e seguono la menopausa.⁵⁰ L'età della menopausa è, di per sé, un dato fondamentale da essere acquisita, al fine di pianificare la giusta tempistica per la prevenzione e possibili trattamenti.²³

3d. Comorbidità ad impatto cardiovascolare

Ci sono alcune condizioni patologiche che sono più comuni nelle donne e possono aumentare il loro rischio di MCV; tuttavia, nessuna di queste comorbidità è routinariamente considerata come fattore di rischio CV di per sé.

Malattie autoimmuni e, in particolare, artrite reumatoide e lupus eritematoso sistemico⁵¹ conferiscono una marcata suscettibilità alle malattie cardiovascolari. Ciò dipende in larga misura dai processi infiammatori e aterogeni che sono alla base di questi processi morbosi, coinvolgendo l'endotelio e molte citochine infiammatorie capaci di indurre danno del microcircolo. Inoltre, alcuni farmaci, come ad esempio i corticosteroidi, impiegati nel trattamento di queste patologie, alterano il metabolismo glucidico, causando in un cospicuo numero di casi una condizione nota come diabete metasteroideo.⁵¹

Un'altra condizione da indagare in fase di anamnesi CV è una pregressa chemio o radioterapia per il **trattamento del tumore della mammella**. In caso di chemioterapia, alcuni farmaci cardiotossici (come l'antraciclina o trastuzumab) determinano un rischio di cardiotossicità immediato e duraturo nel tempo (anche fino a 10 anni dopo il trattamento) che richiedono un lungo follow up cardiovascolare nella donna.¹⁷ Inoltre, l'esposizione del cuore alle radiazioni ionizzanti durante il trattamento radiante per tumore mammario aumenta in modo significativa la possibilità di incorrere in patologia coronarica. L'aumento è proporzionale alla dose media di radiazione subita, a partire da pochi anni dopo l'esposizione e continuando per almeno 20 anni.^{52, 53} Anche in questo caso, pertanto, si rende necessario un adeguato follow up della paziente.

3e. Fattori psicosociali

Nei paesi industrializzati, il ruolo lavorativo e le mansioni svolte tendono ad oggi ad essere equiparate nei due sessi. Ciononostante, le incombenze della vita quotidiana, come la gestione della casa, della prole e della rete familiare sono spesso ancora oggi demandate in maniera preponderante alle donne. Pertanto, queste mansioni vanno ad aggiungersi al lavoro retribuito più propriamente connotato, inducendo un sovraccarico mentale, psicologico ed emotivo che impatta notevolmente sulla qualità di vita a causa dello stress, ansia e depressione correlati. Tali aspetti sono di difficile conciliazione con i comuni consigli medici riguardanti uno stile di vita sano (dieta corretta e attività fisica), da seguire per garantire la salute cardiovascolare. Un corretto stile di vita infatti richiede tempo e risorse economiche, di cui non sempre la donna riesce a disporre; è per questo che si è parlato di "paradosso dello stile di vita".³⁷

A ciò si aggiungono disturbi del tono dell'umore, più frequenti nel genere femminile che maschile, abuso spesso non dichiarato di alcool, che determinano un substrato cardiovascolare che favorisce l'insorgenza di cardiopatia ischemica.⁵⁴

4. SINTOMATOLOGIA E QUADRO CLINICO DELL'INFARTO ACUTO DEL MIOCARDIO (Sindromi Coronariche Acute): PECULIARITÀ DI GENERE

La percezione di maggiore limitazione correlata all'attività fisica "tradizionale" della donna, la maggiore influenza del fattore "affettivo-emozionale" nella percezione dei sintomi, il maggior uso di termini diversi da quelli codificati nella descrizione dei sintomi, condizionano sfavorevolmente diagnosi e terapia dell'infarto acuto del miocardio nella popolazione femminile.⁵⁵

Il quadro clinico – sintomatologico legato ad un evento ischemico/necrotico cardiaco è peculiare nel genere femminile ed è stato erroneamente definito "atipico". Le donne, infatti, in caso di sindromi coronariche acute, presentano frequentemente sintomi prodromici caratterizzati da malessere generale, astenia, facile faticabilità, depressione del tono dell'umore.⁵⁶ A questi si può associare, ma non è la regola, un dolore toracico, di tipo costrittivo, talora irradiato all'arto superiore sinistro, alla mandibola, in sede epigastrica e/o interscapolovertebrale, in relazione alla localizzazione miocardica dell'area ischemico/necrotica. La sintomatologia "tipica" dell'infarto acuto del miocardio non solo può essere sfumata nella donna ma può essere del tutto assente. Inoltre, nel genere femminile, ad aree di ischemia – necrosi miocardica limitate come estensione corrisponde una maggiore compromissione funzionale in termini di dispnea, debolezza, astenia intensa, malessere rispetto al genere maschile. E', pertanto, fondamentale sottolineare che l'erronea attribuzione del termine "atipico" riferito ai sintomi in caso di infarto acuto del miocardio e più in esteso di sindromi coronariche acute deriva dalla descrizione del dolore toracico dell'infarto miocardico ottenuta in molteplici studi clinici nel corso degli anni che arruolavano pressoché esclusivamente individui di sesso maschile. È ad oggi attualmente acclarato che il dolore toracico precordiale, di tipo costrittivo, irradiato o meno, è spesso solo parte del corteo sintomatologico che accompagna la presentazione clinica delle sindromi coronariche acute nella donna.^{56,57} Inoltre, è indispensabile sottolineare che il dolore precordiale può essere del tutto assente e la presentazione clinica dell'infarto acuto del miocardio e delle sindromi correlate può essere esclusivamente rappresentata da: malessere generale, dispnea, palpitazioni precordiali (cardiopalmi), astenia intensa, epigastralgia, nausea, facile faticabilità, diaforesi.⁵⁵⁻⁵⁷ Infine, il quadro descritto può essere prodromico, precedere quindi la fase di acuzie e deve rappresentare un campanello di allarme da non sottovalutare sia da parte del personale sanitario sia da parte delle pazienti. Sono soprattutto le giovani donne rispetto agli uomini di pari età ad avere una maggiore probabilità di andare incontro a tali prodromi prima della presentazione clinica conclamata nell'ambito delle sindromi coronariche acute.⁵⁸

Dati recenti indicano però in ampie serie di sindromi coronariche acute in gravidanza⁵⁹ come il dolore toracico "tipico" fosse presente in più del 90% delle pazienti afferenti ai dipartimenti di emergenza, ma come nonostante il quadro clinico tipico conclamato spesso non sia stata prestata la corretta attenzione con conseguenti indicazioni terapeutiche di tipo prevalentemente medico e non interventistico (es. rivascolarizzazione). Ciò depone per un importante problema culturale, descritto negli anni anche sulla base di ampi studi clinici che tuttora condiziona l'approccio medico alla cardiopatia ischemica nel genere femminile.

4a. Fisiopatologia: macro e microcircolo

L'aterosclerosi coronarica ha un impatto noto nella genesi, evoluzione e gravità delle sindromi coronariche acute. L'impatto dell'aterosclerosi coronarica differisce però tra genere femminile e maschile ed è legato non solo alle caratteristiche anatomiche dei vasi coronarici epicardici, cioè dei grossi vasi coronarici, ma anche alle modificazioni funzionali alle quali i vasi coronarici stessi vanno incontro nel genere femminile in relazione alla peculiare fascità del quadro ormonale che rimodula il flusso ematico non solo nei grossi vasi, ma anche ed in particolare modo nel microcircolo coronarico.⁶⁰ Nel genere femminile sono stati descritti vasi coronarici epicardici di calibro minore rispetto al genere maschile indipendentemente dalla superficie corporea e lesioni coronariche (stenosi) più diffuse. Massa, volumi, diametri sono più piccoli e i processi di rimodellamento inverso più frequenti, anche dopo insulto ischemico. Differenze significative esistono anche dal punto di vista puramente elettrico: la fase di ripolarizzazione è fisiologicamente più lunga (tratto QT dell'elettrocardiogramma) e più sensibile alle modificazioni delle concentrazioni degli elettroliti sierici (es. potassio e calcio) e all'azione di molti dei più comuni farmaci (es. antiaritmici, inibitori di pompa protonica, antibiotici della classe dei chinolonici, antifungini, ecc.).

Nell'ambito delle sindromi coronariche acute, sia che si tratti di infarto acuto del miocardio con sopraslivellamento del tratto ST, sia di infarto acuto senza sopraslivellamento del tratto ST o di angina instabile, il genere femminile presenta una prevalenza di stenosi coronariche non ostruttive. L'aspetto clinico è inoltre caratterizzato dall'assenza di correlazione tra la sintomatologia soggettiva e la severità delle stenosi. La sintomatologia dolorosa precordiale e la disabilità funzionale sono infatti particolarmente severe nonostante una minore severità di compromissione anatomica vascolare coronarica.

Inoltre, la prognosi dei pazienti in giovane età affetti da sindromi coronariche acute differisce tra genere femminile e maschile ed è caratterizzata da una maggiore mortalità nel genere femminile. La prognosi più infausta può essere messa in relazione in questo caso ad una minore riserva di flusso coronarico e ad una maggiore stiffness coronarica, nonché a differenze funzionali proprie delle fibrocellule muscolari lisce vascolari e ad una concomitante compromissione dei piccoli vasi coronarici. A questo proposito, va considerata con particolare attenzione la SOP,^{46, 47} il disturbo endocrino più frequente nelle donne in età riproduttiva. La sindrome dell'ovaio policistico che colpisce il 3-5% della popolazione mondiale, compromette quella che è stata definita "protezione cardiovascolare" legata al fisiologico quadro ormonale del genere femminile fino all'età "codificata" della menopausa.^{33, 61}

4b. Fisiopatologia: ormoni sessuali femminili e sistema cardiovascolare

Le differenze di genere nello sviluppo di patologie cardiovascolari sono state dimostrate sia nel mondo animale che tra gli esseri umani. Tali differenze spiegano la minore incidenza nelle donne, durante il periodo fertile, di patologie cardiovascolari (CV) quali ictus, ipertensione arteriosa e aterosclerosi. La cardio-protezione osservata nel sesso femminile è attribuita all'azione degli

estrogeni. Essi stimolano il rilascio di fattori vasodilatatori di derivazione endoteliale e inibiscono il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Sebbene sia parte integrante della terapia ormonale sostitutiva, non è ancora chiaro se il progesterone abbia un ruolo protettivo sull'apparato CV. Le sue azioni vasodilatatrici e vasocostrittrici variano a seconda della concentrazione e della localizzazione lungo l'albero vascolare.⁶²

Gli estrogeni sono presenti sotto forma di 17 β -estradiolo (E2), estriolo (E3) ed estrone (E1). L'estrone presenta un gruppo ossidrilico nella sua struttura molecolare (E1), il 17 β -estradiolo ne presenta due (E2) e l'estriolo ne possiede tre (E3).

Durante l'età fertile, la maggior parte dell'estradiolo viene sintetizzato dalle ovaie per aromatizzazione dell'androstenedione, mentre una piccola quota viene prodotta dalla corteccia surrenalica.

Un'ulteriore fonte di estrogeni proviene dall'aromatizzazione del testosterone nei tessuti periferici, anche dopo la menopausa. Le aromatasi sono enzimi distribuiti in diversi organi e tessuti, come cuore e vasi sanguigni, e la loro ubiquità è indicativa del ruolo cruciale svolto dagli estrogeni a livello locale nella differenziazione, regolazione e normale funzionamento di organi e processi intracellulari.^{63, 64} La loro concentrazione plasmatica a livello aortico risulta inversamente proporzionale all'evoluzione delle lesioni aterosclerotiche, suggerendo un ruolo autocrino o paracrino da parte degli estrogeni nella regolazione delle funzioni CV.⁶⁵ I principali effetti biologici indotti dagli estrogeni sono difatti mediati dal legame con i recettori degli estrogeni (ER), presenti in tre forme: ER α , ER β e recettore accoppiato a proteina G (GPER), presenti diffusamente in tutto l'organismo e in particolare nell'apparato CV, apparato riproduttivo, fegato, cervello e osso.⁶⁶ Il 17 β -estradiolo esercita la maggior parte degli effetti estrogenici per la sua maggiore affinità recettoriale. ER α ed ER β sono perlopiù responsabili dei cosiddetti "effetti genomici" degli estrogeni.⁶⁷ Infatti, dopo il legame con l'ormone, si comportano da fattori di trascrizione migrando nel nucleo e legandosi agli elementi di risposta degli estrogeni (ERE), specifiche sequenze di DNA localizzate nella regione promotore dei geni bersaglio, regolandone l'espressione.⁷ Al GPER vengono invece attribuiti gli effetti "non genomici", legati all'attivazione delle vie della fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K) e delle protein-chinasi attivate da mitogeni (MAPK).^{66,68,69} L'attività di GPER si rivela fondamentale nel contrastare la formazione e l'infiammazione della placca aterosclerotica.⁷⁰

Sebbene l'azione di ER α ed ER β sia prevalentemente di natura trascrizionale, una piccola porzione di questa famiglia di recettori può localizzarsi a livello della membrana cellulare, dove il legame con l'estrogeno attiva la cascata di segnalazione intracellulare responsabile degli effetti "non genomici" degli estrogeni.⁷¹ A livello vascolare, ad esempio, il legame dell'E2 induce una rapida vasodilatazione attraverso la produzione di ossido nitrico, stimola la crescita endoteliale ed inibisce la produzione di endotelina-1.^{69,72}

L'attività non trascrizionale dei recettori indotta dal legame con E2 risulta comunque strettamente connessa alla loro attività genomica per l'esistenza di una forte integrazione tra le molteplici vie di segnalazione attivate dagli ormoni sessuali.⁶³

Gli effetti vasodilatatori esercitati dagli estrogeni possono essere definiti a breve o a lungo termine: gli effetti a lungo termine sono prodotti dall'attivazione dell'ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS), mentre la vasodilatazione rapida è indotta dalla modulazione dei canali del potassio calcio-dipendenti⁶⁷ con conseguente aumento del rilascio di ossido nitrico (NO).^{73, 74}

Tali ormoni sono inoltre responsabili del mantenimento dell'elasticità arteriosa favorendo la sintesi di elastina e contrastando la deposizione di collagene. Gli estrogeni migliorano inoltre la gittata cardiaca, riducono le resistenze periferiche e la pressione arteriosa sistolica e diastolica, favoriscono l'angiogenesi per attivazione del fattore di crescita fibroblastico (FGF) e modulano l'attività dei fibroblasti cardiaci.^{62,75} Questi ultimi, unitamente ai cardiomiociti, esprimono recettori ERa ed ERb che giocano un ruolo cruciale nell'ipertrofia ventricolare sinistra.⁷⁶ In particolare, l'interazione tra E2 ed ERa dimostra avere un ruolo protettivo nei confronti del rimodellamento cardiaco patologico, nello specifico, dell'ipertrofia ventricolare da sovraccarico pressorio.⁷⁷

Infine, la somministrazione di estrogeni si è dimostrata efficace nel preservare la funzionalità cardiaca in seguito a shock emorragico, migliorando la gittata sistolica, la gittata cardiaca e la pressione arteriosa media.⁷⁸ Il progesterone viene sintetizzato dal pregnenolone, a partire dal colesterolo che rappresenta il precursore comune. In età fertile e in epoca postmenopausale, le ovaie e la corteccia surrenalica ne garantiscono la produzione, mentre, nel corso della gravidanza, tale compito è sostenuto dalla placenta. Il progesterone, alla stregua della controparte estrogenica, risulta parte attiva nei meccanismi di regolazione del ciclo mestruale e della gravidanza.

Prima della pubertà, in entrambi i sessi, i bassi livelli di concentrazione plasmatica di progesterone sono rappresentativi dell'esclusiva produzione surrenalica. La sua concentrazione aumenta successivamente con l'innescò del ciclo ovarico, grazie all'attività di sintesi del corpo luteo. Il progesterone agisce sull'endometrio preparandolo ad accogliere la cellula uovo. Nel caso in cui la cellula uovo non venga fecondata, la produzione di progesterone si arresta ed avviene la mestruazione. A fecondazione avvenuta, invece, il corpo luteo continua a produrre progesterone per sostenere la gravidanza.⁷⁹ I recettori del progesterone (PR) si comportano come fattori di trascrizione attivati da ligando con attività regolatrice sull'espressione genica in seguito al legame con l'ormone. Sebbene i PR siano dislocati in modo ubiquitario lungo l'intero apparato CV, i loro effetti risultano maggiormente evidenti sulle cellule vascolari, dove l'espressione dei PR è regolata dagli estrogeni.⁸⁰

Come accennato in precedenza, non è ancora chiaro il ruolo del progesterone nella protezione delle funzioni CV. Evidenze recenti hanno dimostrato come il progesterone inibisca la⁶⁹ proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari (VSMC) riducendo l'attività delle MAPK e favorisca la vasodilatazione attraverso meccanismi di rilascio delle VSMC.⁸¹

5. DALLA FISIOPATOLOGIA ALL'APPROCCIO CLINICO

L'idea diffusa e fuorviante che le donne siano sostanzialmente protette dalle malattie cardiache genera condizioni potenzialmente letali: infatti, il rischio cardiovascolare nelle donne è spesso sottovalutato.

Oggi la medicina deve affrontare cambiamenti epocali nell'approccio al paziente, che richiedono sempre più evidenze, studio e precisione. La valutazione e la stratificazione del rischio cardiovascolare devono quindi tenere in debito conto le peculiarità di genere al fine di poter stimare il rischio del singolo paziente nel modo più appropriato possibile, considerando anche le differenze di genere.

Background e considerazioni sulla prevenzione cardiovascolare nel genere femminile

Sebbene siano stati compiuti importanti progressi nella riduzione della mortalità cardiovascolare in entrambi i sessi ed in particolare nelle donne, si rende necessaria una maggiore attenzione della ricerca e dei percorsi che siano dedicati agli aspetti legati a tutti quei fattori che influenzano non solo la mortalità, ma in particolare la morbilità e la qualità di vita, ovvero a tutti quegli aspetti che impattano sul genere in termini di prevenzione primaria e secondaria della cardiopatia ischemica.

Essenziale è la valutazione ed il contrasto di quegli elementi di disparità che impediscono una estesa applicazione di modelli univoci di prevenzione. Tali elementi riguardano in particolare l'etnia, il livello di scolarità / istruzione, il livello di reddito, i fattori stressanti psicosociali.

Il cambiamento degli stili di vita in una direzione la più fisiologica possibile è il substrato incontrovertibile della prevenzione delle malattie dell'apparato cardiovascolare e della cardiopatia ischemica in particolare. Pertanto, un approccio dedicato al genere femminile riveste particolare importanza. L'abitudine all'esercizio fisico e ad un'alimentazione adatta a favorire il controllo della pressione sanguigna e del metabolismo glicemico e lipidico, nonché il controllo del peso corporeo a favore di un aumento della massa magra contrastano gli effetti della fisiologica riduzione degli estrogeni che si verifica nella perimenopausa e progredisce negli anni, dalla menopausa alla postmenopausa. Inoltre, l'esercizio fisico e una corretta alimentazione devono essere considerati capisaldi della prevenzione cardiovascolare in tutte le condizioni nelle quali si assiste alla riduzione degli estrogeni (es. sindrome dell'ovaio policistico, menopausa iatrogena).

Esercizio fisico e corretta alimentazione sono, inoltre, strumenti essenziali per contrastare gli effetti dei fattori di rischio, tradizionali ed emergenti del genere femminile, la loro reciproca interazione, lo stress ossidativo e di conseguenza l'impatto non solo sull'esordio della patologia ischemica, ma anche quello sulle sue conseguenze e sulla qualità di vita. Il cambiamento degli stili di vita è fortemente raccomandato quindi e rappresenta il primo dei presidi "terapeutici" della cardiopatia ischemica in particolare nel genere femminile.

L'attività fisica regolare, cruciale nella post menopausa in quanto una regolare attività aerobica contrasta l'effetto della riduzione degli estrogeni, è in realtà fortemente raccomandata fin dalla giovane età anche per indurre l'abitudine ad essa.^{82, 83}

Attualmente esiste nei paesi industrializzati un trend verso stili di vita uniformi tra i due sessi, sia in ambito lavorativo, sia in ambito sociale, nonostante ciò le responsabilità familiari prevalgono nel sesso femminile. Ansia, depressione e stress familiare sono il portato dell'aumentata incidenza dei fattori stressanti psicosociali e a loro volta incidono profondamente nel determinismo della cardiopatia ischemica nel genere femminile e sull'aumento del rischio per malattie cardiovascolari.³⁷

Gli stili di vita corretti, basati su dieta adeguata, attività fisica regolare e controllo del peso rappresentano in realtà quindi una vera sfida in quanto costosi e richiedenti tempo e caratterizzano quello che abbiamo definito Lifestyle Paradox ovvero il contrasto tra quanto assolutamente indicato nelle linee guida e quanto in realtà effettivamente attuabile nella quotidianità soprattutto in ambiti socioeconomici meno vantaggiosi.³⁷

6. CONCLUSIONI

L'idea diffusa e fuorviante che le donne siano sostanzialmente protette dalle malattie cardiache genera condizioni potenzialmente letali: infatti, il rischio cardiovascolare nelle donne è spesso sottovalutato.

Oggi la medicina deve affrontare cambiamenti epocali nell'approccio al paziente, che richiedono sempre più evidenze, studio e precisione. La valutazione e la stratificazione del rischio cardiovascolare devono quindi tenere in debito conto le peculiarità di genere al fine di poter stimare il rischio del singolo paziente nel modo più appropriato possibile, considerando anche le differenze di genere. Esistono pertanto la necessità di una valutazione accurata e "dedicata" di anamnesi e quadro clinico e l'impellente bisogno di un adeguato "training" per una corretta interpretazione del quadro clinico – sintomatologico ancora oggi definito "atipico" in quanto correlato storicamente ad un modello maschile.

Sono stati fondamentali i progressi in ambito medico ed interventistico (a tal proposito, è da ritenersi adeguato il trattamento con PTCA entro due giorni dall'ingresso del paziente in ospedale) che hanno determinato una significativa riduzione della mortalità cardiovascolare in entrambi i sessi.

Tuttavia, al fine di superare il gap ancora esistente, è indispensabile la predisposizione di PDTA dedicati all'interno delle singole Aziende Sanitarie, nonché la messa in atto di alcune misure volte a facilitare il riconoscimento precoce della SCA nella donna e indispensabili ad evitarne le complicanze.

Pertanto, si sottolinea anche l'importanza di:

- a) programmi di educazione continua in ambito sanitario basati sull'impatto della cardiopatia ischemica e delle sue complicanze e conseguenze a breve e a lungo termine (scompenso cardiaco) nel genere femminile, considerando anche i costi non solo diretti e tangibili, ma anche quelli indiretti ed intangibili che hanno un impatto a medio e lungo termine non solo nei contesti familiari e sociali, ma anche sul sistema sanitario;
- b) programmi di educazione e sensibilizzazione della popolazione tutta e del genere femminile in particolare sulla percezione e consapevolezza dell'impatto che ha la cardiopatia ischemica nel genere femminile; particolare attenzione dovrebbe essere volta alla sintomatologia soggettiva che in molti casi è peculiare e caratterizzata da malessere generale, astenia intensa, epigastralgia e non dal tipico dolore precordiale descritto ad oggi nella maggior parte dei testi scientifici e dei mezzi di divulgazione basati, come detto, su modelli pressoché esclusivamente maschili;
- c) programmi di prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica incentrati non solo sulle modifiche degli stili di vita, ma anche sull'impiego di interventi riabilitativi e di approcci ad oggi utilizzati in misura minore nel genere femminile rispetto al genere maschile.

Ciò permetterebbe di ridurre i reiterati ricoveri in ambito sanitario, ridurre mortalità e morbilità e contestualmente migliorare la qualità di vita in una popolazione, quella femminile, che storicamente è stata ed è considerata protetta dalla cardiopatia ischemica e dalle sue conseguenze.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, Brogan GX, Boden WE, Roe MT, Ohman EM, Gibler WB, Newby LK, for the CRUSADE Investigators. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:832–837
- 2) Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, Hernandez AF, Palacios IF, Marea AO, Wells Q, Bozkurt B, Fletcher G, Peterson E, Wexler L, for the Get with the Guidelines Steering Committee and Investigators. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;118:2803–2810.
- 3) Wizemann TM, Pardue M-L, eds. Committee on Understanding the Biology of Sex and Gender Differences, Board on Health Sciences Policy, Institute of Medicine. Exploring the Biological Contributions to Human Health. Does Sex Matter? Washington, DC: National Academy Press; 2001.
- 4) Committee on Women’s Health Research, Institute of Medicine. Women’s Health Research: Progress, Pitfalls, and Promise. Washington DC: National Academies Press; 2010
- 5) Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, Newby LK, Pina IL, Roger VL, Shaw LJ, Zhao D, Beckie TM, Bushnell C, D’Armiento J, Kris-Etherton PM, Fang J, Ganiats TG, Gomes AS, Gracia CR, Haan CK, Jackson EA, Judelson DR, Kelepouris E, Lavie CJ, Moore A, Nussmeier NA, Ofili E, Oparil S, Ouyang P, Pinn VW, Sherif K, Smith SC Jr, Sopko G, Chandra-Strobos N, Urbina EM, Vaccarino V, Wenger NK. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:1243–1262.
- 6) Nick Townsend , Lauren Wilson , Prachi Bhatnagar, Kremlin Wickramasinghe , Mike Rayner, Melanie Nichols Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 *Eur Heart J* . 2016 Nov 7;37(42):3232-3245.
- 7) Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, et al. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation* 2015;131:2041–50.
- 8) Potts J, Sirker A, Martinez SC, et al. Persistent sex disparities in clinical outcomes with percutaneous coronary intervention: insights from 6.6 million PCI procedures in the United States. *PLoS One* 2018;13:e0203325.
- 9) Wilmot KA, O’Flaherty M, Capewell S, et al. Coronary heart disease mortality declines in the United States from 1979 through 2011: evidence for Stagnation in young adults, especially women. *Circulation* 2015;132:997–1002.
- 10) Alfredsson J, Lindbäck J, Wallentin L, et al. Similar outcome with an invasive strategy in men and women with non-ST-elevation acute coronary syndromes: from the Swedish Web-System for

enhancement and development of evidence-based care in heart disease evaluated according to recommended therapies (SWEDEHEART). *Eur Heart J* 2011;32:3128–36.

11) Udell JA, Fonarow GC, Maddox TM, et al. Sustained sex-based treatment differences in acute coronary syndrome care: insights from the American heart association get with the guidelines coronary artery disease registry. *Clin Cardiol* 2018;41:758–68.

12) Bavishi C, Bangalore S, Patel D, et al. Short and long-term mortality in women and men undergoing primary angioplasty: a comprehensive meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;198:123–30

13) Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. [No authors listed] *JAMA*. 1982 Sep 24;248(12):1465-77.

14) Sex Differences in Longitudinal Determinants of Carotid Intima Medial Thickening With Aging in a Community-Dwelling Population: The Baltimore Longitudinal Study on Aging.

15) Karikkineth AC, AlGhatrif M, Oberdier MT, Morrell C, Palchamy E, Strait JB, Ferrucci L, Lakatta EG. *J Am Heart Assoc*. 2020 Nov 17;9(22):e015396. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study *N Engl J Med* 1989 Jul 20;321(3):129-35.

16) T A Barringer 3rd WOSCOPS. West of Scotland Coronary Prevention Group *Lancet*. 1997 Feb 8;349(9049):432-3.

17) Garcia M et al *Cardiovascular Disease in Women, Clin Res* 118: 1273-1293 2016

18) Wilson PW, Cupples LA, Kannel WB. Is hyperglycemia associated with cardiovascular disease? The Framingham Study. *Am Heart J*. 1991 Feb;121(2 Pt 1):586-90.

19) Ruderman NB, Williamson JR, Brownlee M. Glucose and diabetic vascular disease. *FASEB J*. 1992 Aug;6(11):2905-14.

20) Barrett-Connor E, Giardina EG, Gitt AK, Gudat U, Steinberg HO, Tschoepe D. Women and heart disease: the role of diabetes and hyperglycemia. *Arch Intern Med*. 2004 May 10;164(9):934-42.

21) W K Al-Delaimy, W C Willett, J E Manson, F E Speizer, F B Hu Smoking and mortality among women with type 2 diabetes: The Nurses' Health Study cohort *Diabetes Care*. 2001 Dec;24(12):2043-8.

22) Alexandra Kautzky-Willer, Jürgen Harreiter, Giovanni Pacini Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus *Endocr Rev*. 2016 Jun;37(3):278-316.

23) E. Lodi et al. *Ital J Gender-Specific Medicine* 2020; 6(3): 118-125

24) Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002 Nov 14;347(20):1557-65.

25) Jacqueline Suk Danik, Nader Rifai, Julie E Buring, Paul M Ridker Lipoprotein(a), measured with an assay independent of apolipoprotein(a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women *JAMA*. 2006 Sep 20;296(11):1363-70.

- 26) Nancy R Cook, Samia Mora, Paul M Ridker Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk Prediction Among Women *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jul 17;72(3):287-296.
- 27) Iris Shai, Eric B Rimm, Susan E Hankinson, Gary Curhan, JoAnn E Manson, Nader Rifai, Meir J Stampfer, Jing Ma Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women: potential implications for clinical guidelines *Circulation* 2004 Nov 2;110(18):2824-30.
- 28) Schulman IH, Zhou MS, Raj L. Interaction between nitric oxide and angiotensin II in the endothelium: role in atherosclerosis and hypertension. *J Hypertens Suppl*. 2006 Mar;24(1):S45-50.
- 29) Sciomer S, Moscucci F, Salvioni E, Marchese G, Bussotti M, Corrà U, Piepoli MF Role of gender, age and BMI in prognosis of heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Dec;27(2_suppl):46-51.
- 30) Gierach GL, Johnson BD, Bairey Merz CN, Kelsey SF, Bittner V, Olson MB, Shaw LJ, Mankad S, Pepine CJ, Reis SE, Rogers WJ, Sharaf BL, Sopko G; WISE Study Group. Hypertension, menopause, and coronary artery disease risk in the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Feb 7;47(3 Suppl):S50-8.
- 31) Samad Z, Wang TY, Frazier CG, Shah SH, Dolor RJ, Newby LK. Closing the gap: treating hypertension in women. *Cardiol Rev*. 2008 Nov-Dec;16(6):305-13
- 32) Regitz-Zagrosek V, Brokat S, Tschope C. Role of gender in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Prog Cardiovasc Dis*. 2007 Jan-Feb;49(4):241-51
- 33) Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, Lindley KJ, Vaccarino V, Wang TY, Watson KE, Wenger NK; Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation*. 2016 Mar 1;133(9):916-47.
- 34) Rachel R Huxley and Mark Woodward Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies *Lancet* 2011 Oct 8;378(9799):1297-305.
- 35) Loaiza-Betancur AF, Chulvi-Medrano I, Díaz-López VA, Gómez-Tomás C. The effect of exercise training on blood pressure in menopause and postmenopausal women: A systematic review of randomized controlled trials. *Maturitas*. 2021 Jul;149:40-55.
- 36) Mattioli AV, Sciomer S, Moscucci F, Maiello M, Cugusi L, Gallina S, Dei Cas A, Lombardi C, Pengo M, Parati G, Barilla F, Ciccone MM, Palmiero P, Mercurio G, Maffei S. Cardiovascular prevention in women: a narrative review from the Italian Society of Cardiology working groups on 'Cardiovascular Prevention, Hypertension and peripheral circulation' and on 'Women Disease'. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019 Sep;20(9):575-583.

- 37) S Sciomer , F Moscucci , S Maffei , S Gallina , A V Mattioli Prevention of cardiovascular risk factors in women: The lifestyle paradox and stereotypes we need to defeat *Eur J Prev Cardiol* 2019 Apr;26(6):609-610.
- 38) Edward W Gregg, Jane A Cauley, Katie Stone, Theodore J Thompson, Douglas C Bauer, Steven R Cummings, Kristine E Ensrud, Study of Osteoporotic Fractures Research Group Relationship of changes in physical activity and mortality among older women *JAMA* 2003 May 14;289(18):2379-86.
- 39) Stefania Maggi, Marianna Noale, Pietro Gallina, Daniele Bianchi, Chiara Marzari, Federica Limongi, Gaetano Crepaldi, ILSA Working Group Metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease in an elderly Caucasian cohort: the Italian Longitudinal Study on Aging *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006 May;61(5):505-10.
- 40) Andrea Galassi, Kristi Reynolds, Jiang He Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis *Am J Med* 2006 Oct;119(10):812-9.
- 41) Salvatore Mottillo, Kristian B Filion, Jacques Genest, Lawrence Joseph, Louise Pilote, Paul Poirier, Stéphane Rinfret, Ernesto L Schiffrin, Mark J Eisenberg The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis *J Am Coll Cardiol*. 2010 Sep 28;56(14):1113-32.
- 42) Taroeno-Hariadi KW, Hardianti MS, Sinorita H, Aryandono T. Obesity, leptin, and deregulation of microRNA in lipid metabolisms: their contribution to breast cancer prognosis. *Diabetol Metab Syndr*. 2021 Jan 22;13(1):10.
- 43) Silverberg O, Park AL, Cohen E, Fell DB, Ray JG. Premature cardiac disease and death in women whose infant was preterm and small for gestational age: a retrospective cohort study. *JAMA Cardiol* 2018; 3:247–251.
- 44) Jarvie JL, Metz TD, Davis MB, Ehrig JC, Kao DP. Short-term risk of cardiovascular readmission following a hypertensive disorder of pregnancy. *Heart* 2018; 104:1187–1194.
- 45) Daly B, Toulis KA, Thomas N, et al. Increased risk of ischemic heart disease, hypertension, and type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus, a target group in general practice for preventive interventions: a population-based cohort study. *PLoS Med* 2018; 15:e1002488.
- 46) Bilal M, Haseeb A, Rehman A. Relationship of polycystic ovarian syndrome with cardiovascular risk factors. *Diabetes Metab Syndr* 2018; 12:375– 380.
- 47) Ding DC, Tsai IJ, Wang JH, Lin SZ, Sung FC. Coronary artery disease risk in young women with polycystic ovary syndrome. *Oncotarget* 2018; 9:8756– 8764.
- 48) Sciomer S, Moscucci F Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: the cardiological point of view. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2020 Aug;21(8):538-539.
- 49) Plu-Bureau G1, Hugon-Rodin J, Maitrot-Mantelet L, Canonico M. Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27:35–45.

- 50) Sciomer S, De Carlo C, Moscucci F, Maffei S. Age at menopause: a fundamental data of interest to acquire in female patients' anamnesis. *Int J Cardiol* 2016; 215:358–359.
- 51) Lee KS, Kronbichler A, Eisenhut M, Lee KH, Shin JI. Cardiovascular involvement in systemic rheumatic diseases: an integrated view for the treating physicians. *Autoimmun Rev* 2018; 17:201–214.
- 52) Rygiel KJ. Cardiotoxic effects of radiotherapy and strategies to reduce them in patients with breast cancer: An overview. *Cancer Res Ther* 2017; 13:186–192.
- 53) Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, et al. Evidence-based guidelines for CVD prevention in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:e29–e50.
- 54) Richard Walden, Brian Tomlinson Iris F. F. Benzie, Sissi Wachtel-Galor Cardiovascular Disease In: *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2011. Chapter 16.
- 55) Viola Vaccarino, Lina Badimon, J Douglas Bremner , Edina Cenko, Judit Cubedo, Maria Dorobantu, Dirk J Duncker, Akos Koller, Olivia Manfrini, Davor Milicic, Teresa Padr, Axel R Pries Arshed A Quyyumi, Dimitris Tousoulis , Danijela Trifunovic , Zorana Vasiljevic, Cor de Wit, Raffaele Bugiardini, ESC Scientific Document Group Reviewers Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation *Eur Heart J* . 2020 May 1;41(17):1687-1696
- 56) Mehilli J, Presbitero P Coronary artery disease and acute coronary syndrome in women..*Heart*. 2020 Apr;106(7):487-492.
- 57) Beatrice Ricci, Edina Cenko, Zorana Vasiljevic, Goran Stankovic, Sasko Kedev, Oliver Kalpak, Marija Vavlukis, Marija Zdravkovic, Sasa Hinic , Davor Milicic, Olivia Manfrini , Lina Badimon , Raffaele Bugiardini Acute Coronary Syndrome: The Risk to Young Women *J Am Heart Assoc* 2017 Dec 22;6(12):e007519.
- 58) Khan NA, Daskalopoulou SS, Karp I, et al. Sex differences in prodromal symptoms in acute coronary syndrome in patients aged 55 years or younger. *Heart* 2017;103:863–9.
- 59) Tweet MS, Hayes SN, Codsí E, et al. Spontaneous coronary artery dissection associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:426–35
- 60) Berger J S et Al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2009; 302 (8): 874 – 882.
- 61) Bugiardini R, Manfrini O, Cenko E. Female sex as a biological variable: A review on younger patients with acute coronary syndrome. *Trends in Cardiovascular Medicine* 29 (2019) 50–55.
- 62) dos Santos RL, da Silva FB, Ribeiro RF, Jr., Stefanon I. Sex hormones in the cardiovascular system. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2014;18:89-103.

- 63) Harada N. Aromatase and intracrinology of estrogen in hormone-dependent tumors. *Oncology* 1999;57 Suppl 2:7-16.
- 64) Stocco C. Tissue physiology and pathology of aromatase. *Steroids* 2012;77:27-35.
- 65) Nakamura Y, Suzuki T, Sasano H. Estrogen actions and in situ synthesis in human vascular smooth muscle cells and their correlation with atherosclerosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;93:263-8.
- 66) Meyer MR, Barton M. ERalpha, ERbeta, and gpER: novel aspects of oestrogen receptor signalling in atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2009;83:605-10.
- 67) Mendelsohn ME. Genomic and nongenomic effects of estrogen in the vasculature. *Am J Cardiol* 2002;90:3F-6F.
- 68) Gronemeyer H, Gustafsson JA, Laudet V. Principles for modulation of the nuclear receptor superfamily. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:950-64.
- 69) Rubanyi GM, Kauser K, Johns A. Role of estrogen receptors in the vascular system. *Vascul Pharmacol* 2002;38:81-8.
- 70) Ghaffari S, Naderi Nabi F, Sugiyama MG, Lee WL. Estrogen Inhibits LDL (Low-Density Lipoprotein) Transcytosis by Human Coronary Artery Endothelial Cells via GPER (G-Protein-Coupled Estrogen Receptor) and SR-BI (Scavenger Receptor Class B Type 1). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38:2283-94.
- 71) Meyer MR, Prossnitz ER, Barton M. The G protein-coupled estrogen receptor GPER/GPR30 as a regulator of cardiovascular function. *Vascul Pharmacol* 2011;55:17-25.
- 72) Guo X, Razandi M, Pedram A, Kassab G, Levin ER. Estrogen induces vascular wall dilation: mediation through kinase signaling to nitric oxide and estrogen receptors alpha and beta. *J Biol Chem* 2005;280:19704-10.
- 73) Vassalle C, Simoncini T, Chedraui P, Perez-Lopez FR. Why sex matters: the biological mechanisms of cardiovascular disease. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:746-51.
- 74) Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999;340:1801-11.
- 75) Dubey RK, Gillespie DG, Jackson EK, Keller PJ. 17Beta-estradiol, its metabolites, and progesterone inhibit cardiac fibroblast growth. *Hypertension* 1998;31:522-8.
- 76) Grohe C, Kahlert S, Lobbert K, et al. Cardiac myocytes and fibroblasts contain functional estrogen receptors. *FEBS Lett* 1997;416:107-12. 194
- 77) Kararigas G, Fliegner D, Gustafsson JA, Regitz-Zagrosek V. Role of the estrogen/estrogenreceptor-beta axis in the genomic response to pressure overload-induced hypertrophy. *Physiol Genomics* 2011;43:438-46.

- 78) Pedram A, Razandi M, Aitkenhead M, Levin ER. Estrogen inhibits cardiomyocyte hypertrophy in vitro. Antagonism of calcineurin-related hypertrophy through induction of MCIP1. *J Biol Chem* 2005;280:26339-48.
- 79) Csapo AI, Knobil E, van der Molen HJ, Wiest WG. Peripheral plasma progesterone levels during human pregnancy and labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1971;110:630-2.
- 80) Karas RH, van Eickels M, Lydon JP, et al. A complex role for the progesterone receptor in the response to vascular injury. *J Clin Invest* 2001;108:611-8.
- 81) Orshal JM, Khalil RA. Gender, sex hormones, and vascular tone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286:R233-49.
- 82) McNeil J, Farris MS, Ruan Y, et al. Effects of prescribed aerobic exercise volume on physical activity and sedentary time in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2018; 15: 27.
- 83) Di Blasio A, Di Donato F, Di Santo S, et al. Aerobic physical exercise and negative compensation of non-exercise physical activity in post-menopause: A pilot study. *J Sports Med Phys Fitness*. Epub ahead of print 8 June 2017.