

Età della menopausa e infarto. I risultati di uno studio italiano

Intervista a **Stefano Savonitto**
Dipartimento Cardiovascolare,
Ospedale Manzoni, Lecco, Italia

Il Suo gruppo ha realizzato uno studio sulla malattia coronarica nelle donne con infarto miocardico dopo la menopausa. Ci vuole illustrare i risultati emersi da questa ricerca e la loro valenza?

Il "LADIES ACS" study¹ ("studio nelle donne con infarto miocardico"), pubblicato sull'*American Journal of Medicine*, è frutto della collaborazione di nove Ospedali italiani e del Centro per la Lotta contro l'Infarto di Roma. Lo studio, reso possibile anche grazie al sostegno economico di Novartis, si proponeva di valutare se l'età a cui una donna va in menopausa ha un impatto sull'estensione della malattia coronarica negli anni successivi alla menopausa. In effetti, contrariamente a quanto molte donne pensano, la prima causa di morte nelle donne in età post-menopausale non sono i tumori, bensì le malattie cardiovascolari. Alcuni dati epidemiologici suggeriscono che una menopausa precoce (prima dei 50 anni) possa essere associata a un maggiore e più precoce rischio d'infarto, rispetto a donne con menopausa più tardiva (dopo i 55 anni). Tuttavia, nessuno era mai andato a verificare se questo rischio potesse essere associato a una malattia coronarica più grave. Per chiarire questo aspetto, abbiamo valutato le coronarografie di 675 pazienti consecutivi ricoverati a causa di un infarto miocardico, ordinandole prospetticamente in quattro classi di età, da oltre 55 anni in poi. Per ogni classe di età, abbiamo valutato 133 donne e 67 uomini (rapporto 2:1), considerando gli uomini come gruppo di controllo per il fattore età. Nelle donne, abbiamo raccolto tramite uno specifico questionario i dati relativi alla storia fertile (menarca, numero di figli, eventuali aborti, terapie ormonali e interventi ginecologici) e alla menopausa (età alla menopausa, presenza di vampate, terapia ormonale sostitutiva). Le coronarografie eseguite negli



Ospedali partecipanti sono state inviate per analisi centralizzata presso lo European Imaging Laboratory di Roma che ha quantificato l'estensione e la gravità della malattia coronarica secondo il punteggio di Gensini: in pratica, più elevato è tale punteggio, maggiore è l'estensione della malattia. I nostri dati hanno chiaramente dimostrato che, per ognuna delle classi di età considerate (fino a oltre gli 85 anni), le donne hanno una malattia coronarica meno grave rispetto agli uomini. L'estensione della malattia coronarica aumenta progressivamente con l'età in entrambi i sessi, mentre l'età di menopausa non mostra alcuna relazione con l'estensione della coronaropatia. In pratica, una menopausa relativamente tardiva non esplica, di per sé, un effetto protettivo nei confronti della malattia coronarica. Questi dati sono concordi con quelli di recenti studi eseguiti negli Stati Uniti con metodi meno attendibili, quali la misurazione con tomografia computerizzata della quantità di calcio nelle coronarie.

Le implicazioni di questo studio sono in parte speculative, in quanto la

relazione tra estensione dell'aterosclerosi coronarica e rischio d'infarto è meno stretta di quanto molti pensino: ossia, una persona può avere l'infarto avendo le coronarie scarsamente ammalate (soprattutto le donne) e, viceversa, ci sono pazienti con coronarie molto aterosclerotiche che non hanno mai avuto l'infarto. D'altra parte, questi dati forniscono una parziale spiegazione del perché, finora, il mantenimento con farmaci dei livelli di estrogeni anche in età menopausale non ha fornito risultati preventivi nei confronti dell'infarto. Questo senza entrare nella discussione sui limiti degli studi fin qui condotti sulla terapia ormonale sostitutiva. È invece chiaramente provato che l'abbattimento dei classici fattori di rischio coronarico, quali ipertensione, diabete, ipercolesterolemia, fumo e sedentarietà, hanno un grande effetto protettivo.

L'OMS ha sottolineato la necessità di sviluppare la medicina di genere così da ottimizzare le terapie e la prevenzione rispetto al target femminile nel quale farmaci e patologie si comportano in modo differente

rispetto al target maschile. Quali sono, come cardiologo, le strade da intraprendere per sviluppare la ricerca di genere?

Per motivi in parte precauzionali legati alla delicatezza della ricerca clinica, le donne in età fertile sono più difficilmente arruolate nelle sperimentazioni cliniche. Nelle età successive, l'incidenza di malattie cardiovascolari è comunque maggiore negli uomini fino all'ottava decade. D'altra parte, quando le donne diventano prevalenti (ossia dagli 80 anni in su), la sperimentazione clinica diventa più difficile per la presenza di copatologie e per la maggiore difficoltà di follow-up. Per questi motivi, le donne sono globalmente meno studiate.

I dati dell'OMS sulle cause di morte in Europa dimostrano attualmente che sono più le donne che gli uomini a morire di cause cardiovascolari (2.220.000 donne muoiono ogni anno per malattie cardiovascolari in Europa, contro 1.863.000 uomini), ma la mortalità precoce (prima dei 65 e anche prima dei 75 anni) è di gran lunga superiore negli uomini. Lo studio delle malattie cardiovascolari nella donna è quindi, in parte, connesso allo studio in età avanzata.

D'altra parte, molte delle terapie di cui le donne necessitano a ogni età sono malamente studiate ad hoc. Le dosi dei farmaci in età adulta non sono corrette per il peso (minore nelle donne) e per il volume di distribuzione (minore nelle donne). Questo ha impatto per molti degli effetti collaterali dei farmaci, quali l'ipotensione e il rischio di sanguinamento. Le coronarie delle donne sono più piccole di quelle degli uomini e meno adatte a ricevere, ad esempio, gli stent che usiamo per tenere i vasi aperti dopo l'angioplastica. Nel corso dell'ultimo

anno, sia la European Society of Cardiology sia l'American Heart Association hanno pubblicato documenti che denunciano la mancanza di dati specifici nelle donne, ma gli studi ad hoc, come il nostro, sono ancora rarissimi. In parte anche perché è difficile trovare finanziamenti per questo genere di studi. Il nostro gruppo collaborativo per lo studio dell'infarto nel paziente anziano (Elderly ACS Collaboration) è uno dei pochissimi, per non dire l'unico al momento, esempi attivi. Anche nel nostro caso però, l'interesse "di genere" è venuto di riflesso, per il fatto che, concentrandoci sulla popolazione oltre i 75 anni di età, esattamente la metà dei nostri pazienti sono donne. In uno studio pubblicato nel 2015 sul *Journal of the American College of Cardiology* avevamo dimostrato che un approccio aggressivo (mirato alla rivascolarizzazione precoce) nelle donne con infarto di età oltre i 75 anni era altrettanto efficace che negli uomini.

Le donne "più giovani", pur non essendo del tutto immuni dalla malattia aterosclerotica (specialmente se fumatrici, diabetiche e dislipidemiche), hanno spesso una prognosi peggiore rispetto agli uomini di pari età, forse proprio perché vengono trattate meno aggressivamente e con strumenti meno adatti. Da un lato, bisogna quindi concentrarsi sulle donne anziane perché epidemiologicamente prevalenti. Dall'altro, bisogna sviluppare strumenti diagnostici e terapeutici più mirati sulla donna in età relativamente più giovane. I dati italiani raccolti attraverso i Registri periodici della Associazione Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) testimoniano che negli ultimi 15 anni abbiamo decisamente aumentato l'aggressività di trattamento dell'infarto sia nell'uomo

che nella donna di ogni età, con una eccellente riduzione della mortalità. Tuttavia, in ogni età, la mortalità delle donne infartuate rimane maggiore rispetto agli uomini. C'è dunque molto spazio di miglioramento proprio attraverso una maggiore attenzione verso il genere femminile.

A questo proposito, è auspicabile una maggiore sinergia tra ricercatori, industria, clinici, società scientifiche e organismi regolatori mirata a catalizzare studi ad hoc. Nelle riviste scientifiche viene spesso richiesto di presentare i dati suddivisi per sesso e classi di età, ma questo costituisce semplicemente una valutazione retrospettiva di dati non mirati a valutare specificamente la patologia e la cura nelle donne. Studi prospettici come il LADIES ACS sono rarissimi.

Intervista a cura di
Mariapaola Salmi

Fonti

1. Savonitto S, Colombo D, Franco N, et al. Age at menopause and extent of coronary artery disease among post-menopausal women with acute coronary syndromes: a prospective age and sex-matched study. The LADIES ACS study. *Am J Med.* 2016; 129(11):1205-12.

Vedi anche: Romano IJ, Lenatti L, Franco N, Misuraca L, Morici N, Leuzzi C, Corrada E, Colombo D, Savonitto S. Menopause, atherosclerosis and cardiovascular risk: a puzzle with too few pieces. *Ital J Gender-Specific Med* 2016; 2(3): 110-116.