

# LA DIFFERENZA DI GENERE NEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Uno strumento di maggiore appropriatezza clinica, per rispondere più adeguatamente ai bisogni di salute della donna e dell'uomo.

**Daniela Livadiotti,  
Antonella Galli,  
Walter Marrocco**  
Fimmg - Simpesv

Il Gruppo di lavoro Simpesv sulla Medicina di genere: Lucia Auriemma, Claudia Cali, Maria Cassanelli, Giovanna Castellano, Serena Fasulo, Antonella Galli, Vincenza Gioè, Giovanni Imburgia, Daniela Livadiotti, Walter Marrocco, Giovanni Paolo Reina, Francesca Taormina

FIN DALLE SUE ORIGINI, la medicina ha avuto un'impostazione androcentrica: le malattie, la loro prevenzione e la loro terapia sono state studiate prevalentemente su soggetti e casistiche di sesso maschile, sottovalutando le differenze biologico-ormonali tra i due sessi, che possono condizionare quadri clinici diversi nonché diversa risposta ad alcuni farmaci. Inoltre, probabilmente in conseguenza del principale ruolo sociale per secoli attribuito alla donna e cioè quello di madre, la salute femminile è stata identificata con l'assenza di malattie a livello dell'apparato riproduttivo e del seno, configurando quella che è stata definita "sindrome del bikini". Anche quando la ricerca medica si è rivolta a patologie che colpiscono entrambi i sessi, l'interesse prevalente è stato focalizzato sulla popolazione maschile. Nella sperimentazione clinica, fino agli anni '90, non risulta prevista la presenza femminile ed ancora oggi le donne sono per lo più rappresentate in percentuali minoritarie negli Studi Clinici di fase II e III. Negli studi di fase I, tra i volontari sani, è molto più difficile arruolare donne rispetto agli uomini. La frequente esclusione (o limitata partecipazione) delle donne dagli studi clinici è stata più volte giustificata dalla difficoltà di interpretazione dei risultati a causa della variabilità ormonale e da motivazioni etiche legate alla possibile gravidanza durante l'assunzione dei farmaci in studio. Queste problematiche sono sicuramente di



grande rilevanza, ma non possono rappresentare un criterio di esclusione dal momento che gli stessi farmaci, pur non adeguatamente testati nelle donne, saranno poi prescritti anche alle donne in età fertile. Il risultato è le donne, maggiori consumatrici di farmaci, godono di minori garanzie in termini di efficacia, tollerabilità e sicurezza rispetto agli uomini.

Infine, la similarità tra uomini e donne ha fatto credere di poter applicare direttamente alle donne i dati ottenuti negli uomini. In realtà come il bambino non è un piccolo adulto, così la donna non è una copia dell'uomo.

## **Cos'è la medicina di genere**

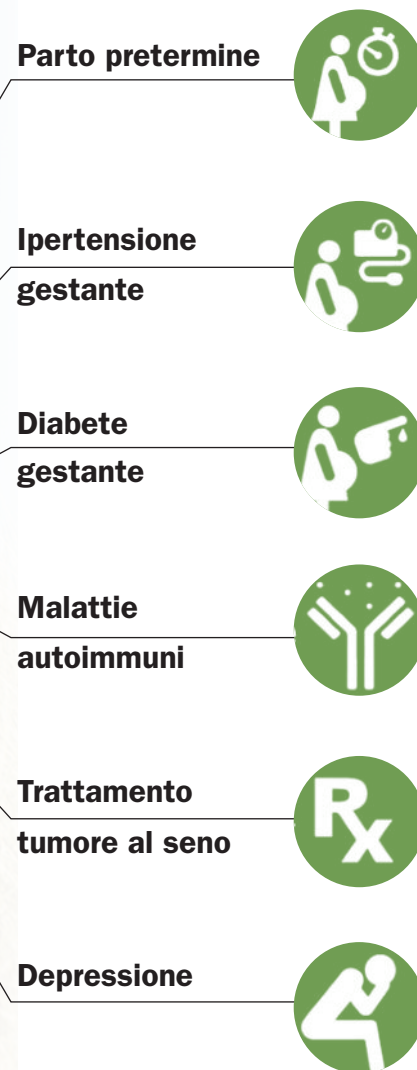
Fu nel 1991 che, per la prima volta, venne menzionata in medicina la "questione

femminile". La dottoressa Bernardine Healy, cardiologa americana e Direttrice del National Institute of Health, pubblicò un editoriale sul *New England Journal of Medicine*, intitolato "The Yentl syndrome" (1). Nel suo articolo la dottoressa Healy evidenziava la differente gestione della patologia coronarica nei due generi, con un numero ridotto di interventi diagnostici e terapeutici effettuati sulle donne rispetto agli uomini e, dunque, un approccio clinico-terapeutico discriminatorio e insufficiente se confrontato con quello praticato negli uomini. Quindi paragonò la condizione della donna in ambito sanitario a quella di Yentl, la protagonista di un racconto di Isaac Singer, la quale dovette rasarsi i capelli e vestirsi da uomo per poter accedere alla scuola ebraica e studiare il Talmud, uno

## Fattori di rischio ASCVD tradizionali



## Fattori di rischio ASCVD non tradizionali



**Da: Mariana Garcia et al.**  
Circ Res. 2016;118:1273-1293

dei testi sacri dell'ebraismo. L'articolo suscitò molto scalpore in tutto il mondo accademico e fu il punto di partenza per dare origine alla medicina di genere, il cui obiettivo è comprendere i meccanismi attraverso i quali le differenze legate al genere agiscono sullo stato di salute, sull'insorgenza e il decorso di molte malattie, nonché sugli outcomes delle terapie.

Quindi la medicina di genere non è la "medicina delle donne", ma è indirizzata ad affrontare tutte quelle malattie, comuni a uomini e donne, che presentano importanti differenze tra i due sessi non solo nell'incidenza, ma anche nella sintomatologia, nella prognosi e nella risposta ai trattamenti. Quindi non è una nuova branca specialistica, ma uno strumento di maggiore appropriatezza cli-

nica, per rispondere più adeguatamente ai bisogni di salute della donna e dell'uomo.

### Dal "sesso" al "genere"

Le differenze tra uomini e donne sono determinate sia da fattori biologici che sociali. È per questo che dallo studio delle differenze di tipo biologico, legate al "sesso", universali e immutabili in quanto geneticamente determinate, si sta passando a uno studio più complesso che include tutte le implicazioni sociali, psicologiche, ambientali e culturali della persona, che possono condizionare le differenze biologiche costituendo la differenza di "genere".

Le donne vivono generalmente più a lungo degli uomini, in media 5-6 anni. Secondo i dati dell'Istat le donne rap-

presentano attualmente il 58% della popolazione di ultra 65enni e il 70% degli ultra 85enni, con una speranza di vita pari a 84,6 anni rispetto ai 79,1 degli uomini. L'aspettativa di vita in Italia al 2050 indica che queste differenze, seppure lievemente attenuate, si manterranno anche nei prossimi anni.

Ma questi dati indicano un privilegio, un vantaggio? Non esattamente. Se consideriamo gli anni vissuti con disabilità (YLDs), possiamo constatare come dopo i 39 anni di età gli YLDs restino sostanzialmente stabili, per aumentare notevolmente oltre gli 80 anni (2). Questo significa che non sappiamo ancora prevenire efficacemente l'insorgenza di alcune patologie, ma una volta instauratesi le sappiamo curare, trasformandole in condizioni croniche che accompagnano



ranno l'individuo fino alla fine della vita. Oltre gli 80 anni poi le varie patologie si sommano fra loro determinando condizioni di grande complessità clinico-assistenziale, che comportano un importante peggioramento della qualità di vita dell'individuo interessato. Quindi, poiché la speranza di vita sana è identica nei due generi, i 5-6 anni di vantaggio delle donne sono anni di vita ammalata e disabile, principalmente per le conseguenze delle malattie cardiovascolari, osteoarticolari e neurologiche (demenza e depressione).

Infatti l'8,3% delle donne italiane denuncia un cattivo stato di salute contro il 5,3% degli uomini ed anche la disabilità risulta più diffusa tra le donne (6,1% contro 3,3% degli uomini). Quindi le donne vivono di più, ma non sempre bene.

### **Donne e uomini nelle patologie cardiovascolari**

Come sappiamo le patologie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte a livello globale, colpendo il 40% degli uomini e il 49% delle donne in Europa. Se analizziamo le singole patologie si riscontrano questi dati: i decessi per patologia coronarica sono 19% negli uomini e 20% nelle donne; per stroke 9% negli uomini e 14% nelle donne; per altre patologie CV 12% negli uomini e 15% nelle donne. Come si nota, lo stroke, se rappresenta la terza più comune causa di morte negli uomini, diventa la seconda per le donne (3).

### **Perché le donne muoiono di più per eventi coronarici**

La prevalenza di patologie cardiovascolari nella donna è inferiore rispetto all'uomo durante l'età fertile, va ad eguagliare l'uomo con la menopausa, a causa del declino degli ormoni sessuali femminili, fino a superarlo dopo i 75 anni. In ogni caso, però, in tutte le fasce d'età la mortalità per eventi coronarici è superiore nelle donne rispetto agli uomini.

**SIMP<sup>e</sup>SV**  
Società Italiana di Medicina  
di Prevenzione e degli Stili di Vita

**La medicina di genere affronta tutte quelle malattie, comuni a uomini e donne, che presentano importanti differenze tra i due sessi non solo nell'incidenza, ma anche nella sintomatologia, nella prognosi e nella risposta ai trattamenti**

Quindi le giovani donne presentano minori probabilità di ammalarsi, ma maggiore mortalità e complicanze in caso di insorgenza di patologia ischemica.

Le ragioni di questa maggiore mortalità sono tante: da un punto di vista sintomatologico, alcuni studi hanno mostrato come vi siano delle differenze nei due generi. Infatti, nonostante il dolore toracico rappresenti il sintomo principale di malattia coronarica acuta in entrambi i sessi, le donne manifestano più frequentemente sintomi "atipici", come dolore alla schiena, irradiazione alla mandibola, nausea e/o vomito, dispnea, palpitazioni, vertigini, affaticamento, inappetenza e sincope. Da ciò deriva il fatto che molte donne aspettano troppo tempo prima di chiamare i soccorsi in occasione di un attacco cardiaco. Questo si riflette in una probabilità doppia di morire in ospedale (12% vs 6%). La più elevata mortalità intraospedaliera è in parte legata al ritardo pre-ospedaliero, ma anche al maggior numero di complicanze post-infartuali, doppio nelle donne rispetto agli uomini: tra queste, insufficienza mitralica acuta e scompenso cardiaco, difetto del setto interventricolare, rottura di un muscolo papillare e rottura del cuore. Inoltre, le donne hanno una minore probabilità di essere sottoposte a una rivascolarizzazione urgente e quando lo sono hanno una maggiore probabilità di complicanze procedurali. È anche possibile che la prognosi peggiore nel sesso femminile sia dovuta a differenze della placca aterosclerotica, della reattività coronarica, e della funzione endoteliale.

### **Sottostima del rischio cardiovascolare nelle donne**

Nonostante queste evidenze, però, il ri-

schio CV nelle donne è sottostimato e questa sottostima ha suggerito l'osservazione paradossale che "forse il più importante fattore di rischio di cardiopatia ischemica nelle donne è la percezione sbagliata che la cardiopatia ischemica non sia una malattia delle donne". Infatti, uno studio condotto dall'American Heart Association, pubblicato sul numero di febbraio 2005 di *Circulation* ha mostrato che solo il 13% delle donne percepisce le malattie cardiovascolari come il più importante problema di salute da trattare e solo un terzo pensa che esse rappresentino la principale causa di morte. Questo studio conferma, peraltro, un dato già emerso da precedenti analisi, e cioè che le donne continuano a ricevere le informazioni sulle malattie cardiovascolari dai mass-media, mentre solo il 24% delle intervistate le riceve dai medici (2) a conferma della sottostima del rischio CV della donna anche da parte dei professionisti sanitari (4).

Negli ultimi 40 anni si è osservata una diminuzione della mortalità cardiovascolare sia negli uomini che nelle donne. La riduzione della mortalità coronarica nella fascia di età 25-84 anni, tra il 1980 e il 2000, ha portato a 42.930 morti in meno. Il 40% di questa riduzione è attribuibile ai trattamenti farmacologici e ben il 55% è dovuto al miglioramento nel controllo dei fattori di rischio (questa percentuale deriva dal 58% legato al miglioramento di alcuni fattori di rischio cui è stato sottratto un 3% di contributo negativo associato al peggioramento dei fattori obesità e diabete).

In realtà studi più recenti suggeriscono un rallentamento della riduzione della mortalità nelle donne più giovani, al di sotto dei 55 anni (5).

Per comprendere i meccanismi che con-



ducono a questo peggioramento degli outcomes nelle donne è necessario analizzare non solo la prevalenza dei FR tradizionali ed il loro diverso impatto nelle donne, ma anche FR non tradizionali, esclusivi o più comuni nelle donne (6). Ad esempio, le donne con preeclampsia durante la gravidanza presentano il rischio di sviluppare ipertensione dopo la gravidanza di 3,7 volte maggiore rispetto alle donne normotese in gravidanza ed un rischio di 2,16 volte superiore di presentare cardiopatia ischemica (7).

Il diabete gestazionale aumenta il rischio di sviluppare diabete tipo 2 di 7 volte, ma aumenta anche il rischio di malattia cardiovascolare indipendentemente dallo sviluppo di diabete manifesto.

La radioterapia per carcinoma della mammella spesso comporta l'esposizione accidentale del cuore alle radiazioni ionizzanti, aumentando il rischio di cardiopatia ischemica che comincia alcuni anni dopo l'esposizione e continua per almeno 20 anni. Il tasso di eventi coronarici maggiori aumenta del 7,4% per ogni aumento di 1 Gy della dose di radiazione e questo rischio è ancora più alto nelle donne con uno o più fattori di rischio CV preesistenti (8).

Le malattie reumatiche, che presentano una maggior prevalenza nel sesso femminile, con rapporto 2,5:1 per l'artrite reumatoide e di 9:1 per il LES, sono frequentemente associate a interessamento cardiaco con un'alta prevalenza di eventi coronarici a causa dello sviluppo di un'aterosclerosi precoce e aggressiva. Circa la metà di tutte le morti nei pazienti con AR sono riconducibili a cause cardiovascolari, soprattutto a infarto miocardico acuto e scompenso cardiaco.

Tutti questi fattori di rischio cardiovascolare, sebbene dimostrati da numerosi studi clinici, non sono ancora entrati ufficialmente nella pratica clinica come elementi da valutare per stratificare il rischio CV della donna.

I fattori di rischio tradizionali, legati allo stile di vita, non presentano differenze di genere: fumo, BMI, alimentazione, attività fisica, alcol risultano i principali determinanti della salute sia nel sesso maschile sia femminile. Esistono però delle differenze sul peso che ognuno di questi fattori ha nella donna rispetto all'uomo. Alcuni fattori incidono di più, come la sindrome metabolica e l'obesità, altri hanno un peso diverso, ad esempio il diabete è caratterizzato da mortalità cardiovascolare superiore nelle donne rispetto agli uomini. La prevalenza di alcuni fattori di rischio sta diminuendo nell'uomo ma non nella donna, primo tra tutti il fumo.

Nei fumatori il rischio di infarto diminuisce con l'età, ma, per tutte le età, è sempre più alto nelle donne, circa il dop-

**La radioterapia per carcinoma della mammella spesso comporta l'esposizione accidentale del cuore alle radiazioni ionizzanti, aumentando il rischio di cardiopatia ischemica che comincia alcuni anni dopo l'esposizione e continua per almeno 20 anni**

pio, probabilmente perché nelle donne il fumo agisce anche attraverso un danno ormonale, provocando un calo degli estrogeni (9). Particolarmente critico è il rischio trombo-embolico del fumo in corso di terapia contraccettiva ormonale: secondo i criteri di eleggibilità definiti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità le donne di età <35 che fumano sono considerate in classe II (benefici superiori ai rischi), donne al di sopra dei 35 anni che fumano un numero inferiore a 15 sigarette al giorno sono in classe III (rischi superiori ai benefici), mentre se superano le 15 sigarette rientrano in classe IV (non prescrivibile). Di questo le donne dovrebbero essere avvisate sia dallo specialista sia dal medico di famiglia per poter decidere di smettere di fumare o scegliere un diverso tipo di contraccettivo.

Nelle donne diabetiche sembra essere più difficile il raggiungimento dei target terapeutici, per differenze fisiopatologiche tra i due sessi, o per una più bassa aderenza terapeutica delle donne o, infine, per un dimostrato approccio farmacologico meno aggressivo nelle donne (10). Ampiamente dimostrata è anche la diversa risposta ai farmaci tra i due sessi. La minore massa corporea, una più elevata percentuale di tessuto adiposo, un diverso profilo ormonale, che influenza il metabolismo epatico e il legame proteico dei farmaci, e una riduzione relativa della velocità di filtrazione glomerulare, sono tutti fattori potenzialmente in grado di differenziare la risposta terapeutica nella donna rispetto all'uomo. La cardiologia, nonostante tutto, è la specialità più avanzata in fatto di conoscenza delle differenze di genere, tanto che l'American Heart Association ha pubblicato le linee guida per la prevenzione delle malattie cardiovascolari nelle donne. Ma queste sono le prime e, al momento, uniche.

## Il questionario Simpesv sulle differenze di genere

**La Simpesv ha elaborato un questionario, distribuito ad un gruppo di pazienti, circa 1.400, da parte dei medici di Medicina Generale, con lo scopo di rilevare un'eventuale differenza tra i due sessi riguardo la percezione dello stato di salute, l'approccio agli stili di vita, i rapporti interpersonali, l'aderenza terapeutica ed altro. I dati preliminari emersi dallo studio, in accordo con quanto presente in letteratura, mostrano che donne e uomini hanno abitudini di vita differenti, probabilmente a causa di un loro diverso ruolo sociale. Le donne fumano e bevono meno degli uomini, praticano meno attività**

## Bibliografia

1. Healy B. *The Yentl Syndrome*. N Eng J Med 1991 Jul25;325(4):274-6
2. Murray C. *Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study*. The Lancet vol 349, n°9061, p 1269-1276 May 1997
3. European Heart Journal (2015) 36, 2696-2705
4. Jacobs AK, Eckel RH. *Evaluating and managing cardiovascular disease in women. Understanding a woman's heart*. Circulation 2005
5. Kobina A Wilmut. *Coronary heart disease mortality declines in the United States from 1979 through 2011. Evidence for stagnation in young adults, especially women*. Circulation 2015 Sept 15; 132(11):997-1002
6. Mariana Garcia et al. *Circ Res*. 2016;118:1273-1293
7. Leanne Bellamy et al. *BMJ* 2007;335:974
8. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. *Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer*. N Engl J Med
9. Prescott E. *Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study* BMJ 1998
10. *Sex Disparities in the Quality of Diabetes Care: Biological and Cultural Factors May Play a Different Role for Different Outcomes A cross-sectional observational study from the AMD Annals initiative - Diabetes Care*. 2013 Oct
11. *Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care. 2005 Mar;28(3):514-20

**fisica (per volontà o minore tempo libero a disposizione?) ma sembrano essere meno sedentarie. La donna sembra controllare meglio il suo peso corporeo che, però, aumenta sensibilmente dopo la menopausa. Il peggioramento nella percezione dello stato di salute, correlato all'aumento dell'età, è più evidente nelle donne. A questi dati preliminari ne seguiranno altri. Poiché la differenza tra uomini e donne non è solo genetica, ma anche sociale e culturale, sarebbe interessante osservare se tra pazienti italiani ed europei si evidenzino risposte differenti al questionario.**