

La prevenzione ed il trattamento dei fattori di rischio per la malattia cardiovascolare nella donna in pre e postmenopausa: linee guida a confronto

G. PERRONE¹, R. BRUNELLI¹, C. MOROZZI², C. STEFANUTTI²

RIASSUNTO: La prevenzione ed il trattamento dei fattori di rischio per la malattia cardiovascolare nella donna in pre e postmenopausa: linee guida a confronto.

G. PERRONE, R. BRUNELLI, C. MOROZZI, C. STEFANUTTI

Le linee guida elaborate nel 2011 dalle società di cardiologia americane (American Heart Association: AHA) ed europee (European Atherosclerosis Society: EAS; European Society of Cardiology: ESC) hanno centrato in modo specifico il profilo di rischio e gli interventi di prevenzione dedicati alla donna. Queste indicazioni riconoscono, da un lato, la scarsa presenza femminile negli studi sul rischio cardiovascolare (RCV) e dall'altro l'evidenza di alcune differenze tra peso relativo dei fattori di rischio, stima del rischio cardiovascolare totale, ed efficacia dei differenti interventi tra uomo e donna. Inoltre, nella valutazione del profilo di rischio vengono inserite nuove variabili legate alla funzione riproduttiva ed in particolare alla storia di gravidanze patologiche (ipertensione in gravidanza, preeclampsia, diabete gestazionale).

La donna presenta a 60 anni il rischio che l'uomo presenta 10 anni prima, e quindi l'età media della menopausa, intorno ai 50 anni, rappresenta un momento critico di valutazione e l'occasione per incoraggiare ad adottare misure di prevenzione primaria. Le linee guida dell'AHA ed EAS/ESC concordemente riportano gli interventi utili di prevenzione e di terapia per la salute cardiovascolare nella donna e tra questi esprimono un parere negativo sulla utilizzazione della terapia ormonale sostitutiva in menopausa. Specularmente, le società di ginecologia hanno discusso la mole di evidenze sul ruolo della terapia ormonale cercando di conciliare i risultati degli studi epidemiologici e producendo delle nuove linee guida sull'uso della terapia in menopausa.

Dal confronto delle linee guida emerge dunque il potenziale ruolo della figura del ginecologo nell'ambito del RCV della donna: identificare precocemente il soggetto a rischio, incoraggiare l'aderenza a misure di prevenzione comprendenti sia il corretto stile di vita che l'uso di farmaci e/o procedure mirate, discutere i rischi ed i benefici in base ai quali consigliare alla donna sintomatica una adeguata terapia ormonale all'inizio della menopausa.

SUMMARY: Prevention and treatment of cardiovascular risk factors in pre and postmenopausal women: cardiologic and gynecologic guidelines.

G. PERRONE, R. BRUNELLI, C. MOROZZI, C. STEFANUTTI

Epidemiological and clinical differences in cardiovascular disease (CVD) are evidenced between men and women; moreover a general inequity between male and female subjects in laboratory and clinical studies has been shown to exist. The most recent American Heart Association (AHA) and European Atherosclerosis Society/European Society of Cardiology (EAS/ESC) recommendations specifically address women. The women ideal cardiovascular health has been defined and new factors specifically related to women health in pregnancy, were added to the traditional risk factors. At the onset of menopause, women exhibit increased risk of CVD. Menopausal women benefit just as much as men from improving their lifestyle and/or adopt specific therapeutic measures. More aggressive intervention is recommended for persons with multiple risk factors and/or monogenic dyslipidemias. In women affected by Familial Hypercholesterolemia in the homozygous and compound forms, treatment such as lipid and lipoprotein apheresis was also suggested. AHA and EAS/ESC guidelines state that hormone replacement therapy is not longer believed to be protective for CVD.

The North American Menopause Society (NAMS) and the European Menopause and Andropause Society (EMAS), discussed the evidences on Hormone Replacement Therapy (HRT) and CVD and published new guidelines; according the guidelines recommendations the role of gynaecologist in CVD prevention is based on the following items: early identification of women at increased risk, improvement of the women adherence to healthy lifestyle and/or therapeutic measures, counselling on HRT risk/benefit in menopausal symptomatic woman.

KEY WORDS: Rischio cardiovascolare - Vita riproduttiva - Menopausa - Terapia ormonale - Stile di vita.
Cardiovascular risk - Reproductive life - Menopause - Hormonal therapy - Life style.

Università di Roma "Sapienza", Roma, Italia

¹ Dipartimento di Scienze Ginecologico-Ostetriche e Scienze Urologiche

² U.O. Tecniche Terapeutiche Extracorporee - U.O.C. Immunematologia e Medicina Trasfusionale Dipartimento di Medicina Molecolare - Ambulatorio Aterosclerosi e Centro Ricerca

© Copyright 2012, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Introduzione

La malattia cardiovascolare (MCV) costituisce la più importante causa di morte e la sua elevata crescente prevalenza incide, in tutto il mondo, sulla salute pubblica, sulle risorse sanitarie ed economiche. I recenti dati italiani riportano che 1 italiano su 4 è affetto da malattie cardiache. La frequenza di nuovi eventi coronarici nella fascia di età 35-69 anni è di 5,7/1.000/anno negli uomini e di 1,7/1.000/anno nelle donne (1).

Le politiche globali e nazionali devono fronteggiare l'emergenza "malattia cardiovascolare" affrontando la questione delle possibili disuguaglianze nella salute responsabili delle differenze di mortalità per malattia cardiaca ischemica. Queste differenze sono presenti se prendiamo in esame ad esempio diversità nello sviluppo socioeconomico di diversi paesi (2,3). Inoltre sono evidenti diversità nella epidemiologia e nella clinica della malattia cardiovascolare tra donne e uomini. Nella donna durante la vita riproduttiva la malattia cardiovascolare ha una incidenza chiaramente inferiore rispetto agli uomini, tuttavia intorno ai 50 anni aumenta e presenta alcune differenze negli aspetti clinici rispetto all'uomo; in particolare la donna ha una maggiore mortalità post-evento coronarico e post-evento cerebrovascolare (4,5).

Inoltre le donne ricevono minori interventi di prevenzione della MCV: eseguono meno lo *screening* del colesterolo, seguono meno le terapie ipolipemizzanti, utilizzano meno eparina, beta bloccanti ed aspirina durante l'infarto, usano meno terapie antiaggreganti di prevenzione secondaria; meno donne eseguono correttamente la riabilitazione cardiaca (6-14).

A fronte di questo è riconosciuta una mancanza di equità di genere negli studi di laboratorio (15), clinici e sui trattamenti nei quali i soggetti di sesso femminile sono sottorappresentati: questo finisce per fare applicare alle donne risultati ottenuti sugli uomini e terapie che non sono adeguate per loro. (15-17).

Il nostro obiettivo è trarre dalle recentissime linee guida prodotte dalle società di cardiologia americana (*American Heart Association: AHA*) ed europee (*European Atherosclerosis Society: EAS; European Society of Cardiology: ESC*) i principi di prevenzione e trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare specifici per la donna e riportarli nel *counselling* riproduttivo.

A tale scopo verranno messe a confronto anche le conclusioni delle linee guida delle società di ginecologia (*North American Menopause Society: NAMS; European Menopause and Andropause Society: EMAS; International Menopause Society: IMS*) che hanno esa-

minato i rapporti tra MCV nella donna e terapia ormonale.

Trattamento dei fattori di rischio coronarici nella donna

Una recente meta-analisi, coinvolgente 18 studi, e mirata alla valutazione dell'effetto della prevenzione sul rischio di morte per MCV durante tutta la vita, ha sottolineato come anche il mancato ottimale trattamento di un fattore di rischio raddoppia nelle donne di 55 anni il rischio di morte cardiovascolare (18); inoltre nonostante il crescente numero di indicazioni solo il 5% della popolazione femminile di 55 anni viene trattata in modo ideale relativamente a tutti i fattori chiave di rischio CV (19).

Considerando che è assolutamente necessario applicare una prevenzione primaria e secondaria per ridurre l'impatto della malattia cardiovascolare si è concretizzata la necessità di formulare delle linee guida e dei consigli specifici per la donna.

L'AHA ha pubblicato recentemente le nuove linee guida per la prevenzione cardiovascolare nella donna (19) considerando principalmente il concetto di "efficacia" (intesa come "benefici e rischi osservati nella pratica clinica") delle terapie preventive, trasformando il criterio delle linee guida "basate sulla evidenza" in linee guida "basate sulla efficacia".

Per la prima volta è stato definito il concetto di "salute cardiovascolare ideale" della donna, intesa come assenza di malattia cardiovascolare clinica e presenza di livelli ideali di colesterolo totale, glicemia, pressione arteriosa, ed aderenza a comportamenti salutari nello stile di vita (attività fisica, sospensione del fumo, controllo del peso corporeo, abitudini dietetiche mirate alla correzione della ipertensione).

Se raggiunta e mantenuta intorno ai 50 anni la "salute cardiovascolare ideale" è associata ad una maggiore longevità, alla riduzione di eventi collegati al rischio cardiovascolare a breve e medio termine e lungo tutta la vita, a maggiore qualità di vita nella fascia di età avanzata, a minori costi medici in età avanzata (20).

Inoltre nelle linee guida della AHA tra i fattori di rischio, si dà rilievo alla gravidanza come *test* di stress cardiovascolare e metabolico che rappresenta un'opportunità unica di valutare il rischio cardiovascolare lungo tutta la vita. In particolare la preeclampsia può essere considerata un indicatore precoce del rischio CV (21,22). Perciò nelle linee guida è raccomandata la raccolta accurata dell'anamnesi in relazione alla presenza delle seguenti complicanze in gravidanza: diabete gestazionale, preeclampsia, parto pretermine, o *small for gestational age* (19).

Nelle linee guida vengono riportate affermazioni riguardanti l'efficacia dei trattamenti ipolipemizzanti, anti-ipertensivi, ed antidiabetici nella donna.

Una meta-analisi di studi di aderenza alle terapie nella donna mostra una *compliance* simile a quella riscontrata negli studi sui soggetti di sesso maschile (23). Inoltre tra i fattori che impediscono una corretta prevenzione del rischio cardiovascolare nella donna c'è la mancanza di conoscenza ed aggiornamento delle linee guida da parte degli internisti, medici di famiglia e ginecologi (24).

Il *follow-up* sistematico per valutare l'efficacia dello stile di vita e dei farmaci è considerato fondamentale per il successo della prevenzione.

Nelle donne ad alto rischio sono raccomandate le terapie tradizionali anti-ipertensive ed ipolipemizzanti (19). In particolare, gli ACE-inibitori e le statine sono controindicati in gravidanza e quindi devono essere utilizzati con le opportune cautele nella donna fertile.

Inoltre è chiaramente definito il ruolo della aspirina utile nella donna di età > 65 anni se il beneficio per l'ischemia cerebrale e per l'infarto del miocardio supera il rischio di emorragia e può essere ragionevole nella donna di età < ai 65 anni per la prevenzione dell'ictus (19).

Interventi rari: aferesi lipoproteica nella donna

Le dislipidemie gravi in gravidanza necessitano di trattamenti mirati poiché le relative complicanze possono aumentare drammaticamente la morbilità e la mortalità della madre e del feto (25).

In rari casi di iperlipidemia, soprattutto omozigote ed in gravi ipercolesterolemie familiari di tipo eterozigote si richiede una valutazione specialistica per il trattamento con LDL aferesi (6,7,26)

Tale procedura rappresenta l'unica possibilità di trattamento delle donne in gravidanza affette da ipercolesterolemia grave, poiché i farmaci ipolipemizzanti sono controindicati (27).

La Società Americana di Plasmaferesi indica la plasmaferesi terapeutica come intervento di tipo III nel trattamento di pancreatiti secondarie ad ipertrigliceridemia (27): la plasmaferesi riduce i trigliceridi del 60% in una singola procedura e viene considerata nella pancreatite acuta in gravidanza in alternativa all'alimentazione parenterale totale (27).

La LDL-aferesi e la lipido-aferesi possono essere considerate in gravidanza nel trattamento delle seguenti condizioni: pazienti affette da ipercolesterolemia familiare eterozigote in trattamento con statine, pazienti affette da ipercolesterolemia familiare omozi-

gote già in trattamento con aferesi, pazienti con ipertrigliceridemia affette da iperlipoproteinemia fenotipo I e V, pazienti con ipertrigliceridemia secondaria a diabete (6,7,28,29).

Menopausa, terapia ormonale sostitutiva e rischio cardiovascolare

È noto che la donna in premenopausa è protetta nei confronti della malattia cardiovascolare dalla presenza degli estrogeni e che l'incidenza della malattia cardiovascolare aumenta dopo la menopausa. Con questa premessa la menopausa e la terapia ormonale e l'avanzare dell'età sono fattori che interferiscono tra di loro nell'influenzare il rischio cardiovascolare.

Il ginecologo consultato al momento della menopausa diventa il medico di riferimento attraverso il quale possono essere trasmesse informazioni sia su un adeguato *screening* per delineare il profilo di rischio, sia su comportamenti o trattamenti utili a ridurre i fattori di rischio per la MCV e per raccomandare e monitorare l'aderenza ai trattamenti consigliati. Inoltre il ginecologo è comunque lo specialista con cui si discute sulla opportunità di intraprendere una terapia ormonale sostitutiva (*Hormone Replacement Therapy: HRT*) e sul suo impatto in relazione al rischio cardiovascolare ed al rischio per altre patologie.

La HRT è stata ampiamente utilizzata negli anni '90 non solo per il trattamento dei sintomi neurovegetativi ma anche con l'indicazione di prevenire la malattia cardiovascolare sulla base degli studi epidemiologici osservazionali e di coorte (30,31).

La pubblicazione degli studi randomizzati controllati, HERS e WHI, iniziata nel 1998 (32,33), tuttavia, non ha fornito conferme in relazione all'effetto protettivo della terapia ormonale rispetto alla MCV, portando a lunghe discussioni in ambito cardiologico e specialistico ginecologico che hanno infine condotto a cambiamenti nelle linee guida delle Società Scientifiche, sia di Cardiologia (19,34) che della Menopausa (35-37).

La ragione per cui la donna risulta relativamente protetta dalla malattia cardiovascolare durante la vita riproduttiva è legata ai molteplici effetti favorevoli degli estrogeni: effetti sulle lipoproteine sia attraverso l'attività sul metabolismo epatico, sia attraverso effetto diretto su specifici recettori (38,39); effetti diretti ed indiretti sulla parete endoteliale e sui fattori della coagulazione (39-42).

Tuttavia sulla base degli studi clinici randomizzati controllati sull'uso della terapia ormonale e rischio cardiovascolare (31,32) non emerge alcun effetto protettivo della terapia ormonale né nell'ambito della prevenzione primaria, né nell'ambito della prevenzione

ne secondaria. Questi risultati hanno portato come conseguenza ad un radicale cambiamento nelle finalità di utilizzazione della HRT rispetto a questo obiettivo. L'AHA e le società europee di cardiologia e di aterosclerosi (ESC/EAS) (19,34) ribadiscono che la terapia ormonale ed i SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulator*), attualmente utilizzati solo per il trattamento dell'osteoporosi, non dovrebbero essere usati per la prevenzione primaria o secondaria della malattia cardiovascolare. In particolare le linee guida dell'ESC/EAS sono concordi nello sconsigliare l'uso degli estrogeni per la prevenzione cardiovascolare nonostante siano riconosciuti alcuni loro effetti favorevoli sul profilo lipidico (34).

Negli ultimi dieci anni, si sono aperte ampie discussioni per dare spiegazioni plausibili che potessero conciliare le evidenze degli studi randomizzati con le evidenze degli studi epidemiologici osservazionali: sono state pubblicate nuove rivalutazioni dei dati per sottogruppi e nuovi *trials* (35-37).

Due principali ipotesi hanno tentato di spiegare le evidenze sfavorevoli della terapia ormonale sul rischio cardiovascolare: la prima fa riferimento alla "*window hypothesis*" o "*timing hypothesis*" che si basa su dati sperimentali ed epidemiologici che dimostrano che la terapia ormonale somministrata immediatamente dopo l'insorgenza della menopausa ha effetti protettivi sul rischio CV, mentre se somministrata negli anni più avanzati della menopausa ha effetti negativi; l'altra ipotesi riguarda le caratteristiche cliniche delle pazienti considerate e la coesistenza con altri fattori di rischio per la malattia cardiovascolare.

La "*window hypothesis*" si basa sui dati che dimostrano che segni di disfunzione endoteliale possono essere migliorati o contrastati con la somministrazione di estrogeni a concentrazioni fisiologiche durante la fase precoce della aterosclerosi. Negli studi sperimentali sulle scimmie che sviluppano la tipica aterosclerosi secondaria ad alimentazione ricca di grassi, il trattamento con estrogeni riduce l'aterosclerosi coronarica dal 50 al 70% se iniziato immediatamente dopo l'ovariectomia, mentre non ha beneficio se iniziato tardivamente dopo 2 anni (43).

Infatti in presenza di lesioni aterosclerotiche avanzate, la biologia cellulare differisce in tal modo che la risposta alla somministrazione tardiva degli estrogeni è più probabile che comporti una prevalenza di effetti proinfiammatori e procoagulanti che promuovono progressione od instabilità della lesione (39,44,50). Non è ancora chiaro se siano responsabili di ciò cambiamenti correlati all'età dei recettori estrogenici, del "*signaling*" intracellulare o cambiamenti genomici che alterano la risposta agli ormoni in postmenopausa avanzata.

La rianalisi dei dati dello studio WHI (45) classifi-

cando le donne per sottogruppi in relazione al numero di anni dalla menopausa, mostra l'importanza del "tempo" di inizio di assunzione della terapia nel condizionare il rischio di eventi cardiovascolari. Nessun beneficio significativo si evidenzia nelle donne a 10 o meno di 10 anni dalla menopausa (HR: 0.76) (95% CI: 0.50-1.16), o 10-19 anni dopo la menopausa (HR:1.10) (95% CI:0.84-1.45); viceversa il rischio aumenta nelle donne 20 anni o più dopo la menopausa (HR:1.28) (95% CI:1.03-1.58). Il *trend* verso l'effetto protettivo della HRT è dimostrato nella fascia di età tra i 50 e 59 anni, anche associando insieme i dati dei *trials* che hanno considerato Estrogeni+Progestinici (E+P) ed E da soli (45,46).

Tuttavia nonostante l'evidenza della tendenza ad un "non aumento" del rischio nella donna più giovane che inizia la HRT nei primi anni della menopausa, ad oggi non abbiamo a disposizione risultati che indichino significativi benefici. Sono ancora in corso *trials* randomizzati controllati mirati alla dimostrazione di questa ipotesi. Un altro fattore che può influenzare il rapporto tra rischio cardiovascolare e terapia ormonale è la durata di uso della terapia. Da una recente rianalisi dei dati disponibili sembra che l'uso più prolungato della terapia risulti protettivo rispetto all'uso a breve termine; ma anche in questo caso i confronti non raggiungono la significatività statistica (47).

Un elemento importante di discussione che ha fatto riflettere sulla generalizzabilità della applicazione dei risultati dello studio WHI a donne sane in età menopausale è la presenza nello studio di donne con coesistenti fattori di rischio per la malattia cardiovascolare in aggiunta al fattore "età media avanzata" (il 63% delle donne del WHI ha un'età compresa tra 60 e 79 anni): 36% di donne ipertese, 49% di donne fumatrici, 34% di obese, 12.5% di ipercolesterolemiche, 5.5% di pazienti positive per evento cardiovascolare, 4% diabetiche (33). La presenza di fattori di rischio rinforzerebbe l'ipotesi dell'effetto non favorevole della terapia ormonale in condizioni di danno endoteliale già presente, e sosterebbe la necessità di una accurata valutazione del profilo di rischio cardiovascolare pre-terapia.

Le Società della Menopausa americana (*North American Menopause Society*: NAMS) ed europea (*European Menopause and Andropause Society*: EMAS) hanno espresso pareri in gran parte sovrapponibili in merito al ruolo della terapia ormonale sul rischio cardiovascolare (35,37).

In mancanza di nuovi risultati conclusivi le indicazioni si basano comunque sulle rianalisi dello studio WHI sottolineando l'effetto favorevole dell'uso dei soli Estrogeni (E) in epoca precoce della menopausa, e del non aumento di rischio per le utilizzatrici in epoca

precoce di terapia ormonale con EP (P: Progestinico); al contrario l'uso di terapia ormonale in donne in età più avanzata comporta un aumento di rischio per malattia cardiovascolare.

Non sono chiari i benefici della lunga durata di utilizzazione rispetto ai rischi: rispetto al rischio cardiovascolare sembra emergere un effetto favorevole da bilanciare però con l'aumento del rischio per tumore mammario (35-37).

La raccomandazione conclusiva è quella comunque di consigliare la terapia con l'obiettivo principale di risolvere i sintomi, ridurre la frequenza di fratture osteoporotiche nelle donne giovani a rischio, di migliorare la qualità di vita; la decisione si basa su un accurato bilancio dei vantaggi rispetto agli eventuali rischi (trombosi venosa, malattia cardiovascolare, ictus, tumore della mammella). Si ribadisce però chiaramente il profilo più favorevole della somministrazione dei soli estrogeni rispetto alla associazione estrogeni e progestinici sia per le evidenze di protezione nei confronti della malattia cardiovascolare nelle donne giovani, sia per il "non incremento" di rischio del tumore della mammella (35-37). Altro elemento importante è la raccomandazione a trattare le donne affette da menopausa prematura perché più sintomatiche, ed esposte al rischio di osteoporosi e presumibilmente al rischio cardiovascolare. Viene considerato l'aspetto favorevole del trattamento transdermico rispetto a quello orale in merito al minore impatto sul rischio di trombosi venosa (35-37).

La Società Europea della Menopausa dedica uno spazio particolare alle indicazioni per donne in menopausa nell'ambito della malattia coronarica (37): si conferma la non indicazione all'uso della terapia ormonale per la prevenzione primaria e secondaria della malattia cardiovascolare, ma si considera la possibilità di trattare le pazienti molto sintomatiche dopo accurata valutazione del rischio di ricorrenza di evento cardiovascolare, del rischio di trombosi venosa e di tumore della mammella, scegliendo le dosi più basse, la via transdermica ed i progestinici più adatti (a minore impatto metabolico), per il periodo più breve necessario (37). La *International Menopause Society* (IMS) (36) conferma la probabilità che la terapia ormonale somministrata precocemente nella donna giovane abbia effetto protettivo nei confronti del rischio cardiovascolare mentre ne sconsiglia l'uso nella donna sana di età superiore ai 60 anni per il rapporto sfavorevole rischi/benefici, e nella donna di età più avanzata affetta da malattia coronarica.

Restano ancora aperti molti quesiti ai quali rispondere con *trials* mirati: differente effetto della sommini-

strazione transdermica, effetti delle basse dosi, effetti di associazioni con tipi di progestinici diversi dal medrossiprogesterone acetato usato negli studi ad oggi pubblicati.

Inoltre recentemente si è aperto un dibattito sul ruolo della presenza degli *Hot Flushes* (HF) come *markers* del rischio cardiovascolare: alcuni risultati dimostrano che le donne con HF hanno maggiori fattori di rischio per la malattia cardiovascolare (48,49). Tali evidenze, pur ancora inspiegabili dal punto di vista etiopatogenetico, aprono scenari specifici su nuovi fattori che possono meglio delineare il rischio cardiovascolare nella donna.

Conclusioni

Alcuni eventi fisiologici della vita riproduttiva della donna, quali il menarca, la gravidanza e la menopausa, rappresentano stati di vulnerabilità per il rischio cardiovascolare.

In tale ambito il ginecologo ha un ampio spazio per la prevenzione: infatti identifica la donna a rischio includendo le conoscenze specifiche sulle patologie della gravidanza ad esso correlate; in secondo luogo è responsabile di un intervento di prevenzione raccomandando alla donna l'aderenza ad uno stile di vita mirato alla riduzione del rischio; infine ha un ruolo specifico nell'indicazione e nella scelta dell'approccio terapeutico farmacologico.

Considerando le conoscenze attuali sui rapporti tra menopausa, terapia ormonale e rischio cardiovascolare, la terapia ormonale non può essere negata alla donna, senza fattori di rischio specifici, sintomatica, nelle fasi iniziali della menopausa, perché è probabile che la terapia ormonale iniziata precocemente abbia un impatto favorevole sul rischio cardiovascolare; tuttavia il *counselling* opportuno deve includere una valutazione individuale del profilo rischi/benefici nell'immediato ed una proiezione futura che richiede rivalutazioni ed aggiornamenti nei *follow-up* successivi.

La donna con presenza di fattori di rischio per la malattia cardiovascolare ha controindicazioni generiche alla terapia ormonale; tuttavia nel caso di donna giovane sintomatica il trattamento con la opportuna terapia (basse dosi, via di somministrazione transdermica, breve durata) può essere discusso in ambito di un *setting* multidisciplinare ed una accurata valutazione rischi/benefici che consideri anche l'impatto della presenza dei sintomi neurovegetativi sull'equilibrio cardiovascolare.

Bibliografia

1. Cardiovascular Illness information provided by Italian Ministry of Health from 2011-2013.
2. Geneau R, Stuckler D, Stachenko S, et al. Raising the priority of preventing chronic disease: a political process. *Lancet* 2010;376(9753):1689-98.
3. Barton P, Andronis L, Briggs A, McPherson K, Capewell S. Effectiveness and cost effectiveness of cardiovascular disease prevention in whole populations: modelling study. *BMJ* 2011 Jul 28;343:d4044 doi:10.1136/bmj.d4044.
4. Palmieri L, Dima F, Bolognesi L, et al. Con il gruppo di Ricerca del Registro Nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari, Registro per gli eventi coronarici e cerebrovascolari. Manuale delle operazioni. Rapporto ISTISAN 2003;03/35:1-151.
5. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008 Jan 29;117(4):e25-146.
6. Stefanutti C, Vivenzio A, Di Giacomo S, Mazzarella B, Ferraro PM, Abbolito S. Treatment of symptomatic hyper Lp(a) lipidemia with LDL-apheresis vs usual care. *Transfusion and Apheresis Science* 2010;42(1):21-26.
7. Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivenzio A, Labbadia G, Mazza F, D'Alessandri G, Russi G, De Silvestro G, Marson P. Therapeutic plasma exchange in patients with severe hypertriglyceridemia: a multicenter study. *Artificial Organs* 2009;33(12):1096-1102.
8. Chandra NC, Ziegelstein RC, Rogers WJ, et al. Observations of the treatment of women in the United States with myocardial infarction: A report from the National Registry of Myocardial Infarction-I. *Arch Intern Med* 1998;158:981-8.
9. Nohria A, Vaccarino V, Krumholz HM. Gender differences in coronary artery disease in women: Gender differences in mortality after myocardial infarction: Why women fare worse than men. *Cardiol Clin* 1998;16:45-57.
10. Scott LB, Allen JK. Providers perceptions of factors affecting women's referral to outpatient cardiac rehabilitation programs: an exploratory study. *J Cardiopulm Rehabil* 2004;24:387-391.
11. O'Meara JG, Kardia SL, Armon JJ, Brown CA, Boerwinkle E, Turner ST. Ethnic and sex differences in the prevalence, treatment, and control of dyslipidemia among hypertensive adults in the GENOA study. *Arch Intern Med* 2004;164(12):1313-8.
12. Hendrix KH, Riehle JE, Egan BM. Ethnic, gender, and age-related differences in treatment and control of dyslipidemia in hypertensive patients. *Ethn Dis* 2005;15(1):11-6.
13. Hernandez AF, Fonarow GC, Liang L, et al. Sex and racial differences in the use of implantable cardioverter-defibrillators among patients hospitalized with heart failure. *JAMA* 2007;298(13):1525-1532.
14. Cho L, Hoogwerf B, Huang J, Brennan DM, Hazen SL. Gender differences in utilization of effective cardiovascular secondary prevention: a Cleveland Clinic Prevention Database study. *J Women Health* 2008;17:515-21.
15. Zucker I, Beery AK. Males still dominate animal studies. *Nature* 2010;465(7299):690.
16. Kim AM, Tingem CM, Woodruff TK. Sex bias and treatment must end. *Nature* 2010; 465:688-9.
17. Ghiciuk CM, Dima-Cozma CL, Pasquali V, Renzi P, Lupusoru CE, Patacchioli FR. Awakening responses and diurnal fluctuations of salivary cortisol, DHEA-S and Alpha-amylase in healthy male subjects. *Neuroendocrinol Lett* 2011;32(4):475-80.
18. Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *NEJM* 2012;366(4):321-9.
19. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-Based Guidelines for the prevention of Cardiovascular Disease in Women- 2011 Update: A Guideline From the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1243-62.
20. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's Strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010;121:586-613.
21. Brunelli R, Masselli G, Parasassi T, De Spirito M, Papi M, Perrone G, Pittaluga E, Gualdi G, Polletini E, Pittalis A, Anceschi MM. Intervillous circulation in intra-uterine growth restriction. Correlation to fetal well being. *Placenta* 2010;31(12):1051-6.
22. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335:974.
23. DiMatteo MR. Variation in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004;42:200-209.
24. Barnhart J, Lewis V, Houghton JL, Charney P. Physician knowledge levels and barriers to coronary risk prevention in women: survey results from the Women and Heart Disease Physician Education Initiative. *Women Health Issue* 2007;17:93-100.
25. Klingel R, Gohlen B, Schwarting A, Himmelsbach F, Straube R. Differential indication of lipoprotein apheresis during pregnancy. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2003;7:359-364.
26. Stefanutti C, Vivenzio A, Di Giacomo S, Ferraro PM. Cytokine profile in serum of homozygous familial hypercholesterolemia is changed by LDL-apheresis. *Cytokine* 2011;55:245-250.
27. Szezepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – Evidence-based approach from the Clinical Application Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apheresis* 2007;22:106-175.
28. Thompson GR, HEART-UK LDL apheresis working group. *Atherosclerosis* 2008;198:247-55.
29. Stefanutti C. The 2009 2nd Italian Consensus Conference on LDL-apheresis. *Nutr Metab Cardio Dis* 2010;20:761-2.
30. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WA, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow up from the Nurses Health Study. *N Engl J Med* 1991;325:756-62.
31. Ettinger B, Friedman GD, Bush T, Quesenberry CPJ. Reduced mortality associated with long-term postmenopausal estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1996;87:6-12.
32. 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;280:605-613.
33. The Writing Group for the Women's Health Initiative. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
34. Task Force for the management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Ather-

- osclerosis Society (EAS). ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
35. Position statement. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2012;19:257-271.
 36. Sturdee DW, Pines A, on behalf of the International Menopause Society Writing Group. Update IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011;14:302-20.
 37. EMAS position statement: Managing the menopause in the context of coronary heart disease. Schenck-Gustafsson K, Brincat M, Tamer Erel C, et al. *Maturitas* 2011;68:94-7.
 38. Brunelli R, Balogh G, Costa G, et al. Estradiol binding prevents ApoB-100 misfolding in electronegative LDL(-). *Biochemistry* 2010;49:7297-302.
 39. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science* 2005;308:1583-7.
 40. Perrone G, Capri O, Galoppi P, Brunelli R, Bevilacqua E, Ceci F, Ciarla MV, Strom R. Effects of either tibolone or continuous combined transdermal estradiol with medroxyprogesterone acetate on coagulatory factors and lipoprotein(a) in menopause. *Gynecol Obstet Invest* 2009;68:33-9.
 41. Patacchioli FR, Simeoni S, Monnazzi P, Pace M, Capri O, Perrone G. Menopause, mild psychological stress and salivary cortisol: influence of long-term hormone replacement therapy (HRT). *Maturitas* 2006;55:150-5.
 42. De Spirito M, Brunelli R, Mei G, Bertani FR, Ciasca G, Greco G, Papi M, Arcovito G, Ursini F, Parasassi T. Low density lipoprotein aged in plasma forms cluster resembling subendothelial droplets: aggregation via surface sites. *Biophys J* 2006;90(11):4239-47.
 43. Williams JK, Anthony MS, Honore EK, et al. Regression of atherosclerosis in female monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:827-836.
 44. Lisabeth L, Bushnell C. Stroke risk in women: the role of menopause and hormone therapy. *Lancet Neurol* 2012;11:82-91.
 45. Rossouw J, Prentice R, Manson J, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-77.
 46. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med* 2009; 122:42-52.
 47. Toh S, Hernandez-Diaz S, Logan R, Rossouw JE, Hernan MA. Coronary heart disease in postmenopausal recipients of estrogen plus progestin therapy: does the increase risk ever disappear? A randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:211-7.
 48. Cagnacci A, Cannoletta M, Palma F, Zanin R, Xholli A, Volpe A. Menopausal symptoms and risk factors for cardiovascular disease in postmenopause. *Climacteric* 2012;15: 157-62.
 49. Szmuiłowicz ED, Manson JE, Rossouw JE, et al. Vasomotor symptoms and cardiovascular events in postmenopausal women. *Menopause* 2011;18:603-10.
 50. Parasassi T, Brunelli R, Bracci-Laudiero L, et al. Differentiation of normal and cancer cells induced by sulfhydryl reduction: biochemical and molecular mechanisms. *Cell Death Differ* 2005;12(10):1285-96.