

La prevenzione cardiovascolare nelle donne: quale soluzione?

Fabio Zacà^o, Claudio Chimini[#], Manlio Coccozza^{*}, Luigi Collarini[§], Massimo Piccinini[@], Giusy Santese^o, Antonietta Schipani^o, Cosimo Stefano^o, Carlo Stefenelli⁺, Cesare Proto[#]

^o *Hesperia Hospital - Modena*

[§] *Istituto Clinico S. Ambrogio - Milano*

^{*} *Clinica Sanatrix - Napoli*

[@] *Casa di Cura Salus - Alessandria*

⁺ *Clinica Villa Bianca - Trento*

[#] *Istituto Clinico S. Anna - Brescia*

Riassunto

La terapia sostitutiva nelle donne in menopausa non garantisce una protezione cardiovascolare anzi è possibile una maggiore probabilità di andare incontro ad eventi cardiovascolari.

Quando si prescrive una terapia ormonale sostitutiva è indicata l'associazione con un antiaggregante: tale associazione non consente una corretta prevenzione, ma evita l'aumentato rischio di eventi cardiovascolari indotti dalla terapia ormonale.

Per effettuare una corretta prevenzione cardiovascolare bisogna correggere i fattori di rischio modificabili: i valori di pressione arteriosa target dovrebbero essere < 120/80 mmHg; il valore di LDL < 100 mg/dl nelle donne con rischio cardiovascolare a 10 anni > 20%; il valore di emoglobina glicata < 6.5, il BMI < 25 kg/m² con circonferenza vita < 89 cm.

Per raggiungere questi target bisogna principalmente agire ottimizzando lo stile di vita, se ciò non è sufficiente è indicato impiegare i farmaci.

Educare la popolazione femminile alla conoscenza dei fattori di rischio, ai metodi per combatterli, ai risultati che si possono ottenere è certamente utile ai fini di una campagna di prevenzione: la sensibilizzazione e la collaborazione di tutti i medici è indispensabile.

Summary

Hormone replacement therapy HRT in women in menopausal transition does not guarantee cardiovascular protection, on the contrary it may lead to cardiovascular events.

When prescribing HRT an antiplatelet should also be considered: such combination does not allow a perfect prevention, but prevents the increased risk of cardiovascular events derived from HRT.

In order to perform a good cardiovascular prevention the modifiable risk factors should be corrected:

- the target blood pressure value should be < 120/80 mmHg;
- HDL value < 100 mg/dl in those women with cardiovascular risk at 10 year higher than 20%;
- glycosylated hemoglobin value < 6.5;
- BMI < 25 Kg/m² with wrist circumference < 89 cm.

To achieve these targets lifestyle should be radically modified, should it alone not be enough then drugs should be taken into consideration.

A prevention campaign can be successful only if the women's population is trained to recognize the risk factors, to know the methods to contrast them and with which results. However vital is the cooperation and the sensitization of all doctors.

Parole chiave: Fattori di rischio cardiovascolare, Prevenzione cardiovascolare, Donne, Terapia ormonale, Menopausa

Key words: Cardiovascular risks, Cardiovascular prevention, Women, Hormonal Therapy, Menopause

Nel sesso femminile le malattie cardiovascolari sono tra le cause di morte più frequenti; negli ultimi trent'anni la mortalità per cause cardiovascolari è in continuo aumento nelle donne, mentre negli uomini accade il contrario.

Il 64% di donne, che muore improvvisamente per

malattia coronarica, non ha avuto precedentemente sintomi riferibili a cardiopatia ischemica.

L'incidenza delle malattie cardiovascolari è 2/3 volte più alta nelle donne in fase post-menopausale rispetto a quella presente in donne di pari età in fase pre-menopausale.



Solo il 13% delle donne ritiene necessario sottoporsi ad una visita cardiologica anche se è a conoscenza che la malattia coronarica è la causa di morte più frequente tra le malattie cardiovascolari^{1,2,3} (Tab. 1). L'importanza della reale incidenza della malattie cardiovascolari nelle donne è spesso non tenuta in sufficiente considerazione dai Medici. È opportuno cercare di sensibilizzare Medici e Pazienti sull'argomento e quindi di indurli ad effettuare una corretta prevenzione cardiovascolare⁴.

Inefficacia della terapia ormonale nella prevenzione cardiovascolare

Negli anni '80-'90 si riteneva che, alla luce del fatto che il Framingham Study aveva dimostrato che le donne in menopausa erano sottoposte ad una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari rispetto alle donne di pari età non in menopausa, fosse indicato un trattamento ormonale sostitutivo per ridurre la morbilità⁵. Il Nurse's Health Study nel 1992 aveva dimostrato che sia gli estrogeni che l'associazione estro-proge-

La malattia coronarica è il killer n.1 delle donne al sopra dei 25 anni.
Solo il 13 % delle donne ritiene necessario sottoporsi ad accertamenti cardiovascolari anche se è a conoscenza che la malattia coronarica è il killer n° 1.
Il 64% delle donne che muore improvvisamente per malattia coronarica non ha avuto precedentemente sintomi riferibili a cardiopatia ischemica.
L'incidenza delle malattie cardiovascolari è 2/3 volte più alta nelle donne in fase post-menopausale rispetto a quella presente in donne di pari età in fase pre-menopausale.
Negli USA per malattie cardiovascolari muoiono mezzo milione di donne per anno, circa una al minuto.

Tab. 1

stinici avevano un'azione protettiva nei confronti della coronaropatia⁶. Tali dati avevano indotto numerose Società Scientifiche quali American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Physicians, American Heart Association ad incentivare l'uso della terapia ormonale sostitutiva in quanto efficace nella prevenzione delle malattie cardiovascolari.

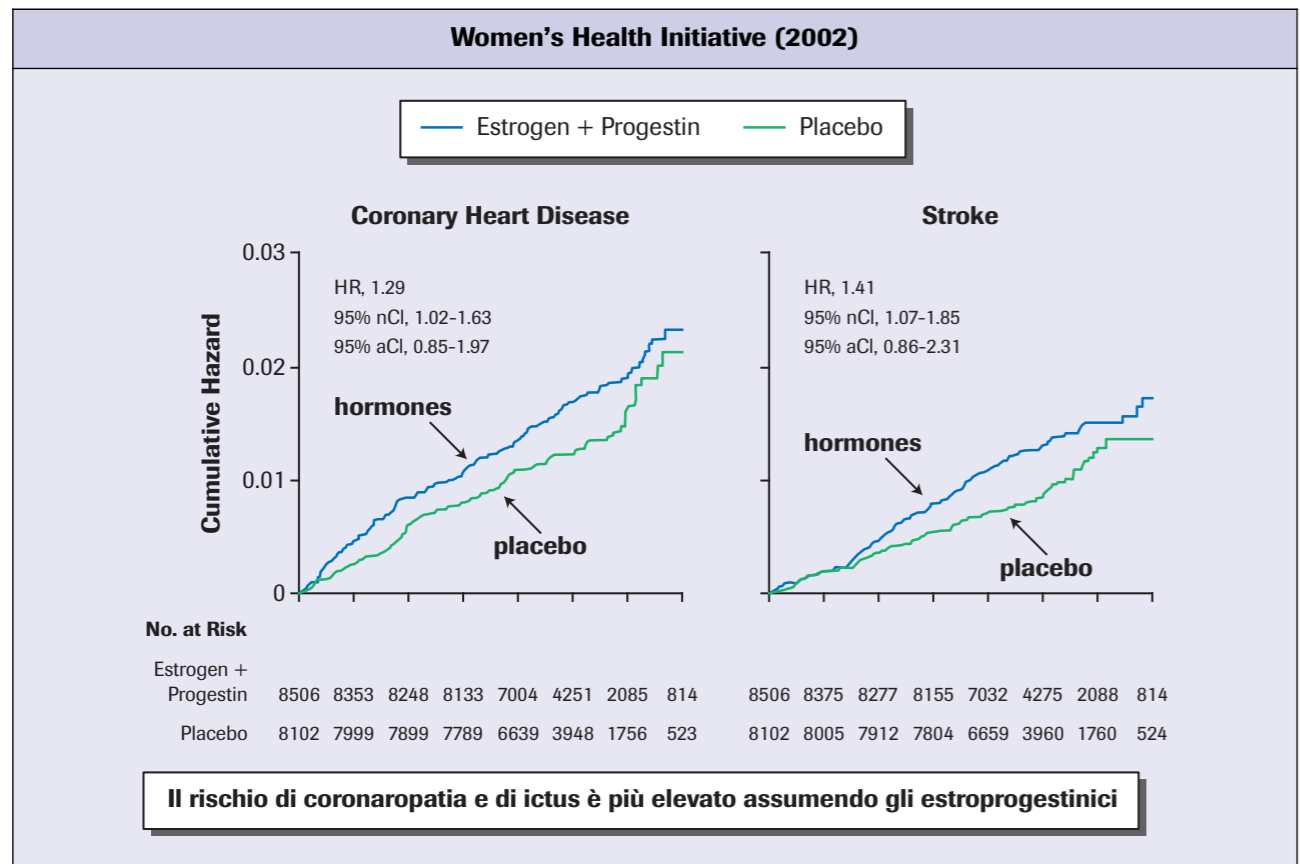


Fig. 1

Le raccomandazioni delle Società Scientifiche furono diffuse oltre che dalla riviste scientifiche anche da quotidiani e settimanali: il New York Time enfatizzò che più di 30 studi avevano dimostrato che gli estrogeni dopo la menopausa erano in grado di prevenire le malattie cardiovascolari.

Nel 1997 iniziano i trials per verificare la reale efficacia della terapia ormonale nelle donne in menopausa; l'HERS trial è il primo trial condotto su **donne affette da malattia coronarica**; la terapia con estrogeni non consente di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari: non c'è infatti differenza nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo⁷. Nel 2002 parte il Women's Health Initiative, trial randomizzato su 27.347 soggetti, che esamina l'incidenza della coronaropatia **in donne che non hanno malattie di cuore** ed assumono ormoni in menopausa⁸.

Il trial è composto di 2 braccia: il braccio estrogeni, il braccio estro-progestinici. Sia la terapia estrogenica che estro-progestinica vengono confrontate con il placebo: nel 2002 il braccio estro-progestinico viene interrotto: il rischio di coronaropatia e di ictus è più elevato nel gruppo trattato con gli ormoni (Fig. 1).

Il braccio estrogeni invece continua in quanto evidenzia un'incidenza lievemente ridotta di malattia coronarica nel gruppo trattato; tale braccio è stato interrotto nel 2004 dopo 6.8 anni di follow up per l'elevata incidenza di ictus in assenza di differenze significative nel rischio di malattia coronarica.

Questi dati hanno portato alla affermazione da parte delle società scientifiche ed in particolare dall'US Preventive Service Task Force⁹ che gli estro-progestinici nelle donne, nella fase post-menopausa, non devono essere impiegati per la prevenzione delle malattie cardiovascolari, anzi sono controindicati; ciò vale anche nelle donne in menopausa chirurgica. È ovvio che la decisione se utilizzare la terapia sostitutiva nelle donne in menopausa deve essere presa

dal Ginecologo, che valuterà vantaggi e svantaggi della stessa, essendo conscio che a livello cardiovascolare non indurrà una prevenzione cardiovascolare, anzi sarà possibile una maggiore probabilità di andare incontro ad eventi cardiovascolari.

Il West study ha dimostrato come chi assume estrogeni in presenza di terapia antiaggregante ha un rischio minore di eventi vascolari (Stroke e Tia) rispetto a chi non assume una terapia antiaggregante¹⁰.

Quando si prescrive una terapia ormonale sostitutiva è indicata l'associazione con un antiaggregante: tale associazione non consente tuttavia una corretta prevenzione, ma evita l'aumentato rischio di eventi cardiovascolari indotti dalla terapia ormonale.

La terapia ormonale non consente in alcun

modo di effettuare prevenzione cardiovascolare; è giusto quindi che si cerchi una corretta alternativa. Tale alternativa diventa necessaria soprattutto se si riflette sul dato che riguarda la differenza di mortalità fra uomini e donne: mentre per gli uomini negli ultimi anni vi è una netta evidenza di riduzione della mortalità cardiovascolare, per le donne il trend è rimasto sostanzialmente invariato (Fig. 2)¹.

La vera prevenzione cardiovascolare

Le società scientifiche hanno preso atto dell'inefficacia della terapia ormonale e oltre alla pubblicazione di linee guida specifiche per la prevenzione cardiovascolare nelle donne è iniziata negli USA da parte dell'American Heart Association una campagna di informazione denominata Go Red for women⁴. Questa campagna aiuta le donne a conoscere le malattie cardiovascolari e a ridurre il rischio attuando una corretta prevenzione.

Gli obiettivi che tale campagna si pone sono: prevenire le malattie di cuore e l'ictus, salvare vite umane, aumentando la consapevolezza.

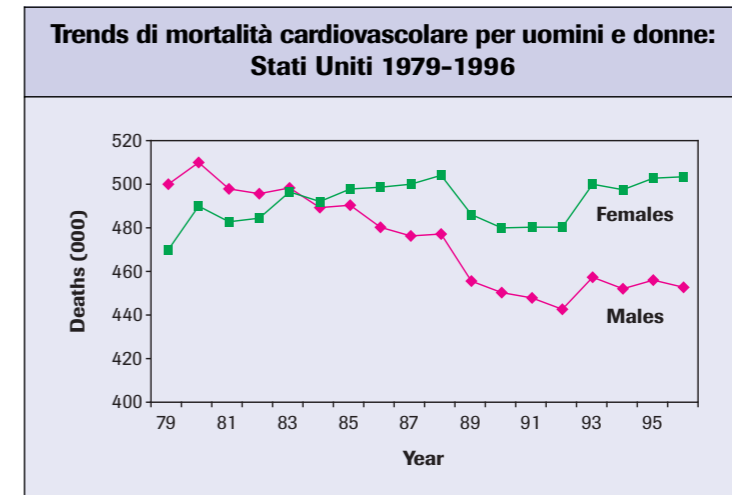


Fig. 2 - 1999 Heart and Stroke Statistical Update. American Heart Association.

Il rischio cardiovascolare nelle donne può essere classificato come "alto", "medio" e "basso" (Tab. 2). Imparare a conoscere i fattori di rischio, avere un salutare stile di vita per ridurli, conoscere i segni premonitori di un attacco di cuore e di un ictus sono elementi indispensabili per raggiungere gli obiettivi prefissati.

Il metodo per raggiungere tali obiettivi è quello di educare la popolazione, di sensibilizzare gli operatori sanitari, specialmente i medici e di ottenere un appoggio oltre che economico anche politico.

Una campagna di informazione è opportuno che inizi anche in Italia e che le Società scientifiche se ne facciano carico.

Al momento attuale abbiamo a disposizione la possibilità di calcolare il rischio cardiovascolare collegandoci al portale del Ministero della Salute: immettendo i dati relativi ad età, sesso, pressione arteriosa, abitudine o meno al fumo, valore della colesterolemia totale, il valore delle HDL, uso o meno di farmaci anti-ipertensivi, si è in grado di conoscere il proprio rischio vascolare nei successivi 10 anni: a parità di valori immessi vi è una differente prognosi negli uomini rispetto alle donne: i dati del sesso femminile sono prognosticamente sempre più favorevoli.

È opinione comune che il rischio nelle donne sia sottostimato: è questo un motivo in più per effettuare un forte prevenzione.

Classificazione del rischio cardiovascolare nelle Donne	
Alto rischio	<ul style="list-style-type: none"> - Presenza di malattia coronarica - Malattia cerebrovascolare - Malattia vascolare periferica - Aneurisma dell'Aorta addominale - Malattia cronica renale in fase avanzata - Diabete mellito - Rischio cardiovascolare a 10 anni > 20%
Medio rischio	<ul style="list-style-type: none"> - Presenza di un fattore di rischio maggiore - Fumo di sigaretta - Obesità, specialmente obesità centrale - Presenza di familiarità positiva per malattia coronarica precoce (se uomo età < 55 anni se donne età < 65 anni) - Ipertensione arteriosa - Dislipidemia - Evidenza di malattia vascolare subclinica (es. calcificazione coronarica) - Sindrome metabolica - Scarsa capacità di esercizio al treadmill o frequenza elevata in fase di recupero
Basso rischio	<ul style="list-style-type: none"> - Rischio cardiovascolare a 10 anni < 10 % o corretto stile di vita in assenza di fattori di rischio

Tab. 2

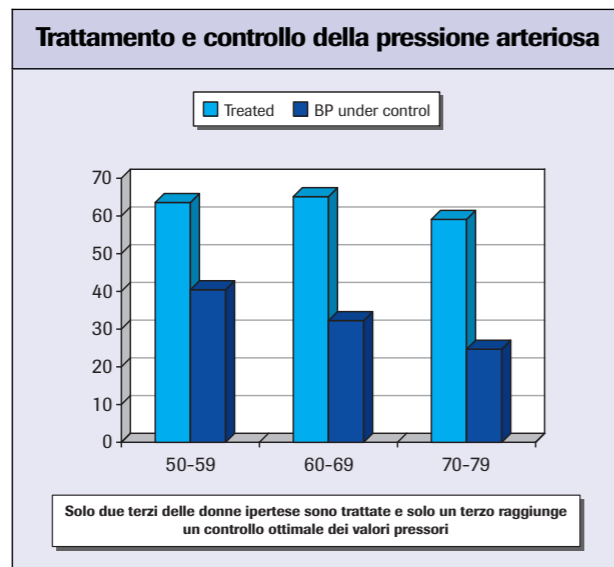


Fig. 3 - Hypertension 2000.

Interventi sui principali fattori di rischio

Pressione arteriosa

I valori pressori nel sesso femminile sono mediamente inferiori a quelli rilevati nel sesso maschile nelle fasce di età comprese fra i 30 e i 44 anni; tuttavia con l'avanzare dell'età la pressione arteriosa tende ad aumentare più rapidamente nelle donne che negli uomini, al punto che dopo i 60 anni la prevalenza di ipertensione arteriosa risulta superiore nel sesso femminile.

Solo due terzi delle donne ipertese sono trattate e solo un terzo raggiungono un controllo ottimale dei valori pressori (Fig. 3).

I trials clinici suggeriscono un chiaro beneficio della terapia nelle donne trattate

farmacologicamente; nessuna metanalisi ha sinora valutato i risultati del trattamento farmacologico anti-ipertensivo in funzione del sesso del paziente, ma la maggior parte degli studi non ha evidenziato differenze significative di benefici fra i due sessi^{11, 12}.

Il livello pressorio ottimale è < 120/80 mmHg: si può ottenere controllando il peso, riducendo l'assunzione di sale, l'assunzione di alcool ed incrementando l'attività fisica; utile inoltre il consumo di frutta fresca, vegetali e cibi con basso contenuto di grassi. La terapia farmacologica è indicata quando la pressione arteriosa è maggiore di 140/90 e maggiore di 130/80 se è presente diabete mellito o nefropatia (Fig. 4).

Il trattamento iniziale dovrebbe essere effettuato con beta-bloccanti e/o Ace-inibitori o sartanici e se l'obiettivo non viene raggiunto è corretto aggiungere un diuretico tiazidico^{13, 14}.

Lipidi

In Italia il 38% delle donne in menopausa ha una colesterolemia totale uguale o superiore a 240 mg/dl, oppure è in trattamento specifico; il 35% è in una condizione definibile come borderline con colesterolemia totale compresa fra 200 e 239 mg/dl. Il valore medio del colesterolo Hdl è 58 mg/dl, il valore medio del colesterolo LDL è 137 mg/dl¹⁵.

Se una donna è ad alto rischio o ha una ipercolesterolemia il consumo di acidi grassi saturi dovrebbe essere < 7% e l'assunzione di colesterolo alimentare < 200 mg/die (classe I livello B).

Le statine sono farmaci ipolipemizzanti che hanno dimostrato in prevenzione primaria una riduzione di eventi pari circa al 35%; in particolare è stata dimostrata una correlazione fra riduzione di LDL e riduzione di eventi.

L'impiego di farmaci che riducono il livello di LDL, associato alle misure igienico-dietetiche è indicato nelle donne con malattia coronarica con l'obiettivo di raggiungere un valore di LDL-C < 100 mg/dl; è corretto avere lo stesso obiettivo nelle pazienti con malattie cardiovascolari, nelle donne con diabete mellito e nelle donne con un rischio cardiovascolare nei 10 anni successivi > del 20% (classe I livello B). Nelle donne con rischio cardiovascolare molto elevato o con malattia coronarica è ragionevole porsi l'obiettivo da raggiungere un LDL-C < 70 mg/dl; per raggiungere l'obiettivo è talvolta necessario impiegare più farmaci.

Nelle donne, con rischio cardiovascolare fra il 10 ed il 20% o con la presenza di più fattori di rischio l'impiego di farmaci ipocolesterolemizzanti è indicato se il valore dell'LDL-C > 130 mg/dl, nonostante un corretto stile di vita: il target è 130 mg/dl (opzionale 100 mg/dl) (Fig. 4).

Nelle donne, con rischio cardiovascolare < 10% o

con la presenza di più fattori di rischio, l'impiego di farmaci ipocolesterolemizzanti è indicato se il valore dell'LDL-C > 160 mg/dl, nonostante un corretto stile di vita: il target è 130 mg/dl.

Nelle donne che conducono un corretto stile di vita e con un numero di fattori di rischio minore o uguale ad 1, con un valore dell'LDL-C > 190 mg/dl (opzionale fra 160 e 189 mg/dl) è indicato l'impiego di farmaci ipocolesterolemizzanti: l'obiettivo è raggiungere valori di colesterolo Ldl < 160 mg/dl¹⁶.

Nelle donne ad alto rischio, oltre a raggiungere un adeguato valore di ldl, è indicato l'uso di niacina e fibrati se vi è un HDL basso o un non-HDL-C elevato.

Che le statine riducano gli eventi è comprovato dai primi anni novanta¹⁷; esistono però anche delle evidenze che ne dimostrano l'efficacia anti-osteoporosi. Alcuni studi hanno ipotizzato che le statine aumenterebbero la massa ossea tanto da dimezzare il rischio di fratture^{18, 19}.

Le statine non si limiterebbero a fermare la perdita di calcio nello scheletro; aumenterebbero invece la densità ossea in modo tale da far retrocedere la malattia. L'osteoporosi si sviluppa nelle donne quando la menopausa blocca la produzione degli estrogeni. Gli estrogeni infatti favoriscono l'attività degli osteoblasti, le cellule che depo-

sitano nelle ossa il calcio e contrastano quella degli osteoclasti, che invece lo riassorbono per soddisfare le esigenze dell'organismo. Le statine stimolano gli osteoblasti e quindi la produzione di tessuto osseo. Tale osservazione, che richiede una conferma in studi prospettici controllati, rappresenta un'importante possibilità terapeutica per la donna in menopausa. La differenza dell'efficacia delle statine è ampiamente nota e per questo motivo l'argomento non viene sviluppato dettagliatamente.

Diabete

Nel 1997 la soglia della glicemia basale al di sotto della quale la tolleranza glicemica deve essere considerata normale è stata ridotta da 110 a 100 mg/dl.

Prevenzione cardiovascolare nelle donne	
Fattori di rischio: quando intervenire	
▶ Pressione arteriosa	<ul style="list-style-type: none"> - PA > 140/90 mmHg - "Goal" PA < 120/80 mmHg
▶ Lipidi	<ul style="list-style-type: none"> - LDL > 130 mg/dl - "Goal" LDL < 100 mg/dl se rischio > 20%
▶ Diabete	<ul style="list-style-type: none"> - "Goal": glicemia < 100 mg/dl - "Goal": HgA1c < 6.5

Fig. 4 - AHA Guidelines 2004 CVD Prevention in Women.

La definizione di diabete si basa sull'evidenza di una glicemia a digiuno > 126 mg/dl; è diabetico anche chi ha a digiuno una glicemia < 126 mg/dl, ma dopo carico di glucosio ha una glicemia > 200 mg/dl.

Vi sono poi due categorie di "stato prediabetico": l'impaired fasting glucose (IFG) data da una glicemia a digiuno fra 100 e 125 mg/dl e l'impaired glucose tolerance (IGT) data da una glicemia due ore dopo il carico orale di glucosio fra 140 e 199 mg/dl. È stato evidenziato come le due categorie di "stato prediabetico" non siano sovrapponibili, essendo l'IGT più sensibile nel predire la progressione verso il diabete conclamato, la mortalità generale e quella cardiovascolare²⁰.

Secondo i dati del Progetto cuore il Italia il valore medio della glicemia a digiuno nelle donne in menopausa è di 91 mg/dl. Il 10% delle donne in menopausa è diabetico (glicemia uguale o superiore di 126 mg/dl), mentre il 6% è in una condizione di rischio (prediabete) con il valore di glicemia compreso fra 110 e 125 mg/dl¹⁵.

Vi sono vari motivi che possono motivare questa "facilitazione" indotta dalla menopausa allo sviluppo di diabete; non solo la donna in menopausa è soggetta ai fattori predisponenti come aumento del peso corporeo e ridotta attività fisica, ma anche ad una ridotta produzione ormonale.

La carenza di estrogeni induce una diminuzione della secrezione di insulina, contribuisce alla sostituzione di tessuto muscolare con tessuto adiposo cui consegue una riduzione dell'utilizzo periferico di glucosio, provoca aumento della resistenza all'insulina.

L'impiego di farmaci ipoglicemizzanti associato alle misure igienico-dietetiche è indicato nelle donne con diabete al fine di raggiungere un HB glicata ottimale ≤ 6.5%, una glicemia a digiuno ottimale fra 80-120 mg/dl e una glicemia 2 ore dopo i pasti ottimale fra 100 e 140 mg/dl (Fig. 4).

La terapia farmacologica per il trattamento del diabete tipo 2 prevede una schema "a gradini".

Il primo step prevede una terapia non farmacologica con modifiche dello stile di vita che includono dieta, esercizio fisico, sospensione del fumo.

Se gli obiettivi glicemici non sono raggiunti in 3 mesi si passa al livello terapeutico successivo che prevede una terapia individualizzata con un ipoglicemizzante orale di prima scelta con metformina o sulfaniluree; il successivo step prevede la terapia con ipoglicemizzanti orali di due classi fino ad arrivare al successivo step che prevede la terapia con ipoglicemizzanti orali + insulina intermedia sottocute prima di andare a letto (questo schema comporta un miglior controllo glico-metabolico e un minore incremento del peso corporeo rispetto alla monoterapia con insulina)^{20, 21, 22}. In caso di fallimento di tutti gli schemi terapeutici precedenti si passa alla terapia intensiva con insulina.

Obesità/Sovrappeso

È noto come l'obesità sia un fenomeno complesso generato dall'interazione fra fattori genetici e ambientali a cui contribuiscono anche aspetti sociali, comportamentali e culturali²³.

Oggi l'attenzione rivolta a questo problema da parte degli specialisti e la ricerca di metodi di trattamento è in costante aumento. Secondo la comunità scientifica l'obesità è definita da un indice di massa corporea (BMI) superiore a 30 (Kg/metro quadrato), mentre il sovrappeso è compreso in un punteggio che varia fra

i 25 e 29.9 (Kg/metro quadrato).

Secondo il progetto Cuore in media, in Italia il 30% delle donne in menopausa è obeso, il 40% in sovrappeso¹⁵.

Il target da raggiungere dovrebbe essere un BMI < 25 (fra 18 e 24.9 Kg/m²) e una circonferenza di vita < 89 cm (Tab. 3).

È importante trattare l'obesità mediante un approccio multidisciplinare attraverso la combinazione di una dieta modificata, l'aumento dell'attività fisica, la terapia comportamentale e la terapia farmacologica.

- **Terapia dietetica:** il consumo di calorie dovrebbe essere ridotto di 500/1000 calorie al giorno rispetto al livello corrente assunto quotidianamente. La maggior parte delle persone obese e in sovrappeso dovrebbe adottare aggiustamenti alimentari a lungo

termine per limitare l'introito calorico: frutta e vegetali, cibi ricchi di fibre, sono componenti indispensabili in una dieta corretta; il pesce dovrebbe essere consumato 2 volte la settimana; l'assunzione di grassi saturi non deve superare il 7-10% delle calorie assunte; la dieta deve contenere meno di 300mg/dl di colesterolo; non più di un bicchiere di vino, meno di 2/3 g di sodio; il consumo di trans fatty acids deve essere il minore possibile meno dell'1% delle calorie totali²⁴.

- **Attività fisica:** aumentare l'attività fisica è importante per ottimizzare la perdita di peso, perché aumenta il dispendio energetico e gioca un ruolo integrante nel mantenere un peso ottenuto. Sarebbe opportuno che quotidianamente tutte le donne si sottoponessero ad un esercizio fisico di moderata intensità (es. camminare a passo svelto) per almeno 30 minuti. Qualora fosse necessario perdere peso l'esercizio fisico sarebbe opportuno durasse fino a 90 minuti²⁵.

- **Terapia comportamentale:** l'aggiunta della terapia comportamentale aumenta la motivazione al cambiamento e aiuta la donna a seguire il programma terapeutico basato su attività fisica, dieta modificata e assunzione di farmaci. Specifiche strategie di modificazione comportamentale sono le seguenti: automonitoraggio, gestione dello stress, controllo degli stimoli, gestione delle contingenze, ristrutturazione cognitive e supporto sociale.

- **Terapia farmacologica:** i farmaci dovrebbero essere usati esclusivamente all'interno dei programmi di trattamento che includono gli elementi terapeutici descritti precedentemente (dieta modificata, attività fisica, terapia comportamentale).

Se il cambiamento dello stile di vita non favorisce la perdita di peso dopo 6 mesi, allora può essere utile l'assunzione di farmaci.

Due farmaci antiobesità sono attualmente in commercio per l'impiego nel lungo periodo. L'Orlistat è un farmaco anti obesità che agisce bloccando le lipasi pancreatiche ed impedisce l'assorbimento di circa il 30% del grasso contenuto nella dieta. Il limite di questo farmaco è che per poter funzionare necessita di una certa quantità di grasso nella dieta.

Orlistat trova indicazione nei soggetti con indice di massa corporea (BMI) uguale o superiore a 30kg/m² e nei soggetti con BMI uguale o superiore a 27 kg/m² e fattori di rischio come diabete, ipertensione e iperlipemia. Nello studio Xendos condotto in Svezia e che ha riguardato 3305 pazienti obesi e non diabetici (il 21%

presentava ridotta tolleranza al glucosio) il trattamento con Orlistat è risultato associato ad una perdita di peso a 4 anni di 3.6 kg contro 1.4 kg del placebo.

L'incidenza cumulativa di diabete mellito è stata del 6.2% con Orlistat e del 9% con il placebo; una differenza significativa nell'incidenza di diabete era rilevabile solo nel sottogruppo dei pazienti con alterata tolleranza al glucosio, al basale²⁵.

Il 15-30% delle persone che assumono Orlistat va incontro a feci oleose, o a urgenza fecale, ed il 7% riferisce incontinenza fecale, soprattutto all'inizio del trattamento.

La sibutramina è una molecola di particolare interesse per il fatto che non agisce limitando l'assorbimento dei nutrienti ma modulando il senso di sazietà post prandiale, che è un meccanismo fisiologico chiave nella regolazione dell'assunzione del cibo.

La sibutramina è una fenilamina; la sibutramina e, in misura ancora maggiore, i suoi metaboliti sono potenti inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina.

L'efficacia della sibutramina nel ridurre il peso corporeo deriverebbe da un duplice meccanismo d'azione: da un lato, grazie all'aumento dell'attività serotoninergica, il farmaco ridurrebbe l'assunzione di cibo inducendo il senso di sazietà, dall'altro aumenterebbe il dispendio energetico, stimolando la termogenesi (attivazione dei recettori β3).

Il farmaco è indicato in pazienti con obesità e con indice di massa corporea (BMI) pari o superiore a 30 kg/m²; pazienti in sovrappeso con BMI pari o superiore a 27 kg/m², in associazione ad altri fattori di rischio correlati all'obesità, quali diabete di tipo 2 o dislipidemia.

Nello studio STORM, dopo 6 mesi di trattamento in aperto, i pazienti obesi che avevano perso almeno il 5% del loro peso corporeo sono stati assegnati in modo casuale a ricevere placebo o Sibutramina per ulteriori 18 mesi.

Dei 261 pazienti che hanno completato lo studio, il 46% dei soggetti che hanno assunto Sibutramina hanno perso almeno il 10% del proprio peso corporeo, contro il 20% dei pazienti trattati con placebo²⁶. La sibutramina provoca un aumento della pressione arteriosa (mediante 2-3 mmHg della diastolica) e della frequenza cardiaca (da 3 a 6 battiti al minuto); altri effetti indesiderati riportati con maggiore frequenza rispetto al placebo sono stati nausea, bocca secca, stitichezza, dolori addominali, e insonnia.

Prevenzione cardiovascolare nelle donne

Stili di vita

- Abolizione del fumo
- Attività fisica moderata (30 min. circa/ die)
- BMI < 25 (fra 18.5 e 24.9 kg/m²):
 - circonferenza vita < 89 cm
- Alimentazione corretta:
 - varietà di frutta vegetali legumi carne magra
 - < 10% calorie di grassi saturi
 - colesterolo < 300 mg/die

Tab. 3 - AHA Guidelines 2004 CVD Prevention in Women.

Fumo

È noto come il fumo presenta un importante potere atero-trombogeno; tale azione si manifesta sia direttamente attraverso un danno della parete vascolare legato a disfunzione endoteliale e formazione di placche trombotiche, sia in modo indiretto attraverso altri meccanismi come vasocostrizione, esaltata aggregabilità piastrinica, iperincrescimento di catecolamine, aumentata produzione di fibrinogeno, alterazioni metaboliche che inducono un aumentato consumo di ossigeno del miocardio²⁷.

Tali effetti sembrano imputabili in maniera preponderante alla nicotina, principale ma non unica sostanza tossica presente nel fumo.

Anche nelle donne il fumo è forte predittore indipendente di malattie cardiovascolari. Le donne che fumano anche meno di dieci sigarette al giorno presentano un rischio di morte cardiovascolare maggiore del 50% rispetto alle donne non fumatrici; il rischio di infarto nelle donne che fumano più di 35 sigarette al giorno è 10 volte più alto delle non fumatrici. Anche l'esposizione passiva al fumo passivo aumenta il rischio di patologie cardiovascolari, infatti è stata notata una probabilità significativamente maggiore di sviluppare un infarto miocardio nelle mogli di uomini fumatori. **Per chi smette di fumare il rischio si riduce immediatamente per divenire sovrapponibile alle donne non fumatrici dopo 5 anni**²⁸.

Nei nostri giorni è stato evidenziato un incremento significativo delle donne fumatrici, pertanto è estremamente importante la lotta contro il fumo in generale e nelle donne in particolare: per smettere di fumare può essere utile un supporto farmacologico associato o meno ad un supporto psicologico.

Esistono in commercio farmaci che, assunti da pazienti motivate, possono aiutare a smettere di fumare. Il Bupropione è una molecola registrata in Italia come aiuto alla cessazione dell'abitudine al fumo unitamente ad una adeguata e sostenuta motivazione (ad esempio attraverso gruppi di sostegno psicologico) in pazienti nicotino-dipendenti che vogliono smettere di fumare. Il meccanismo per cui questo avviene si presume sia collegato alla sua azione a livello del sistema nervoso centrale, su due neurotrasmettitori, la Dopamina e la Noradrenalina²⁹. Queste due sostanze sembrano agire rispettivamente riproducendo gli effetti piacevoli provocati dalla nicotina e attenuando i sintomi da astinenza. Dal 31 maggio 2007 è disponibile anche in Italia la Varenicline, un nuovo farmaco anti fumo³⁰.

Agendo a livello dei recettori cerebrali in modo simile alla nicotina, (agonista parziale del recettore $\alpha 4\beta 2$ per l'acetilcolina nicotinic) e bloccando il legame di quest'ultima la recettore è in grado di ridurre il desiderio di sigarette ed altri prodotti del tabacco e può aiutare a smettere di fumare. Secondo i trial clinici, somministrando il farmaco in 12 settimane le probabilità di smettere di fumare diventano quattro volte maggiori. Il dosaggio standard è di 1 mg in due somministrazioni giornaliere. L'uso è stato approvato per un periodo di dodici settimane e, nel caso in cui il paziente smette di fumare, può essere somministrato per ulteriori dodici settimane.

Terapia farmacologica per la prevenzione secondaria

Aspirina: la terapia con aspirina è indicata nelle donne ad alto rischio al dosaggio compreso fra 75 e 325 mg; in caso di intolleranza all'aspirina è indicato utilizzare il Clopidogrel³¹.

Beta Bloccanti: i beta bloccanti sono indicati in tutte le donne in prevenzione secondaria, dopo un infarto miocardio, una sindrome coronarica acuta, o con disfunzione ventricolare sinistra con o senza sintomi di scompenso di cuore^{32, 33}.

ACE Inibitori/ Sartani: Gli Ace inibitori sono indicati in donne che hanno avuto un infarto, in quelle con evidenza clinica di scompenso cardiaco, o che hanno una Frazione d'eiezione del ventricolo sinistro < 40% o nelle diabetiche^{34, 35, 36}.

In caso di intolleranza agli Ace inibitori è indicato utilizzare i sartani

Antialdosteronici: l'uso degli antialdosteronici in prevenzione secondaria è indicato in donne che hanno avuto un infarto, già in cura con dosaggi terapeutici di Ace inibitori e Beta bloccanti, che presentano una Frazione d'eiezione < 40% e sintomi di scompenso cardiaco³⁷.

Valutazione del rischio cardiovascolare nella donna

La donna può essere considerata ad alto rischio in presenza di malattia coronarica, malattia cerebrovascolare, malattia vascolare periferica, aneurisma dell'Aorta addominale, malattia cronica renale in fase avanzata, diabete mellito, rischio cardiovasco-

lare a 10 anni > 20% (Tab. 2).

Se la condizione di rischio è elevato e vi sono segni clinici e/o sintomi di ischemia o scompenso è indicato una valutazione in ambiente specialistico; se non sono presenti segni e sintomi di malattia attiva è indicato un controllo adeguato farmacologico dei valori pressori, un controllo dell'assetto lipidico con ldl < 100 mg/dl (< 70 mg/dl) nelle donne a rischio molto alto), terapia con asa, controllo glicemico in caso di diabete, utilizzo di farmaci per la prevenzione secondaria (Tab. 4).

Conclusioni

La terapia sostitutiva nelle donne in menopausa non garantisce una protezione cardiovascolare, anzi è possibile una maggiore probabilità di andare incontro ad eventi cardiovascolari.

Quando si prescrive una terapia ormonale sostitutiva è indicata l'associazione con un antiaggregante: tale associazione non consente una corretta prevenzione, ma evita l'aumentato rischio di eventi cardiovascolari indotti dalla terapia ormonale.

Per effettuare una corretta prevenzione cardiovascolare bisogna correggere i fattori di rischio modificabili: i valori di pressione arteriosa target dovrebbero essere < 120/80 mmHg; il valore di LDL < 100 mg/dl nelle donne con rischio cardiovascolare a 10 anni > 20%; il valore di emoglobina glicata < 6.5, il BMI < 25 kg/m² con circonferenza vita < 89 cm. Per raggiungere questi target bisogna principalmente

te agire ottimizzando lo stile di vita attraverso l'aumento dell'attività fisica, il calo ponderale, una corretta alimentazione e l'abolizione del fumo. Se non sufficiente è importante utilizzare farmaci ipotensivi, ipoglicemizzanti, ipolipemizzanti e, se necessario, anche antifame e antifumo.

È importante educare la popolazione tutta e quella femminile in particolare ad imparare a conoscere i

propri fattori di rischio e ad avere un salutare stile di vita per ridurli; è importante anche sensibilizzare gli operatori sanitari ed i medici non dimenticando come nelle Linee Guida Americane per la Prevenzione Cardiovascolare nelle Donne, pubblicate su Circulation nel 2007 si sottolineava come le cause cardiovascolari siano la principale causa di morte per le donne e come tale dato non sia tenuto in considerazione dai medici.

Le società scientifiche italiane hanno dimostrato un particolare interesse verso il problema della prevenzione cardiovascolare nelle donne: in particolare la SICOA ha pensato al programma Cuore di Venere.

Tale programma prevede uno studio osservazionale che ha lo scopo di valutare se le

donne conoscono i fattori di rischio e se, conoscendoli, effettuano una corretta prevenzione cardiovascolare. L'elaborazione dei dati consentirà di programmare azioni volte a migliorare la conoscenza dei fattori di rischio e di ottimizzare le misure di prevenzione delle malattie cardiovascolari nelle donne.

Valutazione del rischio cardiovascolare

<p>Anamnesi personale e familiare Sintomi di malattie cardiovascolari Esame obiettivo con valutazione della PA, indice di massa corporea, circonferenza addominale Esami di laboratorio con valutazione dell'assetto lipidico e della glicemia Calcolo del rischio cardiovascolare in assenza di malattie cardiovascolari o diabete Screenig della depressione nelle donne con malattie cardiovascolari</p>		
<p>Implementare le raccomandazioni sullo stile di vita: Smettere di fumare Seguire un'alimentazione corretta Fare una regolare attività fisica Controllo del peso corporeo</p>		
<p>Se una donna è ad alto rischio di malattia cardiovascolare?</p> <p>Valutare la presenza di malattia coronarica Valutare la presenza di arteriopatia periferica Valutare la presenza di aneurisma dell'aorta addominale Valutare la presenza di diabete mellito Valutare la presenza di malattia renale cronica Calcolare il rischio cardiovascolare</p>		
<p>SÌ</p> <p>Recenti eventi cardiovascolari, procedure o sintomi di scompenso cardiaco?</p>		
<p>SÌ</p> <p>fare riferimento a strutture specialistiche</p>	<p>NO</p> <p>Implementare le raccomandazioni sullo stile di vita</p> <ul style="list-style-type: none"> - Controllo di PA - trattare ldl (gola < 100 mg/dl) - asa/ antiaggreganti - beta bloccanti - Ace I / Arbs - controllo glicemico - Antialdosteronici <p>- ldl < 70 mg/dl in donne a rischio molto alto - trattare il colesterolo Hdl e non Hdl - Omega 3</p>	<p>NO</p> <p>Implementare le raccomandazioni sullo stile di vita</p> <ul style="list-style-type: none"> - Controllo di PA - trattare ldl <p>- trattare il colesterolo Hdl, non Hdl e i trigliceridi - asa</p>

Tab. 4

Bibliografia

- Adams R, Friday G, Furie K, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006; 113: e85-e151.
- Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: General considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001; 104: 2746-2753.
- Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al. American Heart Association. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation*. 2004; 109: 672-692.
- Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update *Circulation* 2007; 115: 1481-1501.
- Kannel W. Menopause and Risk of Cardiovascular Disease the Framingham Study. *Annals of internal Medicine* 85: 447-452, 1976.
- Stampfer MJ, Colditz GA. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 1991 sep 12; 325(11) 756-62.
- Simon JA, Lin F, Vittinghoff E, Bittener V. The relation of postmenopausal hormone therapy to serum uric and the risk of coronary heart disease events: the Hearty and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS). *Ann Epidemiol*. 2006; 16: L138-145.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healt postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288: 321-333.
- U.S. Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005 May 17; 142(10): 855-60.
- Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, et al. Estrogen Replacement after Ischemic Stroke: Report of the Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST). *N Engl J Med*, October 25, 2001, Vol. 345, No. 17, pp. 1243-1249.
- Guidelines for the management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension* 2007; 25 n°6: 1105-1187.
- Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens*. 2003; 21: 1055-1076.
- Antihypertensive and lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Diuretic versus Alpha-blocker as first step antihypertensive therapy: final results from the anti hypertensive and lipid-lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)Hypertension 2003; 42: 239-246.
- Staessen JA, Thijsq L, Fagard R, et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigator. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial J Hypertension. 2004; 22: 847-857.
- Palmieri L, Donfrancesco C, Giampaoli S. Favorable cardiovascular risk profile and 10 years coronary heart disease incidence in women and men from the Progetto CUORE. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006 Aug; 13(4): 562-570.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2004; 110: 763]. *Circulation*. 2004; 110: 227-239.
- Vrečer M, Turk S, Drinovec J, Mrhar A. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease And ischemic stroke: meta-analysis of randomized trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2003; 41: 567-577.
- De Leo V, Morgante G, la Marca A, et al. Combination of statins and hormone replacement therapy in postmenopausal women is associated with increased bone mineral density. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17: 329-32.
- Cummings SR, Black DM. Effect of Alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. *Jama* 1998; 280: 2077-2082.
- The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology and of the European Association for the study of DiabetesGuidelines on diabetes, pre diabetes, and cardiovascular diseases: full text. *European Heart Journal* 2007.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl J Med*. 2003; 348: 383-393.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 1279-1289.
- Li TY, Rana JS, Manson JE, et al. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation*. 2006; 113: 499-506.
- Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, et al. Mediterranean diet, lifestyles factors and 10-year mortality in elderly European men and women: the Hale projet. *JAMA*. 2004; 292: 1433-1439.
- Sjostrom L. Analysis of the XENDOS study (Xenical in the pevention of Diabets in Obese Subjects) *Endoc Prat* 2006; 12 suppl 1: 31-3.
- Hansen DL, Astrup A for the STORM study. Predicor of weight loss and maintenance during 2 years of treatment by sibutramine in obesity. Resuls from the European multi centre STORM trial. *International Journal of obesity*. April 2001; 25, 4: 496-501.
- Lavi s, Prasad A, Yang Eh, et al. Smoking is associated with epicardial coronary endothelial dysfunction and elevated white blood cell count in patients with chest pain and early coronary artery disease. *Circulation* 2007; 115: 2621-7.
- Godtfredsen NS, Osler M, Vestbo J, et al. Smoking reduction, smoking cessation, and incidence of fatal and non-fatal myocardial infarction in Denmark 1976-1998: a pooled cohort study. *J Epidemiol Community-Heath* 2003; 57: 412-416.
- Jorenby D, Leischow SJ, et al. A controlled trial of sustained release bupropion, a nicotine path o both for smoking cessaion. *N Engl J Med* 1999; 340(9): 685-691.
- Klesges RC, Johnson KC, Somes G. Varenicline for smoking cessation. *JAMA* 2006; 296(1): 94-95.
- Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC; National Heart, Lung, and Blood Institute. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update *Circulation*. 2006; 113: 2363-2372.
- Bunch TJ, Muhlestein JB, Bair TL, et al. Intermountain Heart Collaborative Study Group. Effect of beta-blocker therapy on mortality rates and future myocardial infarction rates in patients with coronary artery disease but no history of myocardial infarction or congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 2005; 95: 827-831.
- Wikstrand J, Wedel H, Ghali J, et al. How should subgroup analyses affect clinical practice? Insights from the Metoprolol Succinate Controlled-Release/Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Card Electrophysiol Rev*. 2003; 7: 264-275.
- Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2058-2068.
- Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003; 362: 782-788.
- Al-Mallah MH, Tleyjeh IM, Abdel-Latif AA, Weaver WD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery disease and preserved left ventricular systolic function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *m Coll Cardiol*. 2006; 47: 1576-1583.
- Pitt B, William G. The Ephesus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Therapy* 2001 15(1): 79-87.