

La menopausa è un fattore di rischio per la cardiopatia ischemica?

Chiara Leuzzi, Raffaella Marzullo, Maria Grazia Modena

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

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of morbidity and mortality in men and women worldwide. The apparent cardioprotective effects of endogenous estrogens seem to prevent CVD in premenopausal women. Following menopause and loss of hormonal effects, gender-based differences in CVD are reduced, with the CVD risk being higher in women who develop the metabolic syndrome. In postmenopausal women, many features of the metabolic syndrome emerge with estrogen deficiency.

Estrogen deficiency occurring in the menopausal period is associated with 1) dyslipidemia (hypertriglyceridemia, reduced HDL, and increased small dense LDL particles); 2) insulin resistance; 3) hypertension; 4) increased central fat and reduction in lean body mass; and 5) increased hypercoagulability and pro-inflammatory state. In addition to traditional cardiovascular risk factors, also early menopause has a negative impact on females.

Over the past years, different approaches were found to improve quality of life and cardiovascular health in menopausal women. Since the concept of hormone replacement therapy (HRT), large observational studies and randomized clinical trials have amassed a wealth of data about the effects of menopause and the safety and efficacy of using estrogen replacement therapies to treat menopause symptoms and menopause-related diseases.

While there is no question that HRT effectively mitigates troublesome menopause symptoms, conflicting evidence about other effects of HRT has fueled controversy concerning its relative benefits and risks. Moreover, it seems that CVD protection mediated by replacement therapy is maximum when treatment is initiated in the absence of signs of atherosclerosis (typically in the premenopausal period), whereas it vanishes as atherosclerosis progresses (postmenopausal period). However, many questions remain unsolved regarding the effectiveness of hormonal compounds, doses, regimens, and route of administration. On the basis of these considerations, it is necessary in the near future to expand scientific knowledge and develop appropriate lifestyle modifications and therapeutic strategies for the treatment of either traditional cardiovascular risk factors or menopause-related metabolic changes.

Key words. Hormonal replacement therapy; Menopause; Metabolic syndrome; Risk factors.

G Ital Cardiol 2012;13(6):401-406

INTRODUZIONE

La cardiopatia ischemica rappresenta attualmente la principale causa di morte per il genere femminile (33%)^{1,2}. Per la fascia di età compresa tra 35 e 74 anni, le donne presentano un rischio minore di sviluppare malattie cardiovascolari (MCV) rispetto agli uomini, grazie al vantaggio fornito dagli estrogeni. Tali ormoni svolgono un ruolo protettivo nel genere femminile, modulando i fattori di rischio cardiovascolare, con conseguente effetto favorevole sul profilo lipidico e sulle proteine fibrinolitiche, ed effetto negativo su proteine pro-trombotiche o pro-infiammatorie. Tutto questo si traduce in una riduzione della formazione e progressione di placche aterosclerotiche in età fertile nel

genere femminile, con un ritardo di circa 10-20 anni rispetto all'uomo sullo sviluppo di eventi cardiovascolari³. Infatti, tendenzialmente nella donna la formazione delle placche aterosclerotiche non ha inizio, salvo eccezioni, prima della menopausa⁴. Successivamente, la progressione della malattia coronarica nel genere femminile diventa rapida, come conseguenza dell'impatto più tardivo dei fattori di rischio tradizionali, che trovano un apparato cardiovascolare "non precondizionato", ossia non adattato. Pertanto quando l'evento cardiaco si verifica nella donna, risulta gravato da una mortalità più elevata, soprattutto a breve termine⁵. La menopausa non può essere però considerata "una malattia", ma è una fase fisiologica della vita della donna, caratterizzata da cambiamenti dello stato ormonale che si traducono in disfunzione endoteliale, primo effetto dell'ipoestrogenismo, con modificazioni dell'assetto metabolico e possibile comparsa di fattori di rischio come obesità, ipertensione e dislipidemia. Sono queste modificazioni che comportano un aumento di incidenza e prevalenza della cardiopatia ischemica⁶⁻¹⁰. Peraltro i fattori di rischio possono essere presenti singolarmente, o più spesso contemporaneamente, configurando una condizione chiamata sindrome metabolica¹¹.

© 2012 Il Pensiero Scientifico Editore
Ricevuto 30.01.2012; accettato 06.03.2012.
Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.
Per la corrispondenza:

Prof.ssa Maria Grazia Modena Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Policlinico, Via del Pozzo 71, 41121 Modena
e-mail: mariagrazia.modena@unimore.it

CHIAVE DI LETTURA

Ragionevoli certezze. La protezione estrogenica della donna la rende immune da cardiopatia ischemica fino alla menopausa quasi al 90%. L'ipoestrogenismo, infatti, induce 1) incremento di colesterolo LDL, trigliceridi, con riduzione di HDL; 2) insulino-resistenza e ridotta tolleranza glucidica; 3) incremento dei valori pressori; 4) incremento ponderale (obesità viscerale); e 5) stato pro-infiammatorio e pro-trombotico. La menopausa precoce è un fattore di rischio per cardiopatia ischemica e mortalità cardiovascolare. Esiste una dilazione da 10 a 20 anni nella manifestazione della cardiopatia ischemica fra i due sessi.

Questioni aperte. La disfunzione endoteliale rappresenta il primo step nella genesi della malattia coronarica nella donna. È responsabile della sintomatologia anginosa per un interessamento del microcircolo; può anticipare la patologia ischemica "classica" che interessa i vasi epicardici in epoca più avanzata. Comorbidità quasi esclusive del genere femminile, quali malattie autoimmuni, disendocrinopatia, e ovviamente gestosi diabetica e ipertensione in gravidanza, peggiorano il profilo di rischio creando una condizione pro-infiammatoria e pro-trombotica. La terapia ormonale sostitutiva personalizzata in menopausa può essere utile in donne con segni e sintomi di forte ipoestrogenismo, quali vampate di calore, osteopenia precoce, depressione, insonnia.

Le ipotesi. La carenza estrogenica e l'acquisizione accelerata degli effetti dei fattori di rischio (*in primis* la sindrome metabolica) attraverso l'insulino-resistenza e la riduzione di un aumentato rischio cardiovascolare globale, rappresentano l'ipotetica chiave di volta per accelerare il processo aterosclerotico. La prevalenza della sindrome metabolica nel genere femminile è in costante aumento in ogni fascia di età. A questo si potrebbe ascrivere l'aumento dell'incidenza di cardiopatia ischemica nella donna, registrata negli ultimi anni nei paesi occidentali.

La prevalenza della sindrome metabolica nel genere femminile è in costante aumento in ogni fascia di età. La prevalenza, già elevata durante la transizione menopausale, subisce un ulteriore incremento nel periodo postmenopausale (studio SWAN)¹², fino a raggiungere più del 50% nelle donne >65 anni¹¹. Una così alta prevalenza è supportata dal fatto che la menopausa si associa ad un aumento della sedentarietà nonché ad un significativo incremento della quota di obesità viscerale facilitata dalla carenza di estrogeni. Questo aspetto contribuisce allo sviluppo di dislipidemia, insulino-resistenza con ridot-

ta tolleranza glucidica, aumento dei livelli pressori, iperattività simpatica e stato pro-infiammatorio e pro-trombotico¹³. Sono vari i meccanismi attraverso i quali la sindrome metabolica favorisce il processo aterosclerotico. Prevalentemente il legame si verifica attraverso l'insulino-resistenza e l'adiposità viscerale. Accanto a questi, bassi livelli di colesterolo HDL, incremento dei valori pressori e alterazione del metabolismo glucidico, accelerano tale processo determinando lo sviluppo di infiammazione vascolare. Infine, l'infiammazione, attraverso la secrezione di citochine infiammatorie da parte di macrofagi attivati e linfociti, può portare infine al rimodellamento della placca fino alla sua eventuale rottura per erosione, più frequente nel sesso femminile. All'aumentata incidenza di sindrome metabolica, sembra si possa ascrivere l'aumento di morbidità e mortalità per cardiopatia ischemica nella donna, registrata negli ultimi tempi¹⁴.

Accanto ai fattori di rischio tradizionali, possiamo trovare dei fattori genere-specifici ancora poco studiati, quali il numero di gravidanze, l'ovaio policistico, l'ipertensione gravidica con eclampsia e preeclampsia, il diabete gestazionale. Peraltro anche le malattie autoimmuni, la patologia tiroidea, le malattie reumatologiche, le malattie scheletriche come l'osteoporosi e le malattie neurodegenerative, tendenzialmente molto più frequenti nella donna, rendono il profilo delle comorbidità peculiare nel genere femminile. Alla base di tutte queste condizioni c'è sempre un profilo infiammatorio e la carenza di estrogeni¹³.

IL PROFILO DI RISCHIO NELLA DONNA ITALIANA IN MENOPAUSA

Le modificazioni sopradescritte sono ben evidenti anche nella situazione italiana. L'età media delle donne in menopausa è circa 51.4 anni, per cui considerando l'età media delle donne (81.7 anni) si comprende come le donne per metà tempo presentino un profilo di rischio differente^{15,16}. Il 49% delle donne in menopausa presenta un quadro di ipertensione moderata/severa oppure è già trattato per ipertensione. Nel 38% dei casi, le donne presentano ipercolesterolemia. Il 71% ha un livello elevato di colesterolemia LDL (>115 mg/dl); il 24% ha un livello elevato di trigliceridemia (>150 mg/dl); circa un quinto delle donne è fumatrice attiva; il 30% delle donne in menopausa è obeso e il 40% è in sovrappeso; il 10% è diabetico (glicemia \geq 126 mg/dl); il 33% è affetto da sindrome metabolica¹³.

MODIFICAZIONI METABOLICHE DETERMINATE DALLA CARENZA DI ESTROGENI (Tabella 1)

Assetto lipidico

Per ogni fascia di età, le donne presentano valori di colesterolo HDL (C-HDL) superiori di circa 10 mg/dl rispetto agli uomini di pari età, mentre il colesterolo LDL (C-LDL) resta inferiore a quello degli uomini fino alla menopausa per divenire poi maggiore¹³. Il calo degli estrogeni determinato dalla menopausa si associa ad un aumento del C-LDL e dei trigliceridi e una riduzione del C-HDL. Negli studi osservazionali sia in uomini che in donne, gli elevati valori di C-LDL e i bassi valori di C-HDL correlavano con un incrementato rischio di sviluppare MCV; in particolare nella donna, bassi valori di HDL ed elevati livelli di trigliceridi sembrano avere un ruolo predittivo maggiore¹⁷.

Tabella 1. Modificazioni di carattere metabolico indotte dalla carenza di estrogeni in menopausa.

Incremento di C-LDL e trigliceridi, riduzione di HDL Insulino-resistenza e ridotta tolleranza glucidica Incremento dei valori pressori Incremento ponderale (obesità viscerale) Stato pro-infiammatorio e pro-trombotico
--

Metabolismo glucidico

Gli ormoni sessuali giocano un ruolo nella patogenesi del diabete nella donna: elevati livelli di testosterone proteggono dallo sviluppo di diabete negli uomini, mentre nella donna costituiscono un fattore di rischio. D'altra parte, l'estradione sarebbe protettivo nella donna, ma rappresenta un fattore di rischio nell'uomo. Un particolare ruolo è fornito, oltre che dal livello di ormoni circolanti, anche dalla loro proteina di trasporto (*sex hormone-binding globulin*, SHBG), la quale sembra avere un ruolo maggiormente protettivo nella donna. Tale proteina, oltre ai recettori per gli ormoni sessuali, partecipa allo sviluppo di insulino-resistenza, modulando l'espressione genica del trasportatore transmembrana del glucosio a livello del tessuto muscolare e influenzando la distribuzione del tessuto adiposo e la secrezione di adipochine¹⁸. È interessante notare come il ruolo protettivo degli estrogeni contro lo sviluppo di aterosclerosi nella donna, si annulli in presenza di diabete mellito¹⁹.

Pressione arteriosa e incremento ponderale

Il meccanismo dello sviluppo di ipertensione in menopausa è complesso e multifattoriale. Da una parte gli estrogeni svolgono un ruolo protettivo sul rene²⁰, dall'altra parte sono coinvolti una serie di meccanismi che includono il sistema renina-angiotensina, l'endotelina, lo stato di infiammazione e l'incremento ponderale²¹. Rispetto all'età fertile, il pannicolo adiposo si ridistribuisce secondo un modello androide, con aumento del rapporto vita/fianchi, aumentando la resistenza insulinica e quindi favorendo l'insorgenza degli eventi cardiaci. Infatti, l'obesità viscerale è associata ad un'aumentata produzione di proteine sintetizzate dagli adipociti (adipochine) quali leptina e adiponectina: nel passaggio dalla premenopausa alla menopausa la produzione di leptina incrementa, indicando come il grasso viscerale possa determinare uno stato pro-infiammatorio e pro-coagulativo. Ed è proprio lo stato infiammatorio sistemico che risulta associato ad un peggioramento della funzione endoteliale che a sua volta predispone all'ipertensione arteriosa¹³.

Stato pro-infiammatorio e pro-trombotico

È estremamente noto il ruolo critico che l'endotelio svolge nel controllo del flusso sanguigno e nell'interazione tra sangue e parete dei vasi. Di conseguenza, la disfunzione endoteliale rappresenta un determinante nello sviluppo e manifestazione di MCV. Pertanto, la vasodilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale, una misura periferica della funzione endoteliale, è ridotta in donne dislipidemiche, ipertese, fumatrici o diabetiche²². Tale riduzione è ancora più evidente dopo la menopausa²³, quando un'alterata vasodilatazione flusso-mediata si associa a incrementato rischio di eventi ischemici²⁴.

Gli effetti protettivi degli estrogeni sull'endotelio si estrinsecano indirettamente sul metabolismo lipidico, glucidico e direttamente sulla funzione dei vasi. Sia le cellule endoteliali che le cellule muscolari lisce possiedono recettori per estrogeni. La

risposta cellulare indotta dagli estrogeni avviene attraverso azioni di modulazione di trascrizione genica e attraverso meccanismi non genomici. Infatti, studi *in vitro* hanno dimostrato che gli estrogeni inibiscono su cellule endoteliali la trascrizione di numerosi geni per proteine infiammatorie²⁵. Un importante *target* trascrizionale degli estrogeni è l'ossido nitrico-sintetasi, con conseguente incrementata produzione di ossido nitrico, un indiscutibile vasodilatatore^{26,27}.

Gli estrogeni però agiscono sull'ossido nitrico, anche stimolando il rilascio dello stesso dalle cellule endoteliali (studi *in vitro*)²⁸ e proteggendo le LDL dall'ossidazione (aumentandone in maniera indiretta la biodisponibilità)²⁹.

L'aumentata disponibilità di ossido nitrico quindi, sia direttamente attraverso la stimolazione e il rilascio di ossido nitrico, sia indirettamente attraverso l'effetto sui livelli di lipoproteine e sull'inibizione dell'ossidazione delle LDL, è responsabile della vasodilatazione endotelio-dipendente indotta dagli estrogeni³⁰.

Mediante questi meccanismi gli estrogeni svolgono anche un effetto antiaterogeno con inibizione dell'aggregazione piastrinica, dell'adesione piastrinica e delle cellule infiammatorie all'endotelio, e stimolano la produzione e il rilascio di fattori di crescita che incrementano la migrazione delle cellule muscolari lisce nelle pareti dei vasi³¹.

MENOPAUSA "PRECOCE" E TERAPIA SOSTITUTIVA

Dati recenti in letteratura dimostrano come non sia la menopausa "fisiologica" un fattore di rischio per la cardiopatia ischemica, piuttosto la menopausa "precoce". Il Framingham Study dimostra che le donne che vanno incontro a menopausa precoce (sia naturalmente che chirurgicamente), hanno una probabilità più elevata di sviluppare MCV³². In particolare, donne con menopausa prima dei 45 anni, soprattutto quelle sottoposte a ovariectomia bilaterale, hanno un rischio più elevato di cardiopatia ischemica e mortalità cardiovascolare^{33,34}, concetto confermato anche da studi autoptici di donne sottoposte a ovariectomia³⁵. Di conseguenza un importante determinante nello sviluppo di MCV sembra proprio l'età di insorgenza della menopausa, che va ad influenzare il profilo di rischio cardiovascolare³⁶, e quindi correla con lo sviluppo di aterosclerosi subclinica³⁷. Studi osservazionali suggeriscono un intervallo di circa 5-10 anni tra la perdita della funzione ovarica e l'incrementato rischio per MCV³⁸. In seguito all'insorgenza della menopausa post-ovariectomia, incrementano le resistenze periferiche e la pressione arteriosa^{39,40}.

Come osservato nello studio osservazionale Women's Health Initiative, isterectomia associata a ovariectomia configura un elevato rischio di complicanze cardiovascolari a breve e lungo termine. Le donne che erano state sottoposte a isterectomia si presentavano più spesso obese, diabetiche, ipertese e ipercolesterolemiche. Frequentemente riportavano storia di infarto miocardico, ictus, più frequentemente venivano sottoposte a procedure di rivascularizzazione tramite bypass aortocoronarico o procedure di angioplastica percutanea, con un'incidenza annuale di MCV del 25% più alta rispetto alle donne con menopausa fisiologica. Tale profilo di rischio è presente sia in donne sottoposte a sola isterectomia e diventa peggiore in donne sottoposte anche a ovariectomia⁴¹. Questa incrementata mortalità è attenuata dall'uso di adeguata terapia estrogenica, enfatizzando l'importanza di tali farmaci dopo trattamento chirurgico di isterectomia⁴²⁻⁴⁴.

Considerato il ruolo centrale della carenza estrogenica nel determinare le modificazioni di carattere metabolico osservate

nella menopausa, diversi studi hanno valutato l'impatto della terapia ormonale sostitutiva sui fattori di rischio e quindi sulla modificazione del profilo cardiovascolare. Nonostante la terapia sostitutiva abbia dimostrato effetti benefici (riduzione dei valori di C-LDL e trigliceridi e incremento di C-HDL, riduzione dell'obesità addominale, della resistenza insulinica e dei valori di pressione arteriosa), il suo utilizzo comporta un aumento dello stato pro-trombotico, per incremento dei livelli di proteina C-reattiva e riduzione di proteina S⁴⁵.

Inoltre la componente progestinica è associata ad un aumento del grasso viscerale, ad una sua distribuzione secondo un *pattern* di tipo androide e allo sviluppo di insulino-resistenza: pertanto l'effetto complessivo totale della terapia ormonale postmenopausale sembra essere quello di un aumento degli eventi trombotici arteriosi e venosi. Tutto questo si è tradotto in un incremento della mortalità cardiovascolare nelle donne, soprattutto nel primo anno di assunzione della terapia^{46,47}.

I grandi trial che hanno analizzato il beneficio della terapia sostitutiva nella donna in menopausa hanno tuttavia mostrato l'assenza di benefici cardiovascolari (HERS)⁴⁸ o al contrario hanno dimostrato un incremento del rischio cardiovascolare (WHI, WISDOM)^{46,47}. Questo controsenso potrebbe essere spiegato dal ritardo nell'assunzione della terapia sostitutiva rispetto all'insorgenza della menopausa. Infatti, esiste una relazione tra il momento di inizio della terapia sostitutiva e la presenza di aterosclerosi. La protezione da MCV è elevata quando la terapia sostitutiva viene iniziata in assenza di segni di aterosclerosi (tipicamente in fase premenopausale). La protezione si annulla man mano che l'aterosclerosi procede (postmenopausa)⁴⁹.

Un'analisi accurata dei trial aveva messo in luce come i campioni di donne arruolate non fosse uniforme e le donne fossero già in menopausa da anni. Infatti una rianalisi per sottogruppi dello studio WHI suggeriva che la somministrazione precoce del trattamento (entro i primi 10 anni dall'epoca di entrata in menopausa) fosse associata ad una riduzione del rischio di patologia cardiovascolare. Pertanto sono necessari ulteriori studi per valutare il beneficio dell'utilizzo della terapia sostitutiva⁵⁰.

Attualmente le linee guida sconsigliano l'utilizzo della terapia ormonale sostitutiva in donne ad elevato rischio cardiovascolare in menopausa, relegando un ruolo solo per il sollievo dei sintomi vasomotori della menopausa precoce, in donne in buona salute cardiovascolare ed a basso rischio di eventi cardiaci avversi⁵¹. In queste la terapia ormonale sostitutiva personalizzata, preferibilmente per via transdermica, per evitare il "first pass" epatico, iniziata precocemente e sotto controllo senologico, per un periodo limitato, può essere indicata in donne con importanti sintomi e segni di ipoestrogenismo, quali osteopenia precoce, depressione, insonnia e ovviamente sintomi vasomotori⁵².

CONCLUSIONI

La disfunzione endoteliale rappresenta l'effetto complessivo dell'ipoestrogenismo e dei cambiamenti metabolici associati al-

la menopausa. L'entità della disfunzione endoteliale, segno precoce di aterosclerosi, è imprevedibile. L'evoluzione verso l'aterosclerosi, come pure la reversibilità con le modifiche dello stile di vita e con le adeguate strategie terapeutiche, rimangono un problema aperto. La menopausa rappresenta un sicuro fattore di rischio per cardiopatia ischemica solo se ad insorgenza precoce, sia essa chirurgica che fisiologica.

RIASSUNTO

Le malattie cardiovascolari (MCV) sono la principale causa di mortalità e morbilità in entrambi i sessi. L'effetto cardioprotettivo degli estrogeni endogeni conferisce alle donne un vantaggio temporale rispetto agli uomini, facendo sì che la malattia coronarica su base aterosclerotica si verifichi, nella quasi totalità dei casi, dopo la menopausa. Al sopraggiungere di quest'ultima e dei cambiamenti fisiologici, soprattutto ormonali, e psicologici ad essa associati, l'incidenza di MCV nelle donne aumenta notevolmente con un maggior rischio per le pazienti affette da sindrome metabolica. Sindrome metabolica e menopausa condividono infatti numerosi aspetti fisiopatologici.

È noto che il calo estrogenico che fa seguito alla menopausa produce: 1) un aumento del colesterolo totale con riduzione della frazione HDL ed aumento della frazione LDL; 2) una ridotta sensibilità all'insulina, che a sua volta determina un maggior rischio di sviluppare diabete mellito; 3) ipertensione arteriosa; 4) un aumento significativo del peso corporeo con redistribuzione secondo un modello androide; e 5) un aumento dello stato pro-infiammatorio con tendenza all'ipercoagulabilità ematica. Accanto all'aumentato rischio conferito quindi dai fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, la menopausa, specie se ad insorgenza precoce, si configura come un immodificabile fattore di rischio genere-specifico nel sesso femminile.

Considerato il ruolo centrale della carenza estrogenica nel determinare le modificazioni di carattere metabolico osservate nella menopausa, nel corso degli ultimi anni sono stati effettuati numerosi tentativi per "prevenire gli effetti avversi" di questo ineluttabile passaggio ormonale e, nello specifico, diversi studi hanno valutato l'impatto della terapia ormonale sostitutiva sui fattori di rischio e quindi sulla modificazione del profilo cardiovascolare.

Mentre non vi è alcun dubbio sull'efficacia della terapia ormonale sostitutiva nel controllo della sintomatologia menopausale, dati contrastanti derivano dall'utilizzo della stessa nella prevenzione primaria e secondaria delle MCV, la maggior parte dei quali potrebbero essere reinterpretati alla luce del ritardo nell'assunzione della terapia sostitutiva rispetto all'insorgenza della menopausa stessa. La protezione da MCV è infatti elevata solo quando la terapia sostitutiva viene iniziata in assenza di segni di aterosclerosi (tipicamente in fase premenopausale). Rimangono inoltre oggetto di ricerca le combinazioni ormonali utilizzabili, in termini di dosi, regimi e vie di somministrazione. Obiettivo della comunità scientifica nei prossimi anni sarà quindi quello di ampliare le conoscenze scientifiche a tal riguardo e di sviluppare strategie di modifica dello stile di vita e terapeutiche non solo per il trattamento dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare, ma anche per intervenire sui mutamenti metabolici legati alla menopausa.

Parole chiave. Fattori di rischio; Menopausa; Sindrome metabolica; Terapia ormonale sostitutiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Istituto Nazionale di Statistica. Cause multiple di morte. <http://www.istat.it/it/archivio/29813> [ultimo accesso 15 febbraio 2012].
2. Roger VL, Jacobsen SJ, Weston SA, et al. Trends in the incidence and survival of patients with hospitalized myocardial infarction, Olmsted County, Minnesota, 1979 to 1994. *Ann Intern Med* 2002;136:341-8.
3. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, et al.; WISE Investigators. Insights from

the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(3 Suppl):S4-S20.

Fattori di rischio tradizionali e "nuovi", quali proteina C-reattiva, presenza di malattie autoimmuni, calcificazioni coronariche, disfunzione endoteliale, permettono di interpretare i sintomi nella donna, di identificare un'alterazione del microcircolo con ricadute sull'iter diagnostico e terapeutico.

4. Burke AP, Farb A, Malcom G, Virmani R. Effect of menopause on plaque morphologic characteristics in coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 2001;141(2 Suppl):S58-S62.

5. Gruppo di Ricerca del Progetto Registro per gli Eventi Coronarici e Cerebrovascolari. Registro nazionale italiano degli eventi coronarici maggiori: tassi di attacco e letalità nelle diverse aree del paese. *Ital Heart J Suppl* 2005;6:667-73. Gli estrogeni proteggono l'apparato cardiovascolare femminile per lungo tempo, impedendone tuttavia un precondizionamento ischemico. Quest'ultimo paradossalmente è il fattore protettivo dell'uomo, che ha più eventi ma con minor mortalità.

6. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.

7. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.

8. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.

9. Ramos RG, Olden K. The prevalence of metabolic syndrome among US women of childbearing age. *Am J Public Health* 2008;98:1122-7.

10. Pilote L, Dasgupta K, Guru V, et al. A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. *CMAJ* 2007;176:S1-S44.

11. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al.; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.

12. Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med* 2008;168:1568-75.

13. Modena MG, Volpe M. Prevenzione

dell'infarto del miocardio nella donna. Documento del Gruppo di Lavoro SI-PREC. http://bau.it/images/siprec_2009_definitivo.pdf [ultimo accesso 15 febbraio 2012].

Fra i nuovi fattori di rischio del sesso femminile la gravidanza ritardata si associa ad un aumento dell'incidenza attualmente registrata di preeclampsia e gestosi gravidica.

14. Holvoet P, Lee DH, Steffes M, Gross M, Jacobs DR Jr. Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and incidence of the metabolic syndrome. *JAMA* 2008;299:2287-93.

15. Wenger NK, Paoletti R, Lenfant CJ, Pinn VM. International Position Paper on Women's Health and Menopause: a comprehensive approach. NHLBI, Office of Research on Women's Health, NIH and Giovanni Lorenzini Medical Science Foundation. Bethesda, MD: NIH Publication No. 02-3284, July 2002.

16. North American Menopause Society. Menopause Practice: A Clinician's Guide. 4th edition. Mayfield Heights, OH: NAMS, 2010.

17. Bittner V. Perspectives on dyslipidemia and coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1628-35.

18. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:1288-99.

Il diabete nella donna rappresenta un fattore di rischio per cardiopatia ischemica superiore al diabete nel sesso maschile. In età fertile il diabete annulla gli effetti protettivi degli ormoni sessuali.

19. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al.; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.

20. Pechère-Bertschi A, Burnier M. Female sex hormones, salt, and blood pressure regulation. *Am J Hypertens* 2004;17:994-1001.

21. Leuzzi C, Modena MG. Hypertension in postmenopausal women: pathophysiology and treatment. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2011;18:13-8.

Le recenti acquisizioni sul ruolo dell'ipertono simpatico in postmenopausa e dell'upregulation dei recettori AT₁, hanno ripercussioni importanti sulla scelta terapeutica nell'ipertensione postmenopausa.

22. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M, Mohler E; American Society of Echocardiography; Society for Vascular Medicine and Biology. American Society of Echocardiography report. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society for Vas-

cular Medicine and Biology. *Vasc Med* 2006;11:201-11.

23. Colacurci N, Manzella D, Fornaro F, Carbonella M, Paolisso G. Endothelial function and menopause: effects of raloxifene administration. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2135-40.

24. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:997-1002.

25. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995;91:2488-96.

26. Karas RH, Patterson BL, Mendelsohn ME. Human vascular smooth muscle cells contain functional estrogen receptor. *Circulation* 1994;89:1943-50.

27. Farhat MY, Lavigne MC, Ramwell PW. The vascular protective effects of estrogen. *FASEB J* 1996;10:615-24.

28. Hishikawa K, Nakaki T, Marumo T, Suzuki H, Kato R, Saruta T. Up-regulation of nitric oxide synthase by estradiol in human aortic endothelial cells. *FEBS Lett* 1995;360:291-3.

29. Sack MN, Rader DJ, Cannon RO 3rd. Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet* 1994;343:269-70.

30. Lieberman EH, Gebhard MD, Uehata A, et al. Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1994;121:936-41.

31. Cooke JP, Tsao PS. Cytoprotective effects of nitric oxide. *Circulation* 1993;88(5 Pt 1):2451-4.

32. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1976;85:447-52.

33. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006;13:265-79.

34. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009;16:15-23.

35. Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991;265:1861-7.

36. Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, et al. Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1976-83.

37. Mack WJ, Slater CC, Xiang M, Shoupe D, Lobo RA, Hodis HN. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. *Fertil Steril* 2004;82:391-7.

38. Archer DF. Premature menopause increases cardiovascular risk. *Climacteric* 2009;12(Suppl 1):26-31.

39. Dubey RK, Oparil S, Imthurn B, Jackson EK. Sex hormones and hypertension. *Cardiovasc Res* 2002;53:688-708.
40. Reckelhoff JF, Fortepiani LA. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Hypertension* 2004;43:918-23.
41. Howard BV, Kuller L, Langer R, et al.; Women's Health Initiative. Risk of cardiovascular disease by hysterectomy status, with and without oophorectomy: the Women's Health Initiative Observational Study. *Circulation* 2005;111:1462-70.
42. Dubey RK, Imthurn B, Barton M, Jackson EK. Vascular consequences of menopause and hormone therapy: importance of timing of treatment and type of estrogen. *Cardiovasc Res* 2005;66:295-306.
43. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al.; WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007;356:2591-602.
44. Mercurio G, Zoncu S, Saiu F, Mascia M, Melis GB, Rosano GM. Menopause induced by oophorectomy reveals a role of ovarian estrogen on the maintenance of pressure homeostasis. *Maturitas* 2004;47:131-8.
45. Stevenson JC. Metabolic effects of hormone replacement therapy. *J Br Menopause Soc* 2004;10:157-61.
46. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al.; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
47. Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, et al.; WISDOM Group. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ* 2007;335:239.
48. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-13.
49. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res* 2002;53:605-19.
50. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-77.
51. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion No. 420, November 2008: hormone therapy and heart disease. *Obstet Gynecol* 2008;112:1189-92.
52. Modena MG, Sismondi P, Mueck AO, et al.; TREAT Collaborative Study Group. New evidence regarding hormone replacement therapies is urgently required. Transdermal postmenopausal hormone therapy differs from oral hormone therapy in risks and benefits. *Maturitas* 2005;52:1-10.