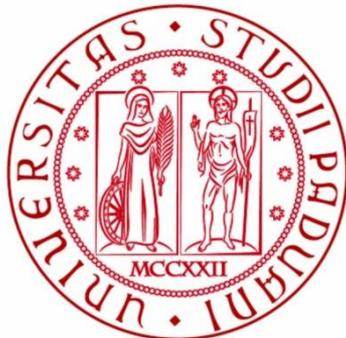


Milano, 19 Settembre 2018



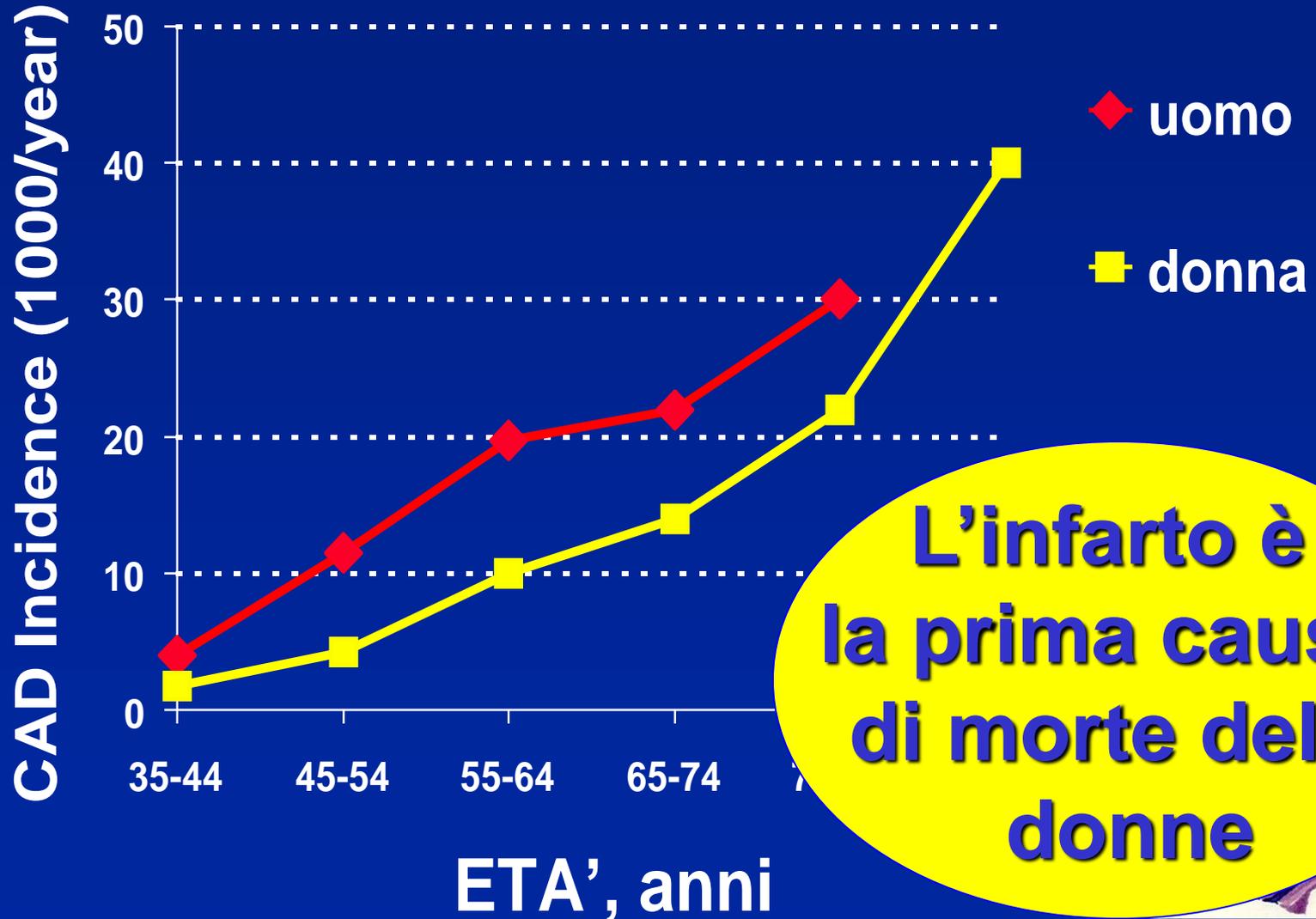
Aterosclerosi e Rischio Cardiovascolare: differenze di Genere

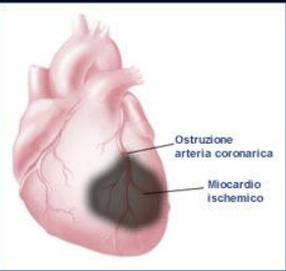
 Centro Studi
Nazionale su Salute
e Medicina di Genere



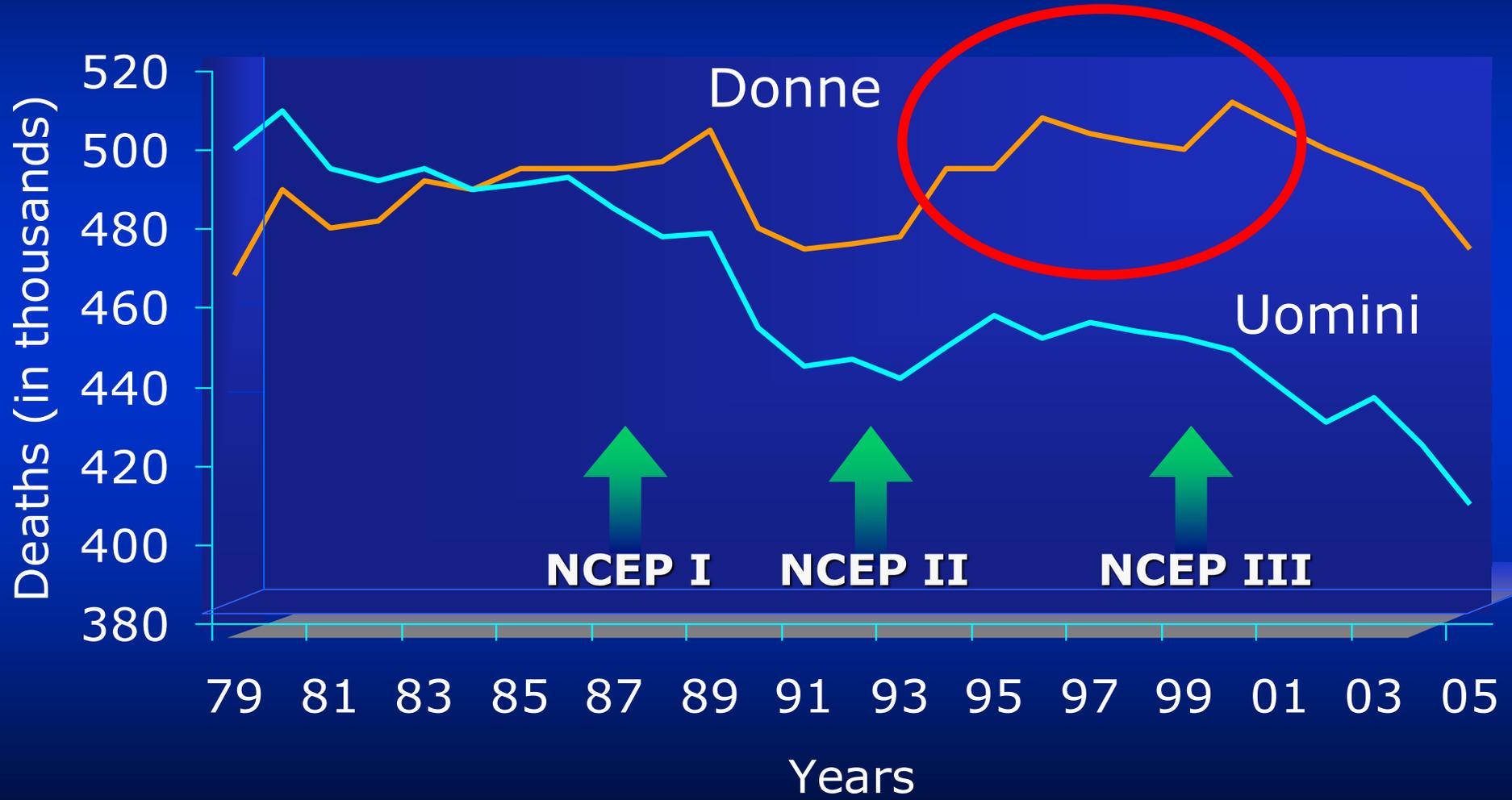
Prof. Giovannella Baggio
- **Presidente** del Centro Studi Nazionale
su Salute e Medicina di Genere
- Member of the **Scientific Board** of the
International Gender Medicine Society
- **Professore Ordinario** (fuori ruolo)
Università di Padova

Incidenza di Malattia delle Coronarie nella Donna e nell'Uomo





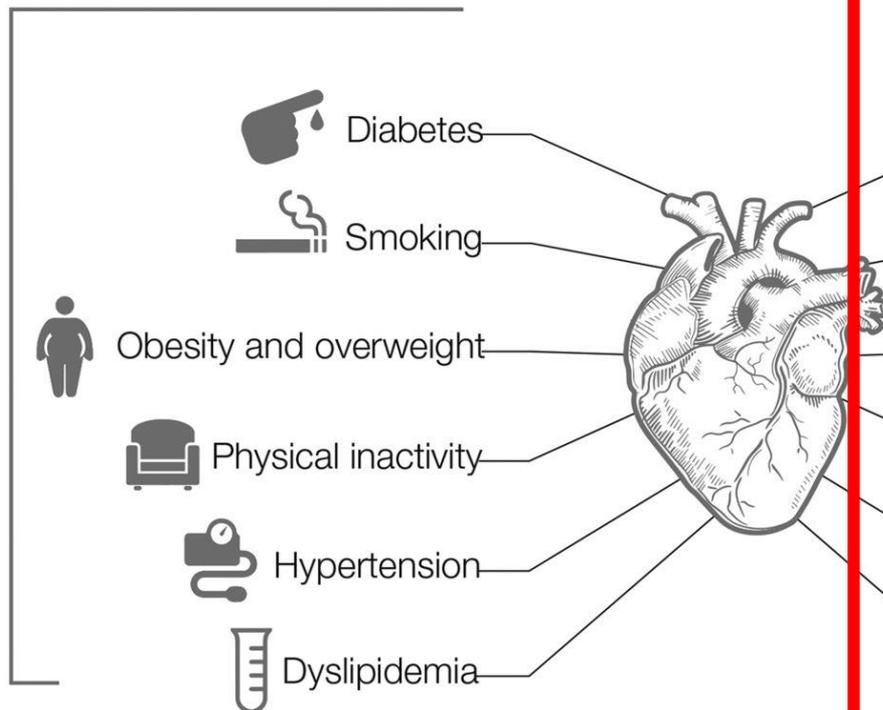
MORTALITÀ PER MALATTIE CARDIOVASCOLARI USA 1979-2005



Aterosclerosi e Rischio nella DONNA

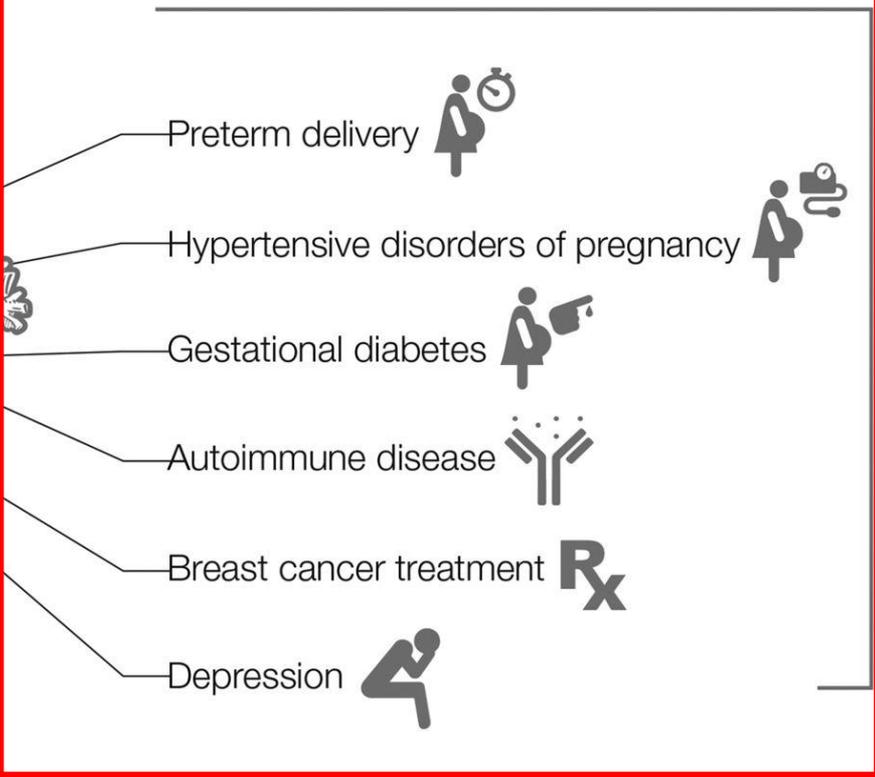
FATTORI DI RISCHIO TRADIZIONALI

Traditional ASCVD Risk Factors



FATTORI DI RISCHIO EMERGENTI

Emerging, Nontraditional ASCVD Risk Factors





PARTO PRETERMINE (PTD)

prima di 37 settimane
(frequenza 5-12,7%)

**Fattore di Rischio
Indipendente**



**IL RISCHIO CV AUMENTA
ULTERIORMENTE
CON PARTO < 34 SETTIMANA**

IPERTENSIONE DURANTE LA GRAVIDANZA

Ipertensione gestazionale: Ipertensione di nuova insorgenza (>140/90 mmHg) dopo 20 settimane in donne normotese

Ipertensione cronica: Ipertensione (>140/90 mmHg) prima di 20 settimane in donne normotese

Pre-eclampsia: ipertensione di nuova insorgenza, proteinuria, and/or disfunzione di altri organi.



FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE PER TUTTA LA VITA

Metanalisi su 198.252 donne con pre-eclampsia

- **3,7 RR** sviluppo di Ipertensione dopo 14 anni
- **2,16 RR** Cardiopatia ischemica dopo 12 anni
- **1,81 RR** STROKE dopo 10 anni
- **1,79 RR** TE venoso dopo 5 anni

DIABETE GESTAZIONALE (GDM)

RISCHIO di sviluppare Diabete dopo la gravidanza **7 volte** se GDM

Diabete → FR MCV **MAGGIORE** per la DONNA

GDM

MAGGIORE Fattore di Rischio :

- **STROKE 2 RR**
- **I.M.A. 4 RR**



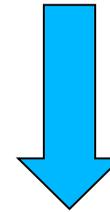
indipendentemente dal sviluppo successivo di DM T2

PERSISTENTE SOVRAPPESO DOPO LA GRAVIDANZA

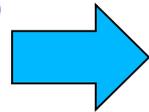


POSSIBILI CAUSE:

- STILE DI VITA (SEDENTARIETA', DIETA)
- ALTERAZIONE DEL SONNO
- NON ALLATTARE



**PESO DOPO UN ANNO
DAL PARTO**



**FORTE PREDITTORE DI
OBESITA' DOPO 15 ANNI**

Artrite Reumatoide (AR) e Lupus Eritematoso sistemico LES

RAPPORTO F:M

- 2:1 AR
- 9:1 LES



AR aumenta: - 2-3 volte rischio di I.M.A.
- 50% stroke

LES aumenta: 10-50 volte rischio per I.M.A.

RADIOTERAPIA E CHEMIOTERAPIA PER CANCRO DEL SENO

Rischio di I.H.D. aumenta del 7.4% per gray
di **radiazione** media applicata

MA possono svilupparsi anche:

- difetti valvolari
- cardiomiopatie

CARDIOTOSSICITA' DA **CHEMIOTERAPICI**

TIPO 1: *anthracycline-like agents*

TIPO 2: *trastuzumab like agents*



NECESSITA' DI PROGRAMMI
DI CONTROLLO A LUNGO TERMINE
DAI 5 AI 10 ANNI
Necessari anche stress test

Mastectomia e salpingo- ovariectomia in portatrici di BRCA



MENOPAUSA PREMATURA

**MALATTIE
CARDIOVASCOLARI**

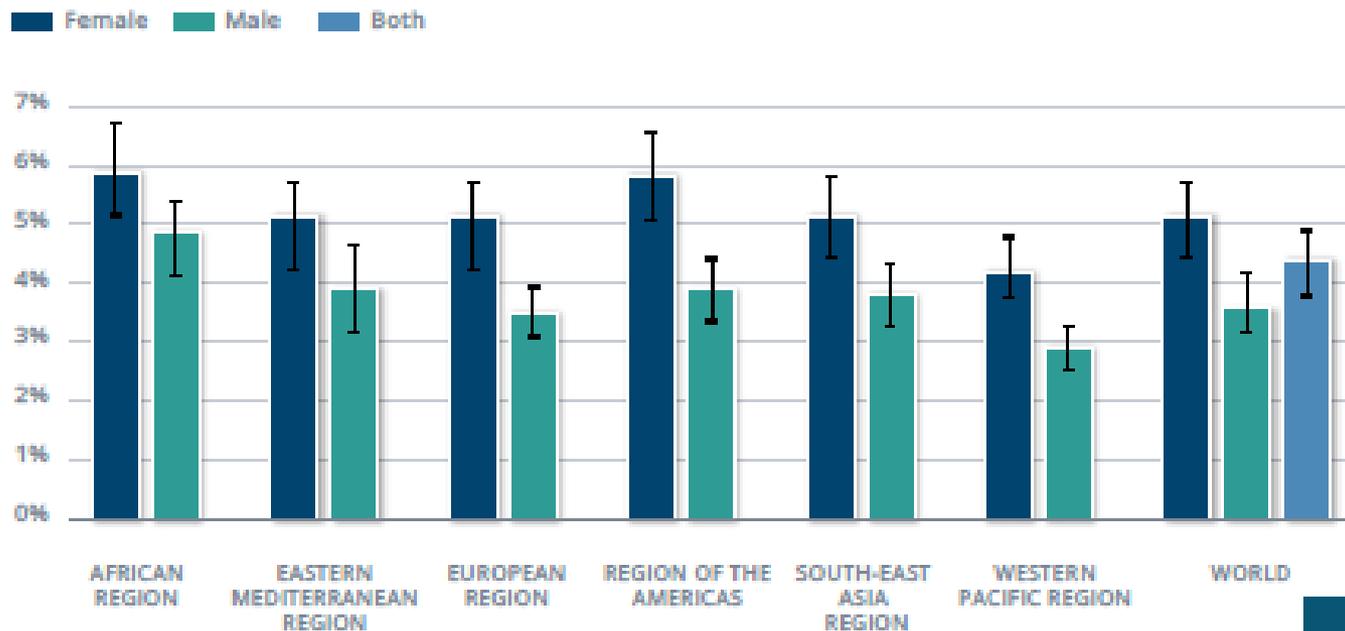
**DECADIMENTO
COGNITIVO**

OSTEOPOROSI

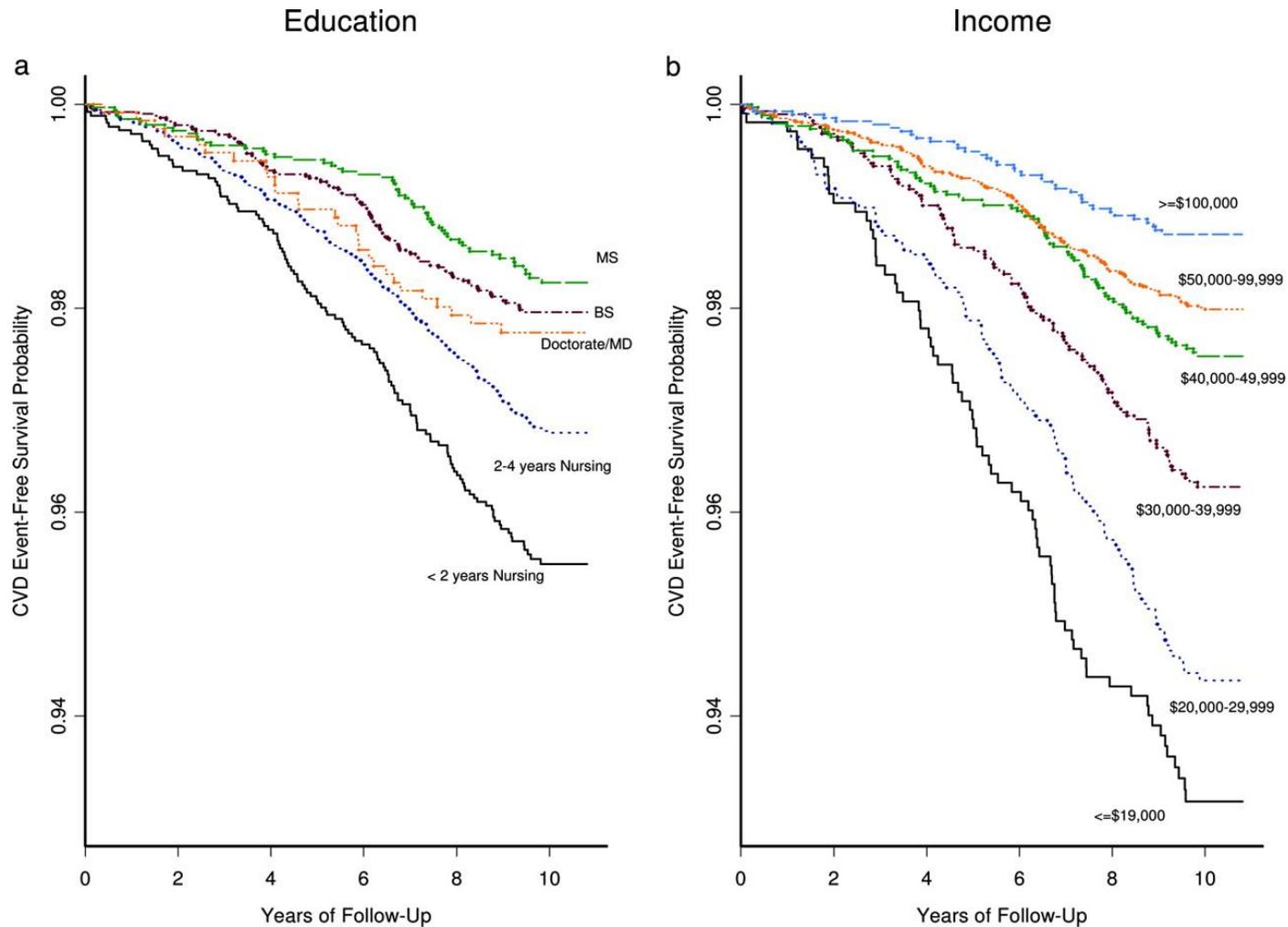
Depressione

DEPRESSIONE FATTORE DI RISCHIO PER **M.C.V.**
MA
M.C.V. FATTORE DI RISCHIO PER **DEPRESSIONE**

Prevalence of depressive disorders (% of population), by WHO Region



Sopravvivenza libera da eventi in base a livello di educazione e salario nella donna



Albert, M. A. et al. *Circulation* 2006;114:2619-2626

Circulation

Copyright ©2006 American Heart Association

American Heart
Association® 
Learn and LiveSM

FATTORI PSICOSOCIALI FORTEMENTE COLLEGATI a I.M.A. nella DONNA

INTERHART (Lancet 2004) **and VIRGO** (Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2010)

Stress di lavoro

Conflitti familiari

Violenza

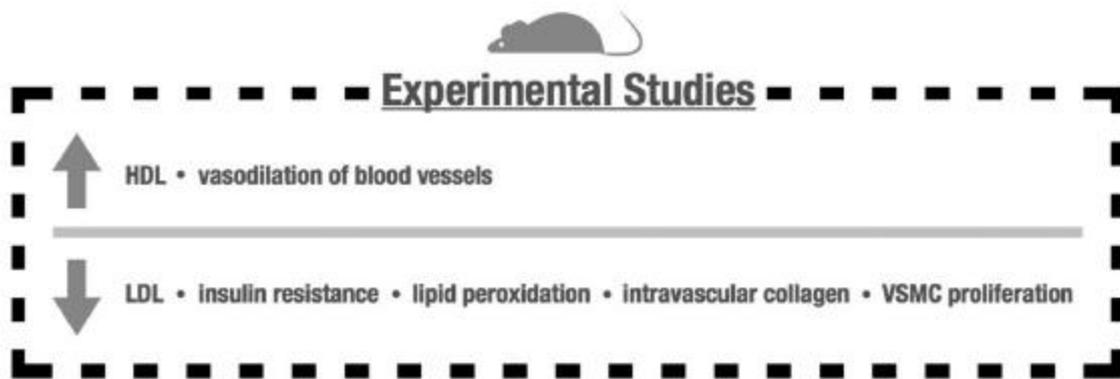
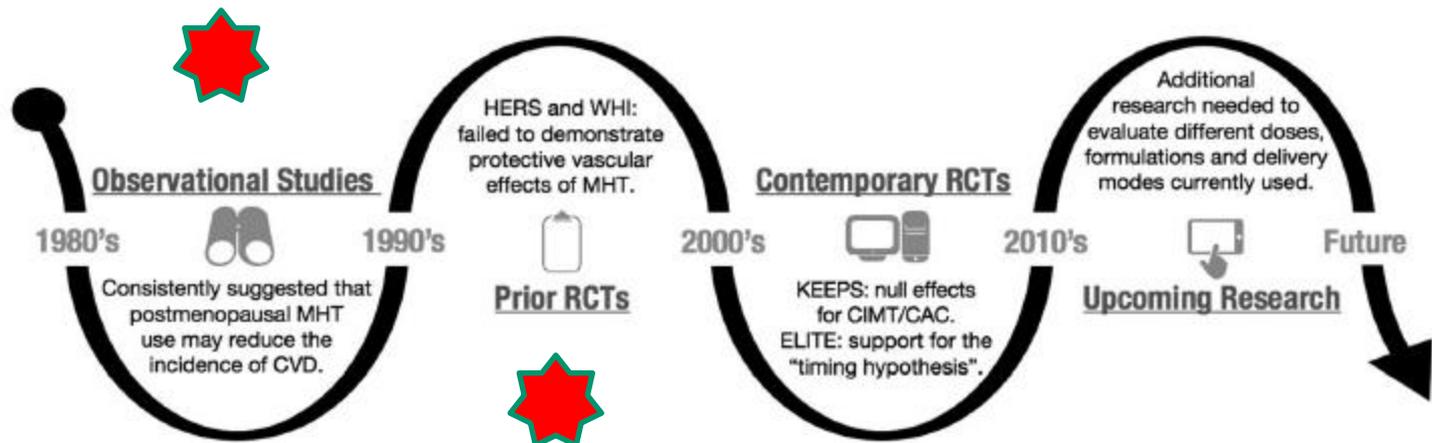
Lutti

Stato di salute fisico e mentale alterato

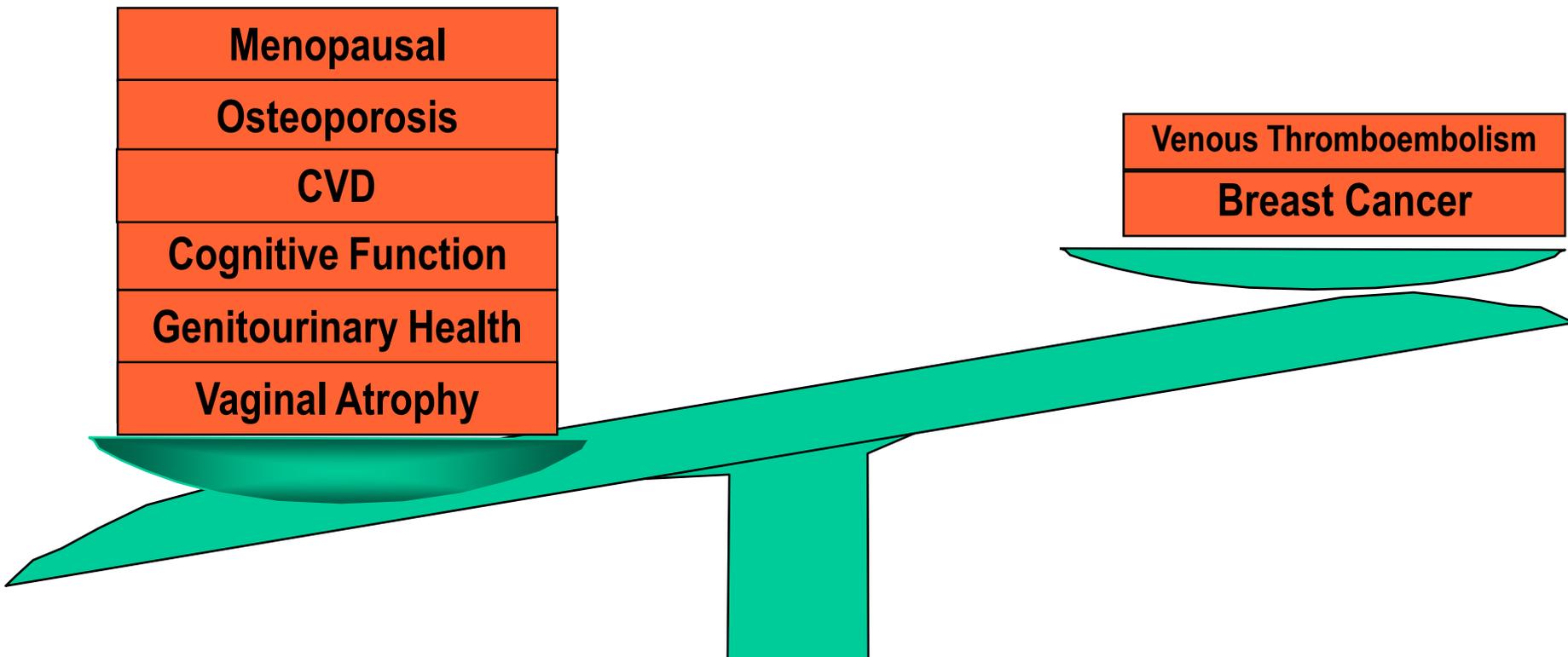
Abusi fisici e sessuali da bambine

Alcolismo

MENOPAUSA E TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA



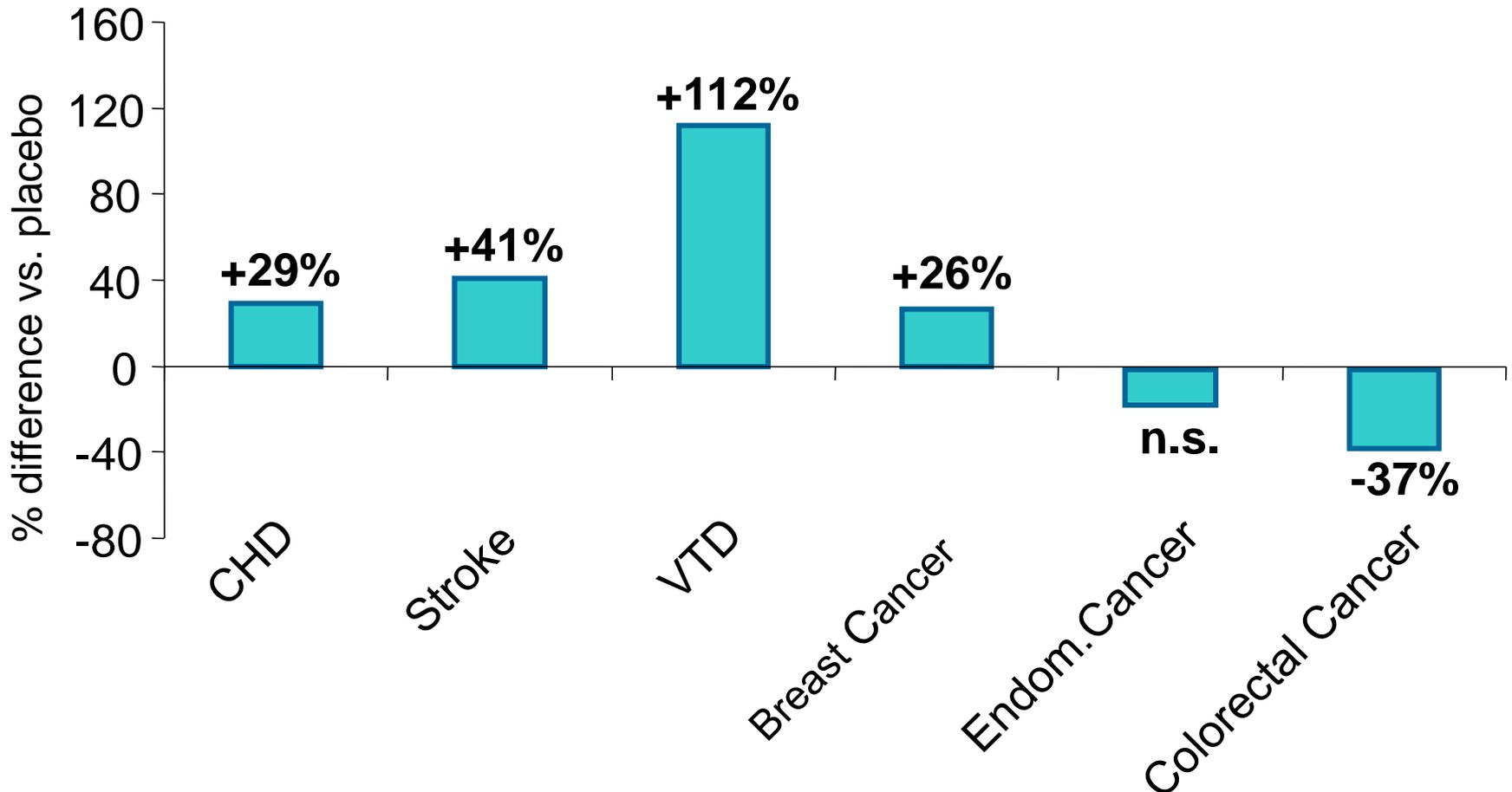
Balance of Benefits and Risks with HRT – *Circa 1990*



**Based largely on data from
observational studies**

Clinical Outcomes of the WHI trial (Estr.+Progestin)

167000 women with 5.2 yrs follow-up



Balance of Benefits and Risks with HRT – Circa 2002 (Post-WHI)

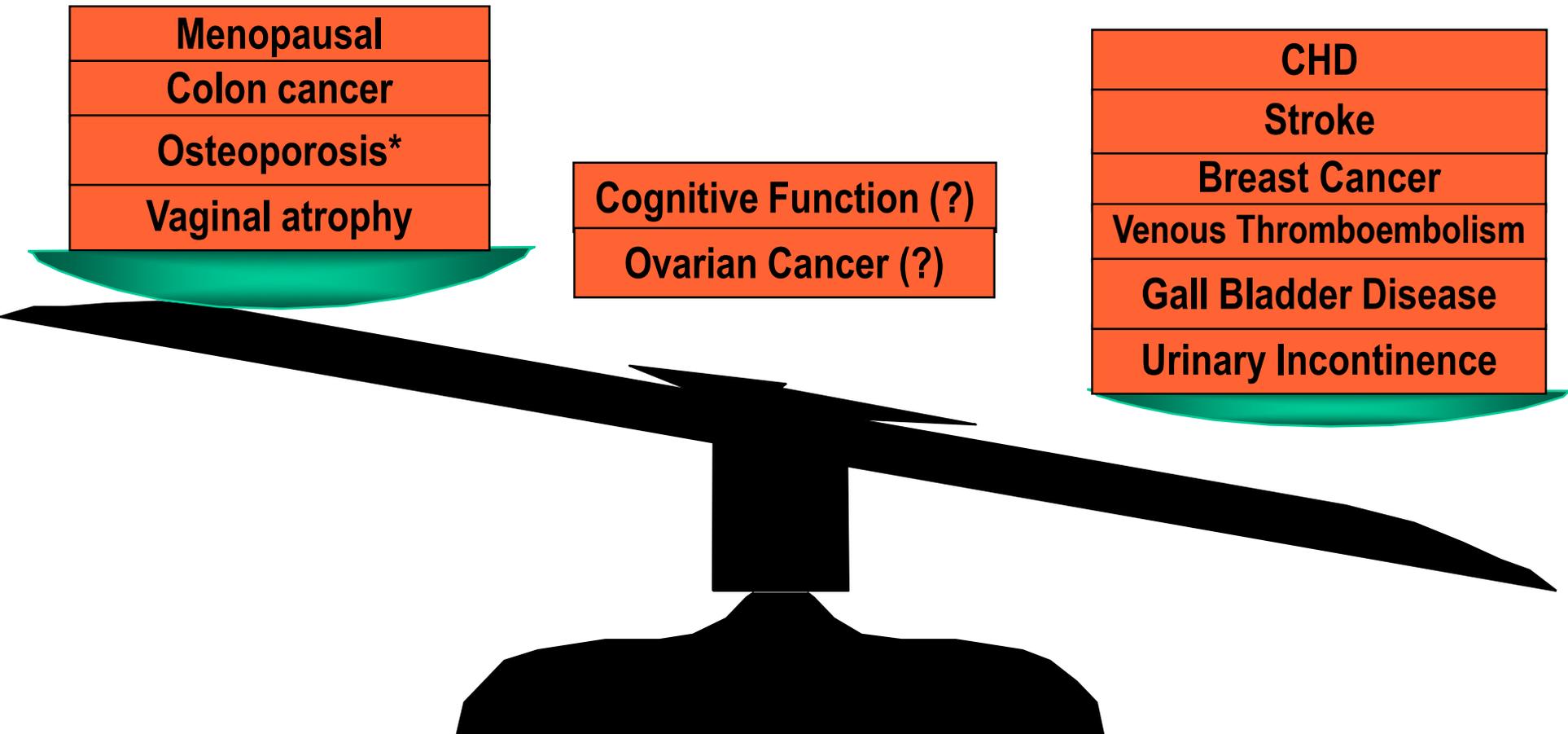
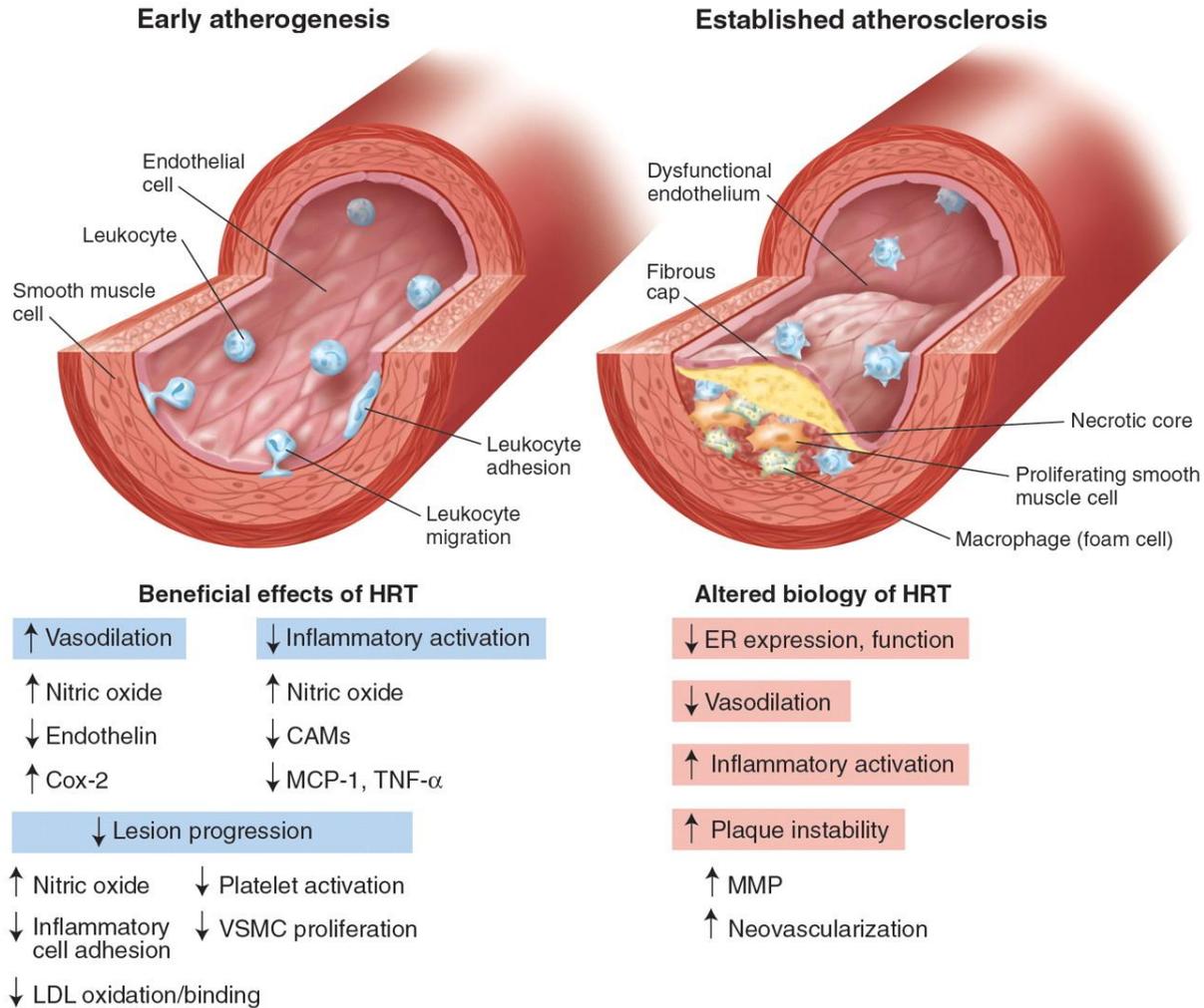
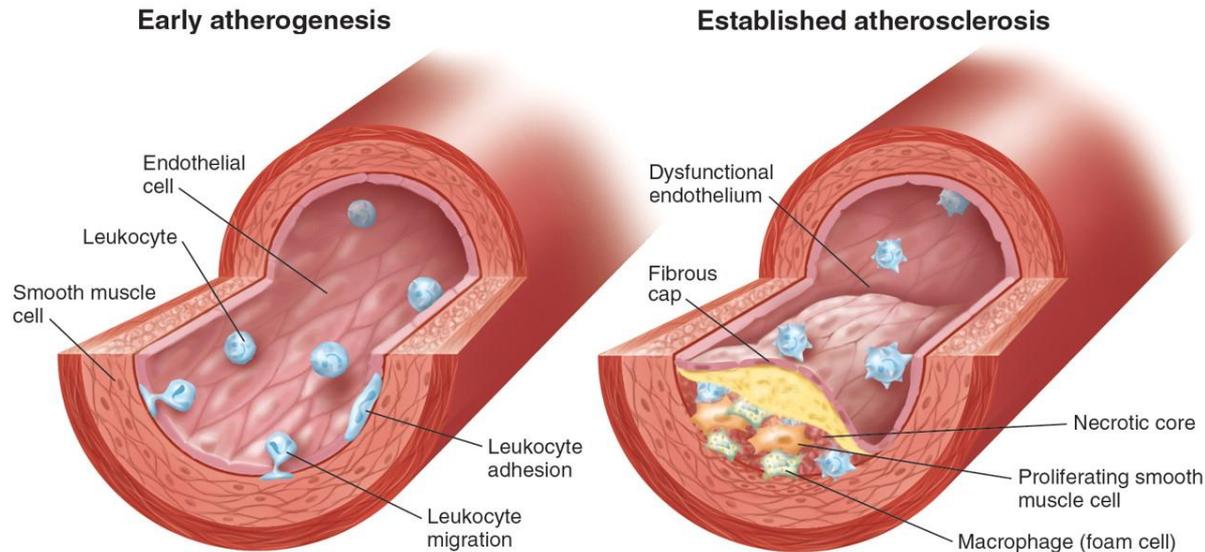


Fig. 3. The timing hypothesis: differential effects of HRT on early and later stages of atherosclerotic disease



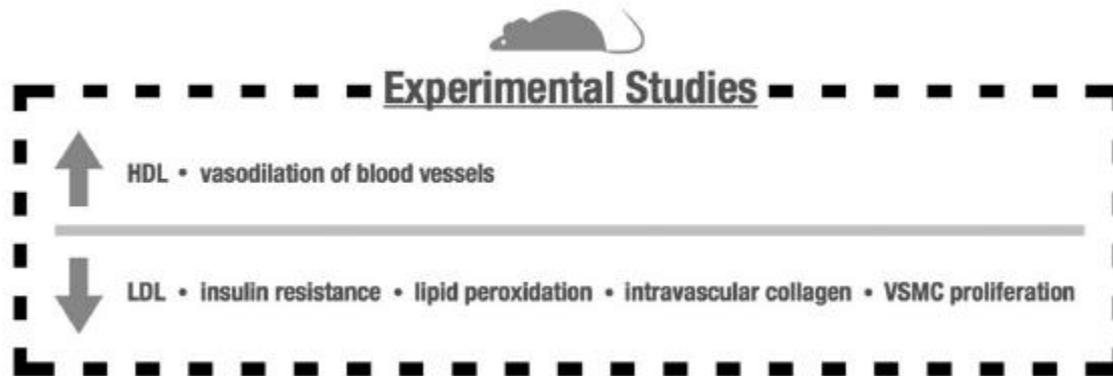
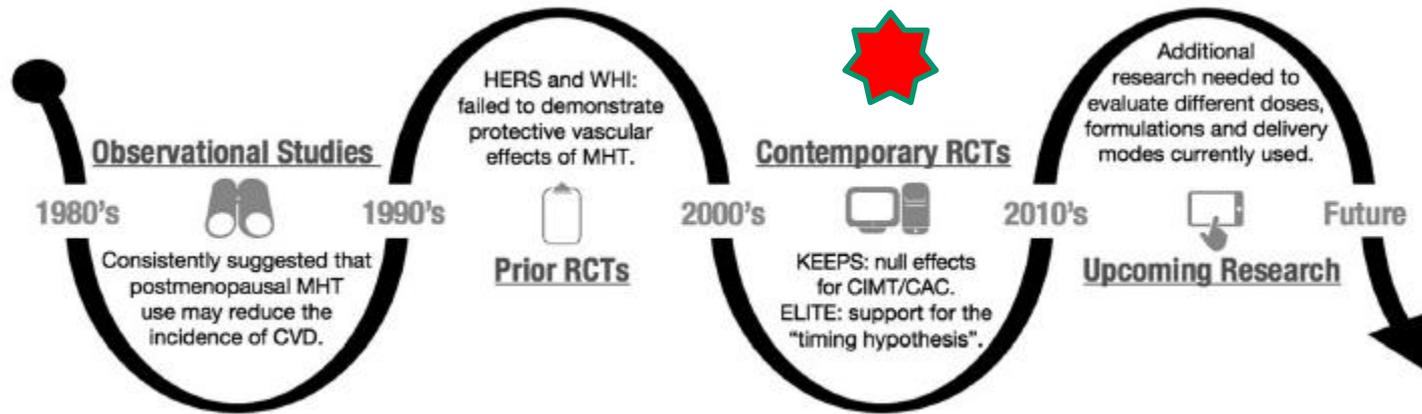
M. E. Mendelsohn et al., Science 308, 1583 -1587 (2005)

Fig. 3. The timing hypothesis: differential effects of HRT on early and later stages of atherosclerotic disease

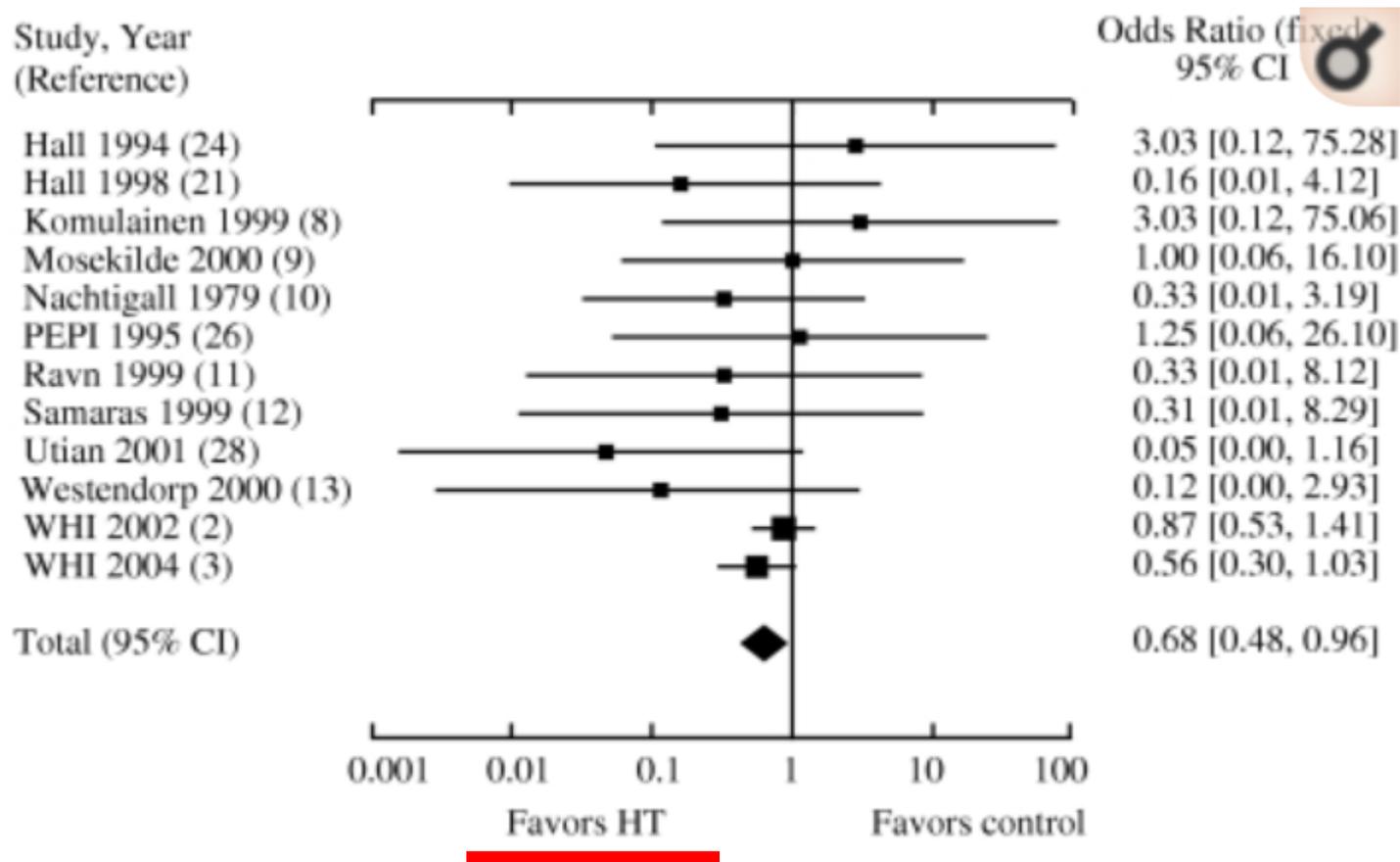


**Due trial clinici per confermare
lo “timing Hypothesis”**
-KEEPS: Kronos Early Prevention Study
**-ELITE: Early versus Late Intervention
Trial with Estradiol**

MENOPAUSA E TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA



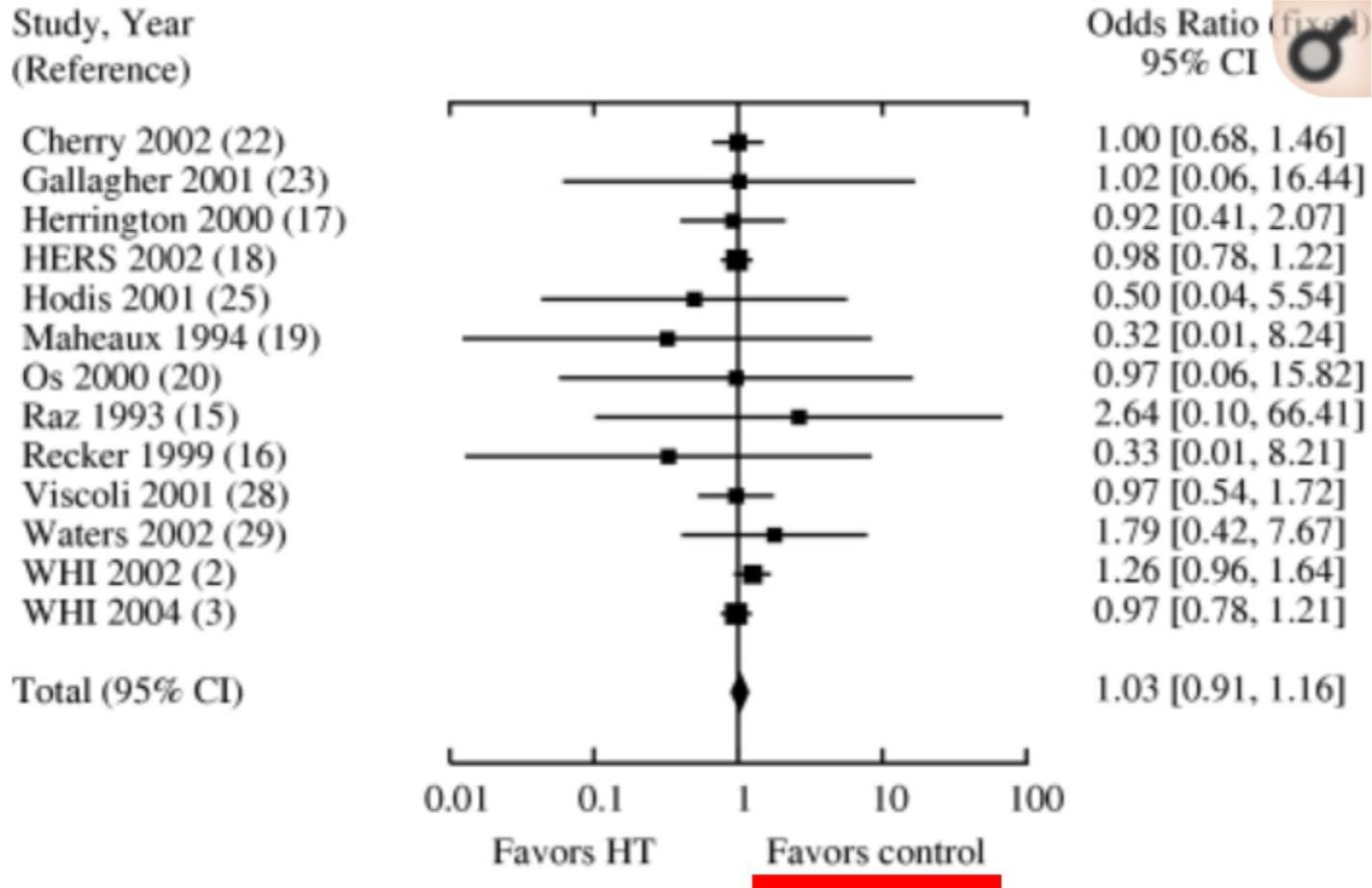
Odds ratio per CHD in DONNE GIOVANI trattate con terapia ormonale (HT)



Metanalisi, 23 clinical trial

Salpeter et al, JGIM 2006

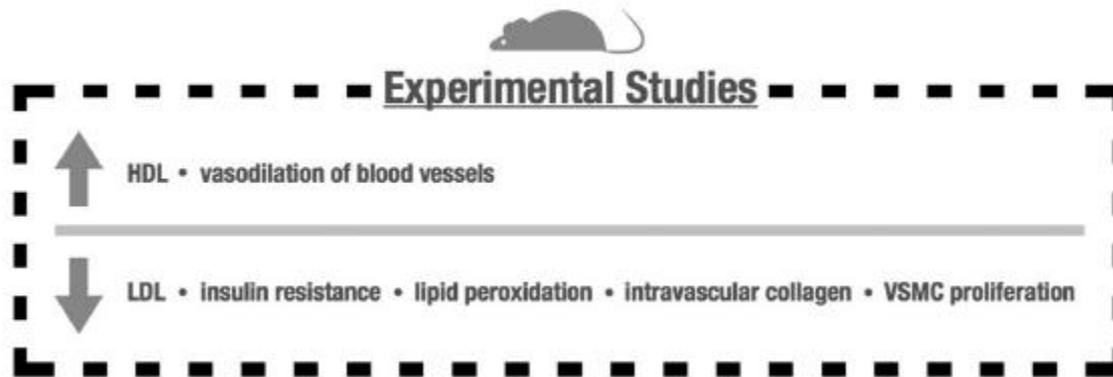
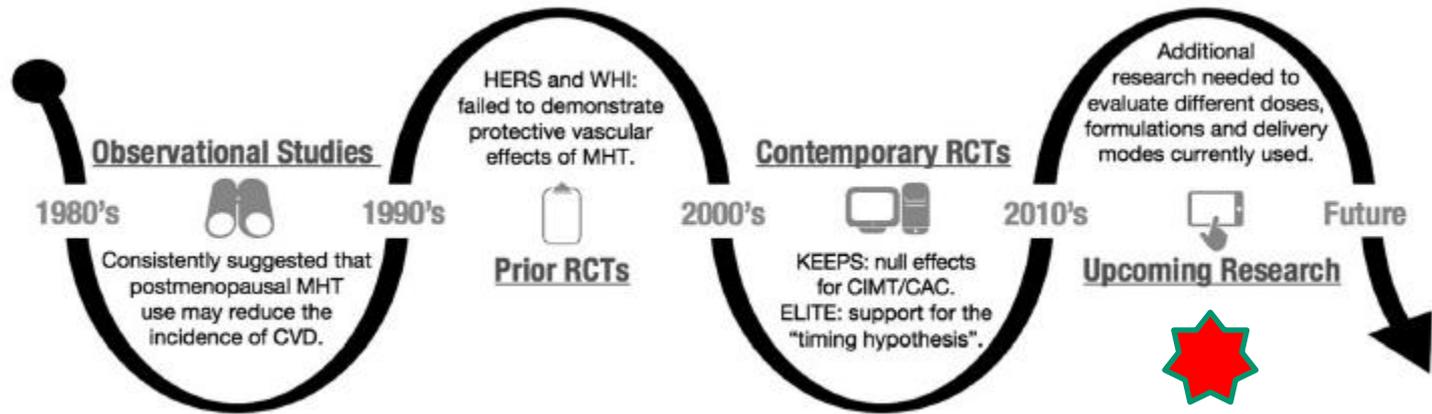
Odds ratio per CHD in DONNE ANZIANE trattate con terapia ormonale (HT)



Metanalisi, 23 clinical trial

Salpeter et al, JGIM 2006

MENOPAUSA E TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

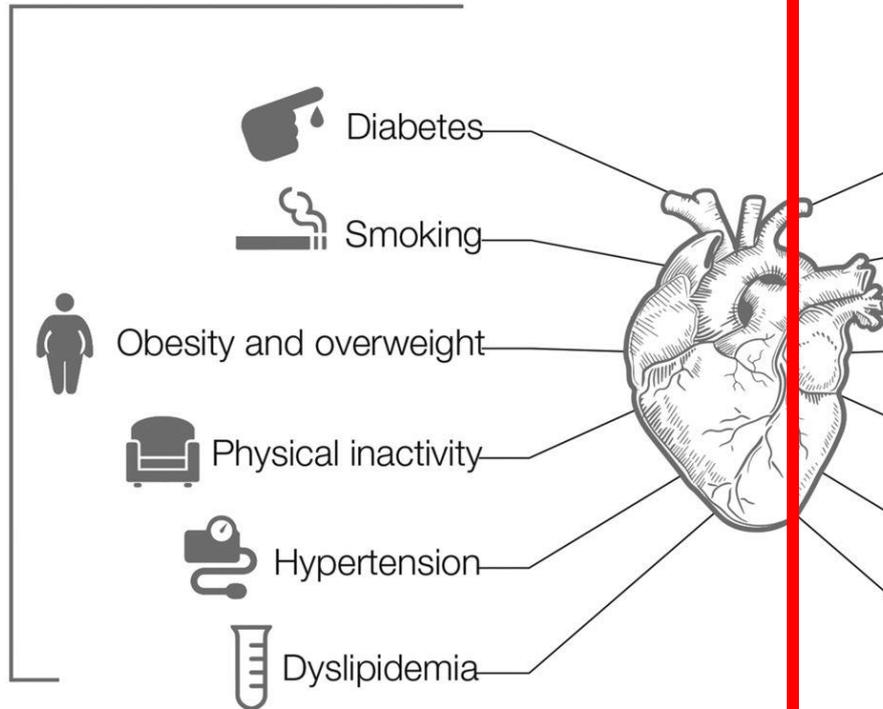


TOS solo a donne giovani col fine di migliorare la qualità della vita

Aterosclerosi e Rischio nella DONNA

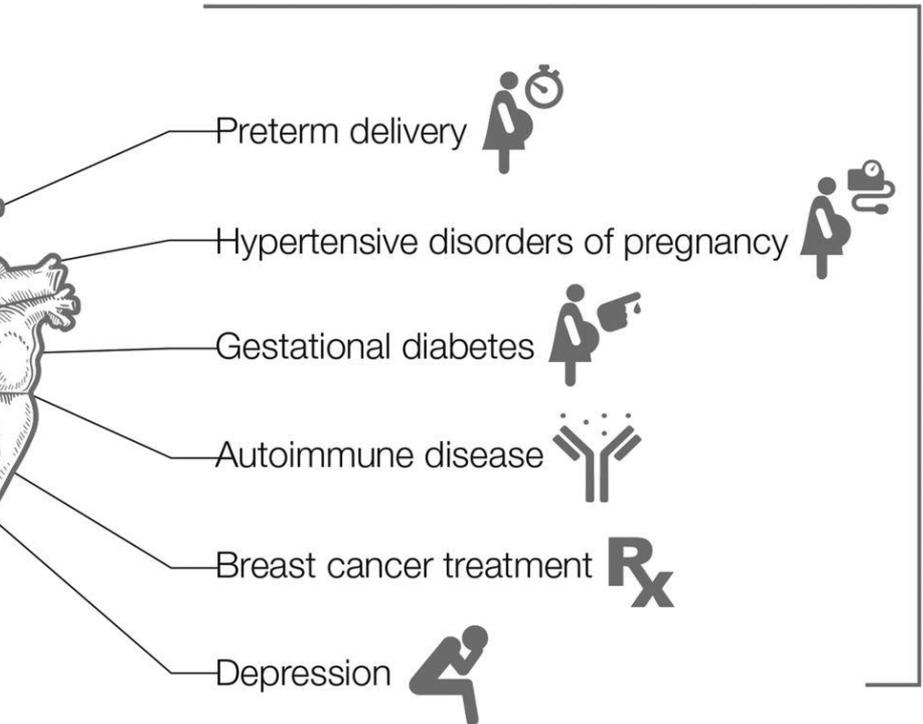
FATTORI DI RISCHIO TRADIZIONALI

Traditional ASCVD Risk Factors

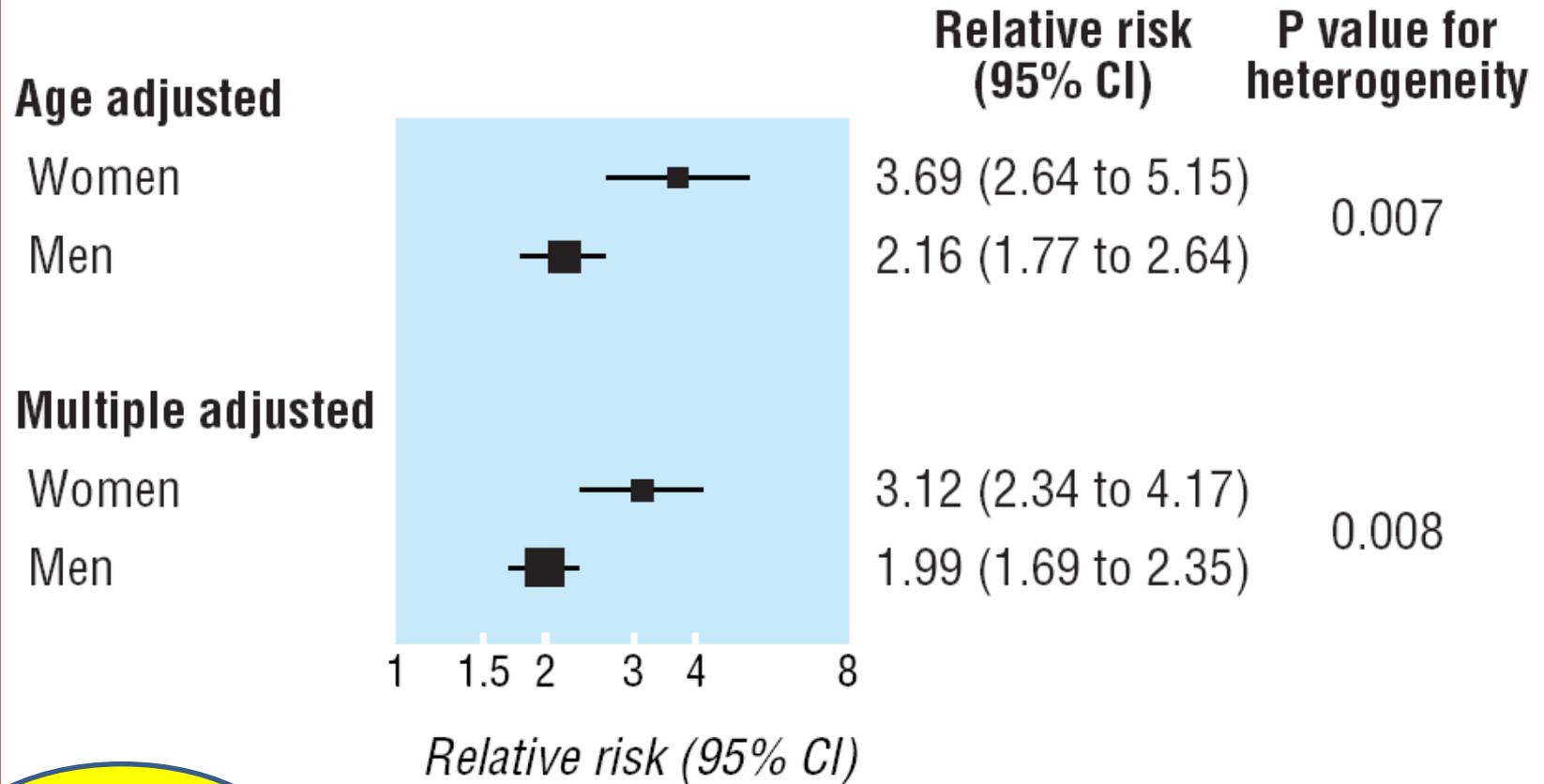


FATTORI DI RISCHIO EMERGENTI

Emerging, Nontraditional ASCVD Risk Factors

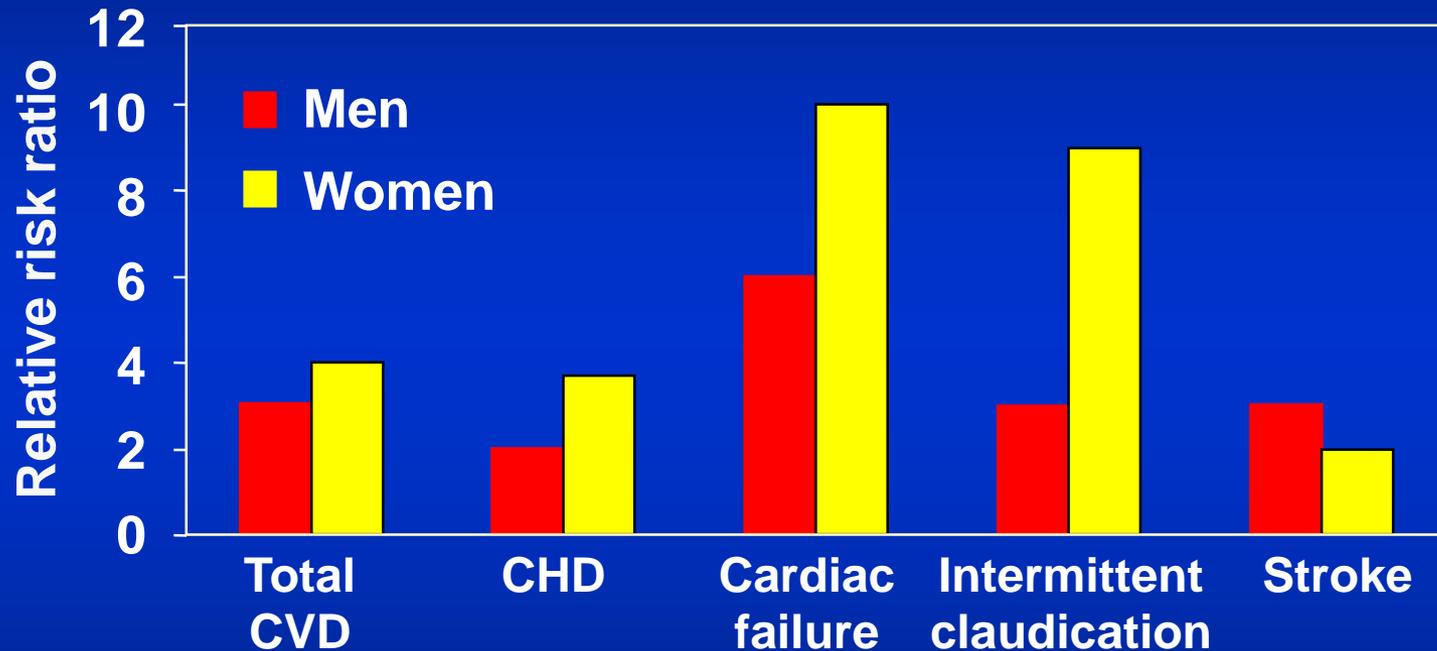


RR PER EVENTI CORONARICI FATALI IN UOMINI E DONNE CON E SENZA DIABETE



DIABETE

Framingham Heart Study: 30-anni follow-up eventi CV in pazienti con diabete (età 35–64 aa)



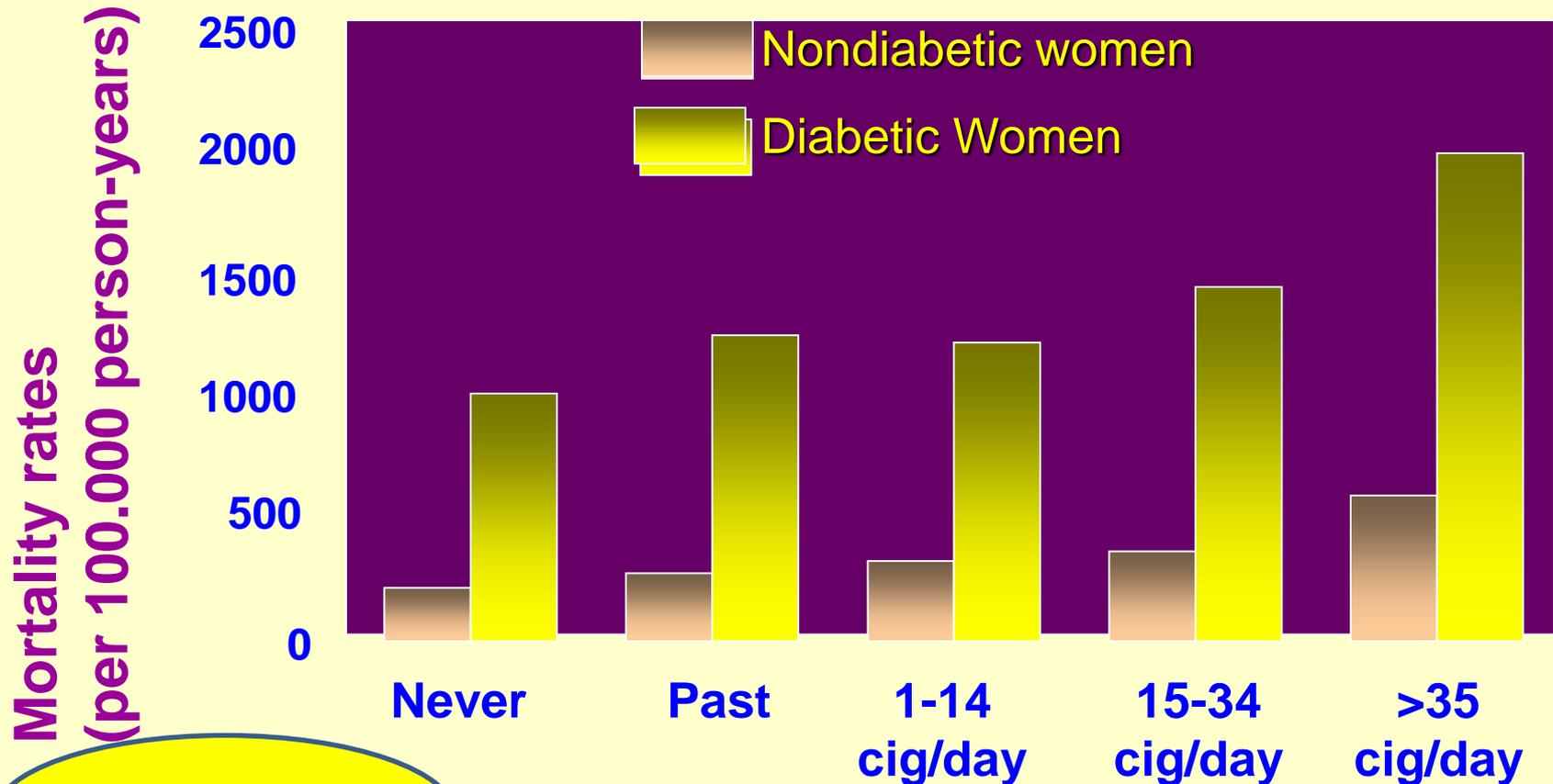
$P < 0.001$

Wilson PWF, Kannel WB. In: *Hyperglycemia, Diabetes and Vascular Disease*
Ruderman N, et al. eds. Oxford;1992.

DIABETE

Smoking and Mortality among Women with Type 2 Diabetes

Nurses' Health Study - 20 Years of follow-up - 121,046 women



DIABETE

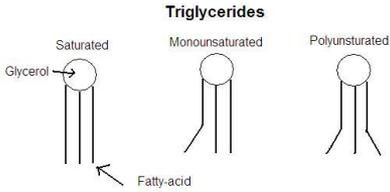
Scientific statement from the American Heart Association
(Circulation 2015, 132, 2424)

Sex differences in the Cardiovascular Consequences of Diabetes Mellitus

Donna vs uomo con diabete:

- ✓ rischio doppio cardiovasculopatia
 - ✓ incidenza precoce di infarto con ↑ mortalità
 - ✓ aumentato rischio di insufficienza cardiaca
 - ✓ aumentato rischio di ictus
 - ✓ aumentato rischio di claudicatio
 - ✓ ridotta sopravvivenza dopo rivascolarizzazione con aumentata mortalità post - intervento

DIABETE



TRIGLICERIDI

METANALISI : 46.000 uomini e 11.000 donne

1 mmol/l aumento di Trigliceridi



aumento rischio cardiovascolare

nell'uomo 32% (*14%)

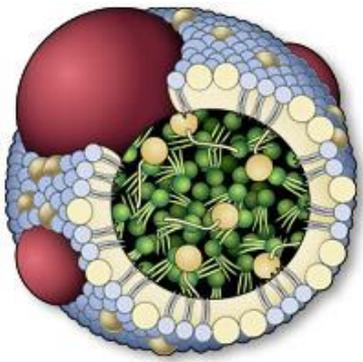
aumento rischio CVD

LIPIDI

nella donna 76 % (*37%)

aumento del rischio CVD

* aggiustamento per HDL ed altro FR



HDL

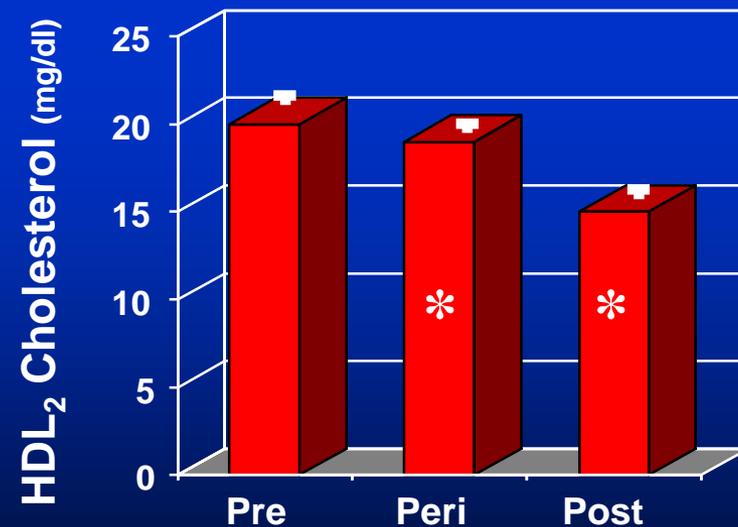
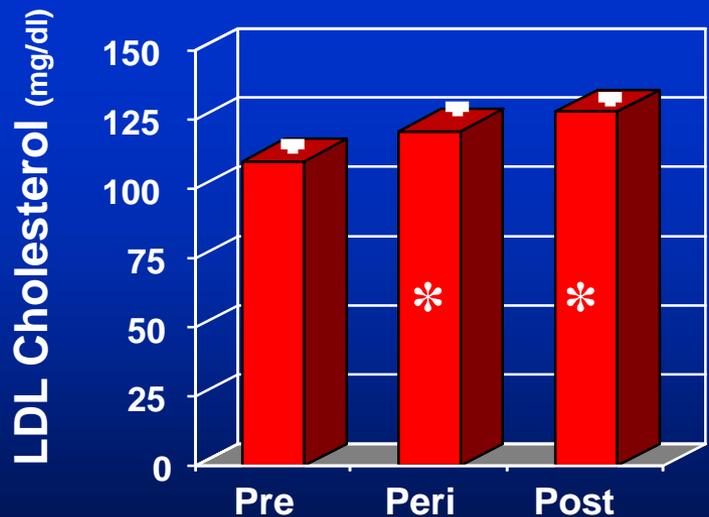
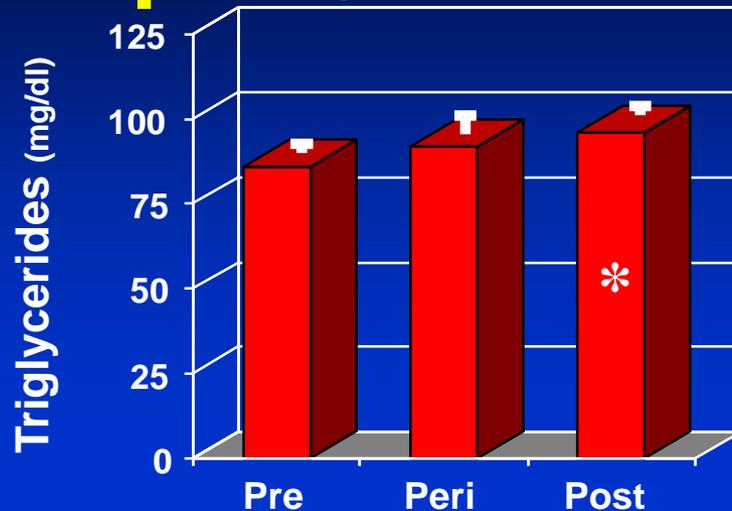
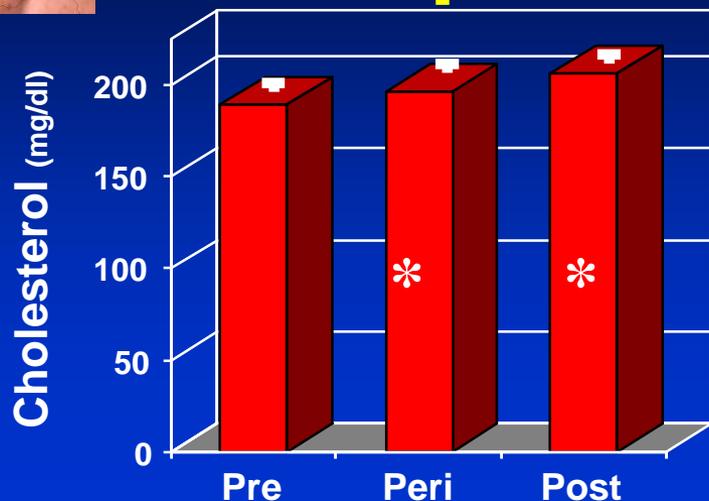
1405 donne seguite per 14 anni

HDL < 1.10 (50 mg/dl) → 1.74 RR
(CI 1.65-2.75) mortalità
cardiovascolare

LIPIDI

LRC Follow up Study

Effetto della Transizione Menopausale sui Lipidi (media±ES; n=105)



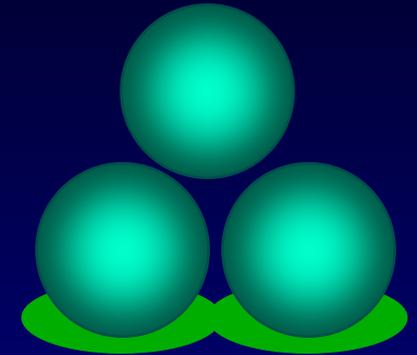
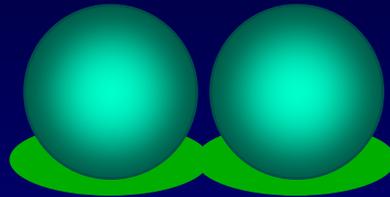
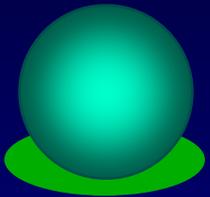
* $p < 0.05$ one-way repeated measures analyses of variance

(Matthews et al. Arch Intern Med 1994)



Aterogenicità delle LDL

- Numero di LDL nel plasma

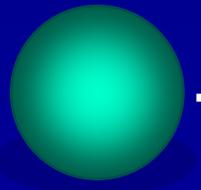


Basso

Rischio di CAD precoce

Alto

- Densità e diametro delle LDL

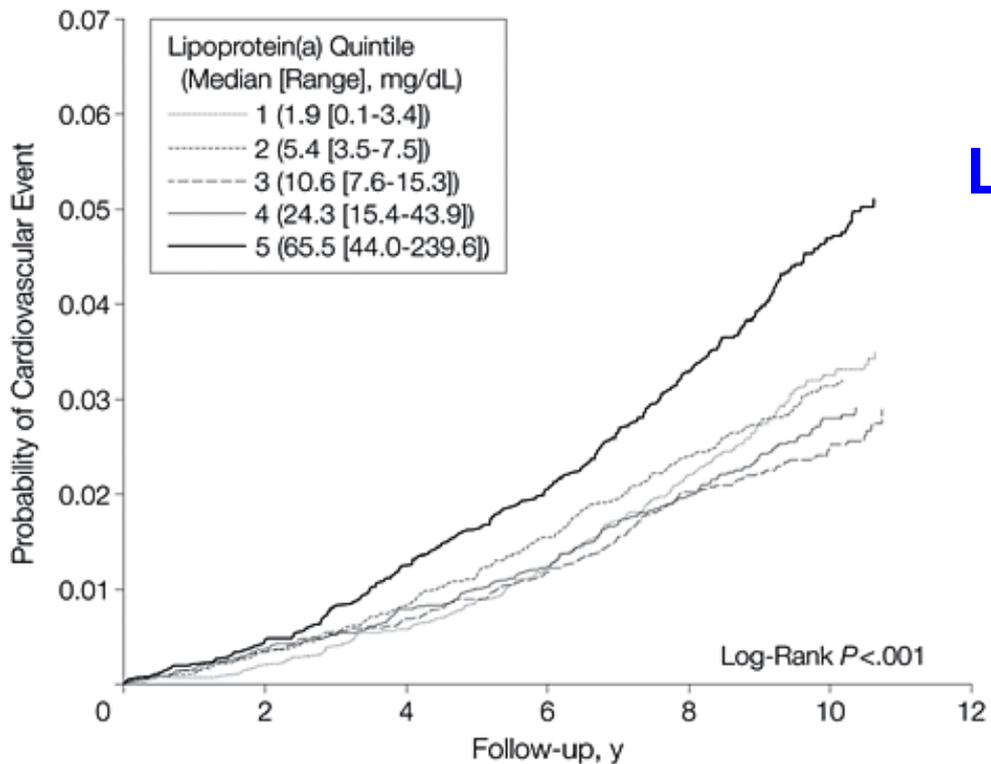
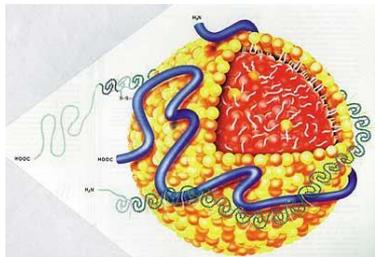


LDL grandi, leggere

Lipasi Epatica

LDL piccole, dense

Figure 1. Probability of Cardiovascular Events According to Increasing Quintiles of Lipoprotein(a) Levels.
Women's Health Study



Lp(a)

LIPIDI

No. at Risk by Quintile

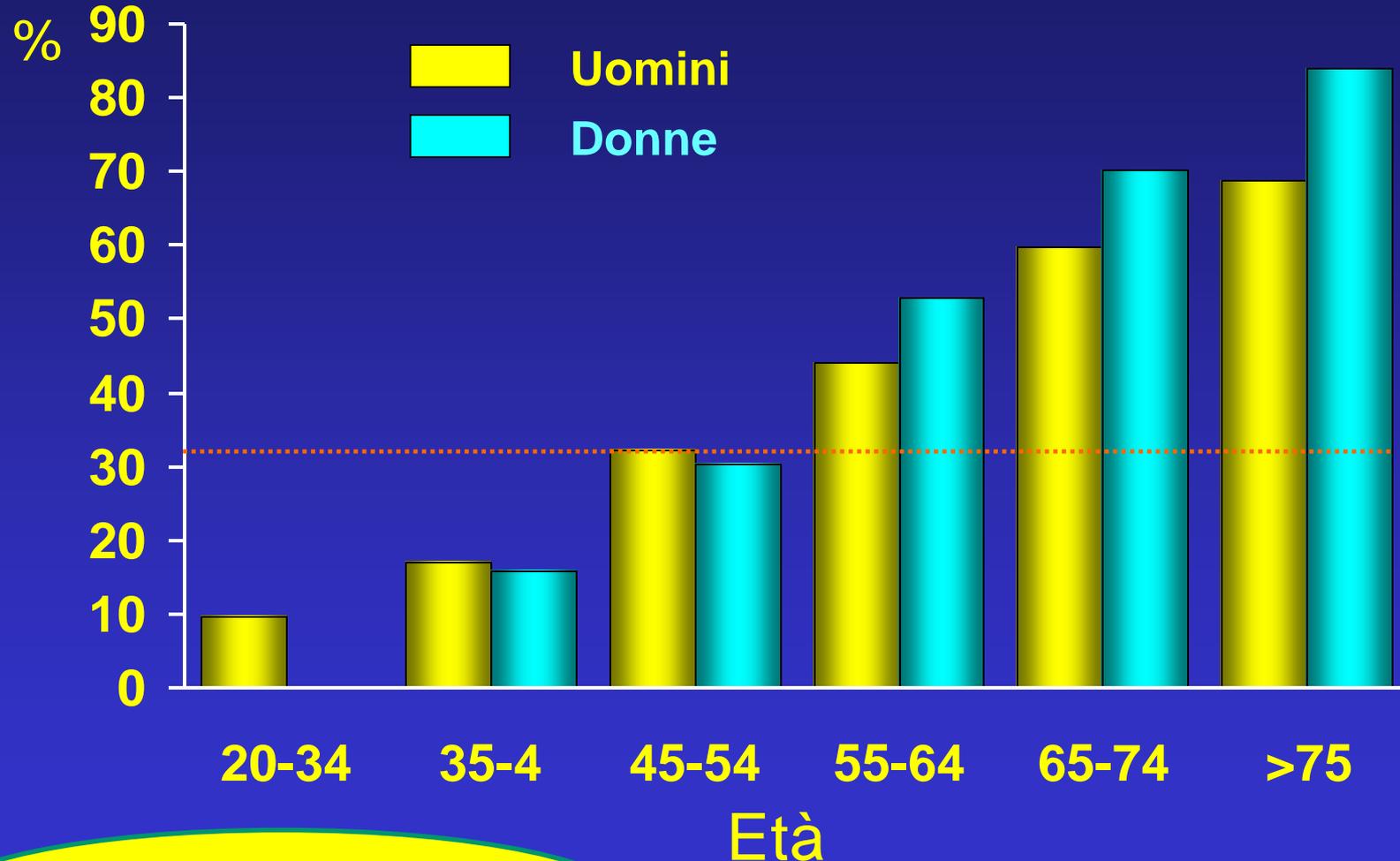
1	5556	5539	5502	5445	5361	3389
2	5527	5502	5454	5388	5307	3383
3	5576	5553	5519	5457	5375	3399
4	5570	5535	5492	5447	5366	3364
5	5562	5524	5455	5383	5284	3376

Suk Danik, J. et al. JAMA 2006;296:1363-1370

JAMA

Prevalenza di Iperensione negli U.S.A. in base a Età e Genere

NHANES IV: 1999-2000



IPERTENSIONE

PREVALENZA I.M.A. NELLA DONNA IPERTESA

60.785 donne postmenopausa
7,7 anni di follow up

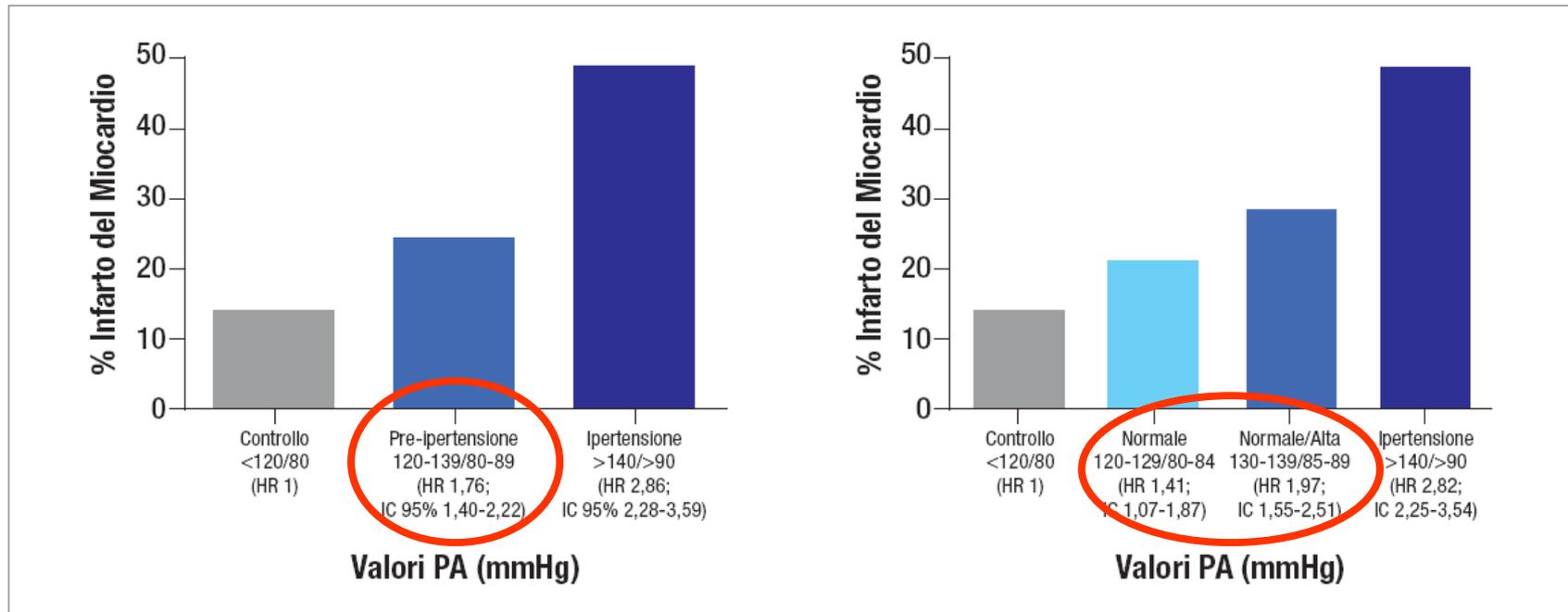


Figura 14. Prevalenza di infarto del miocardio in una popolazione femminile stratificata in differenti classi di valori pressori secondo le classificazioni del JNC-6 (destra) e 7 (sinistra). In parentesi sono indicati i valori dei rapporti di rischio (*hazard ratio: HR*) per patologia coronarica con i rispettivi intervalli di confidenza (IC) al 95%.

Hsia J, Circulation 2007

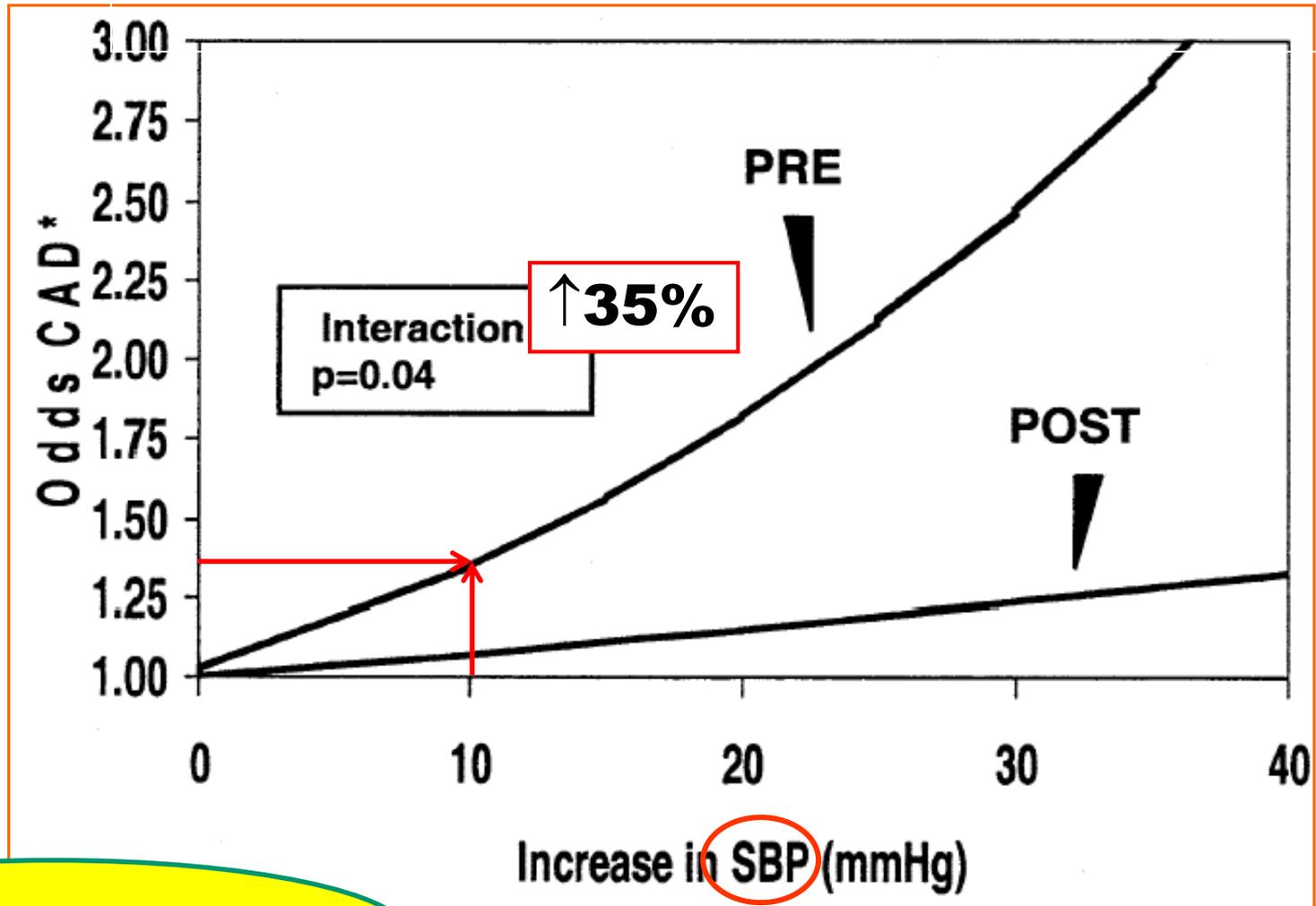
IPERTENSIONE

IPERTENSIONE, MENOPAUSA e CARDIOPATIA ISCHEMICA

Women with CHD undergoing angiography

123 premenopausal (mean age 43 yrs)

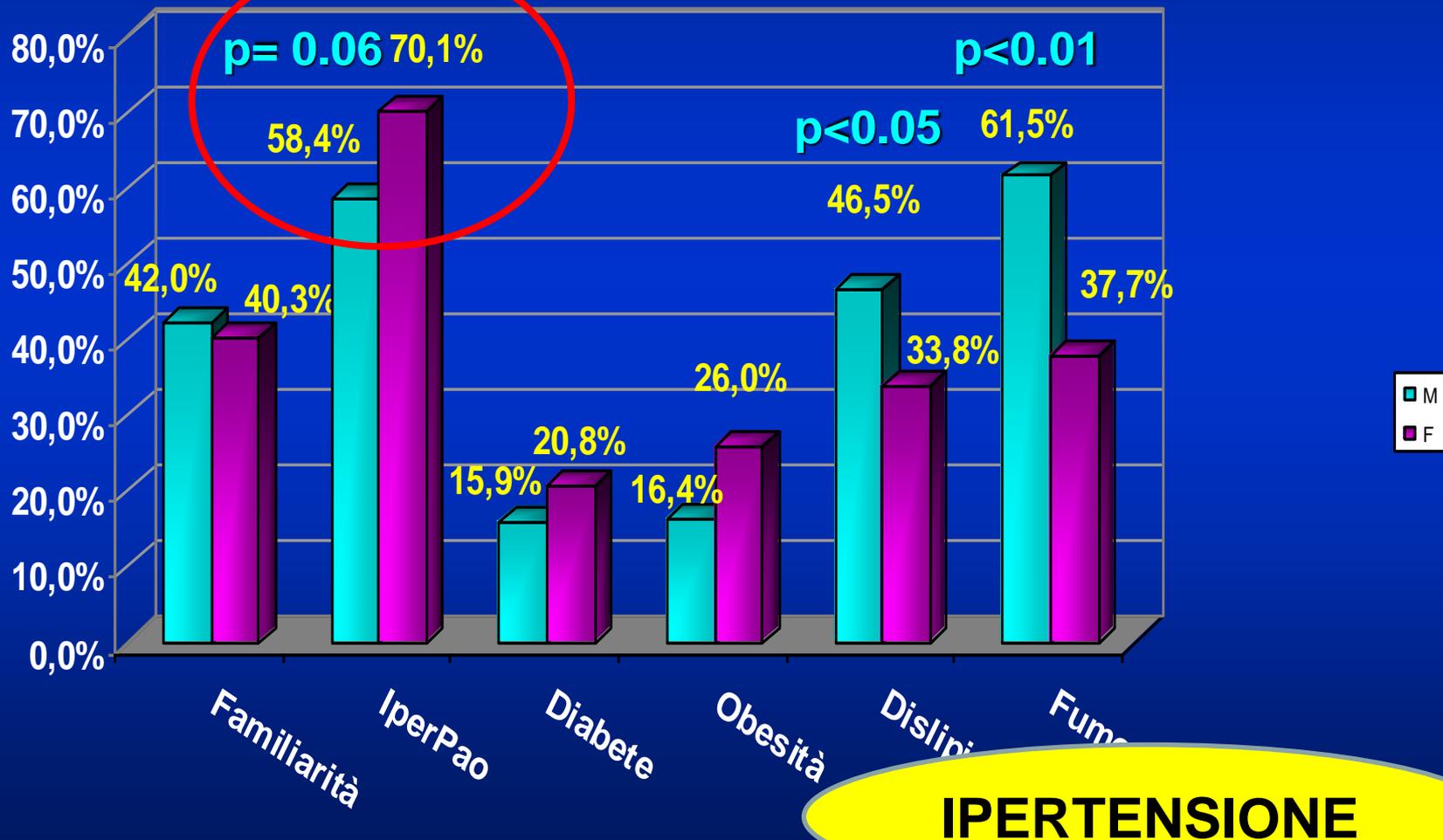
482 postmenopausal (mean age 62 yrs)



IPERTENSIONE

UCIC Padova

Fattori di Rischio maggiori per IMA-ST





FUMO DI SIGARETTA

RR per IMA



Il fumo anticipa
la menopausa di 2 anni,
quello pregresso di 1 anno

Mai fumato

Ex fumato

Fumatore

Il fumo aumenta
l'ossidazione
delle LDL

1-9 sigarette

10-19 sigarette

20+ sigarette

Uomini

RR

1.0

1.6

2.4

2.3

2.2

2.8

Donne

RR

1.0

1.4

3.6

2.3

4.1

5.9

Il fumo
diminuisce
le HDL
nella donna

Il fumo aumenta
l'aggregazione
piastrinica



Noi non dobbiamo
fumare

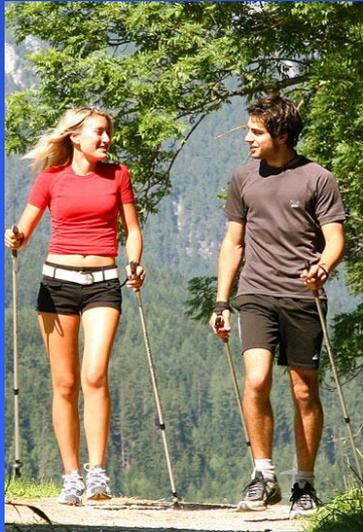
The Finmark Study

ESERCIZIO FISICO E MORTALITA' NELLA DONNA

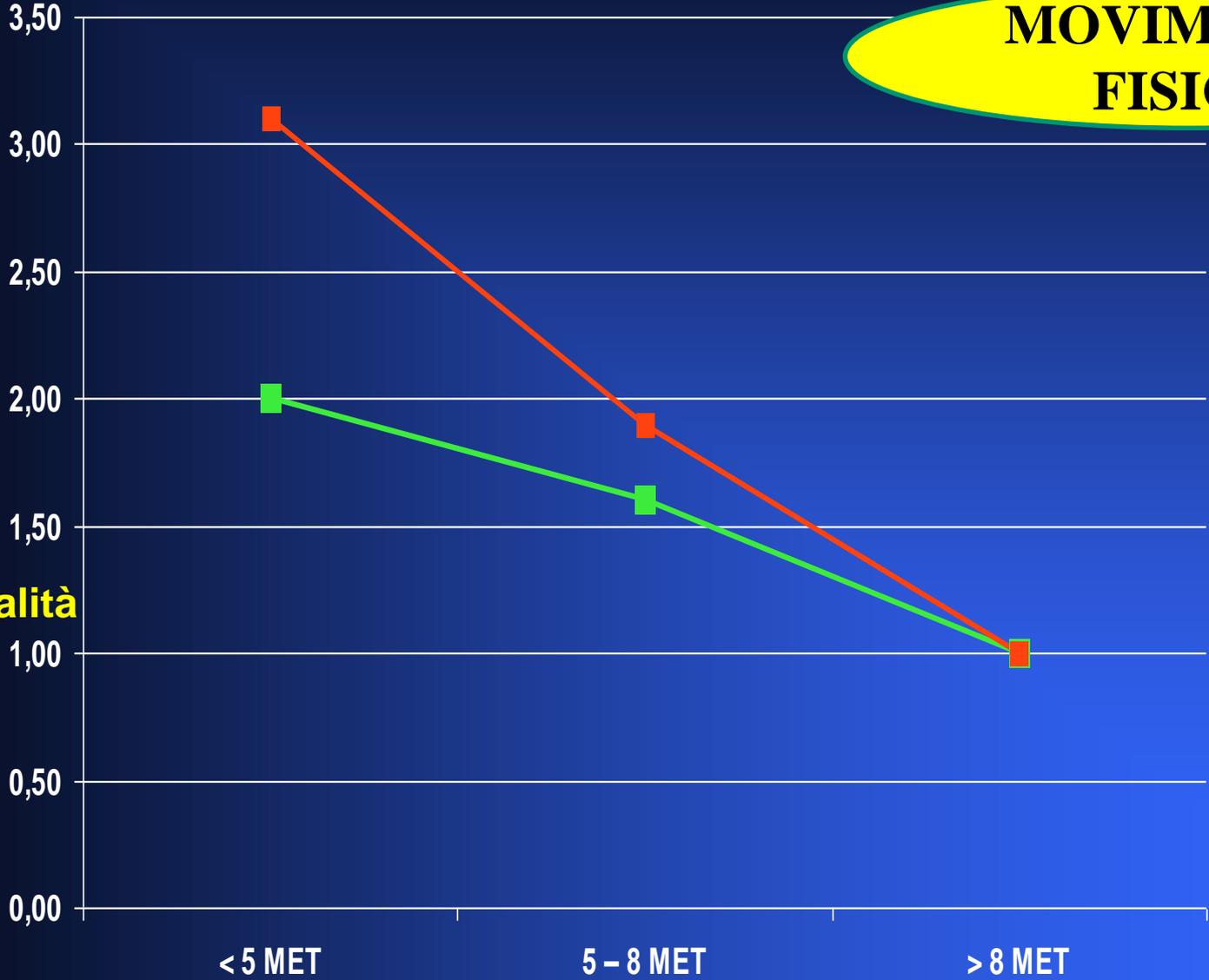
MOVIMENTO FISICO

5721 donne
Età: 52.4 ± 10.8
1992-2000

■ **Aggiustato per Età**
■ **Aggiustato per Framingham Risk Score**



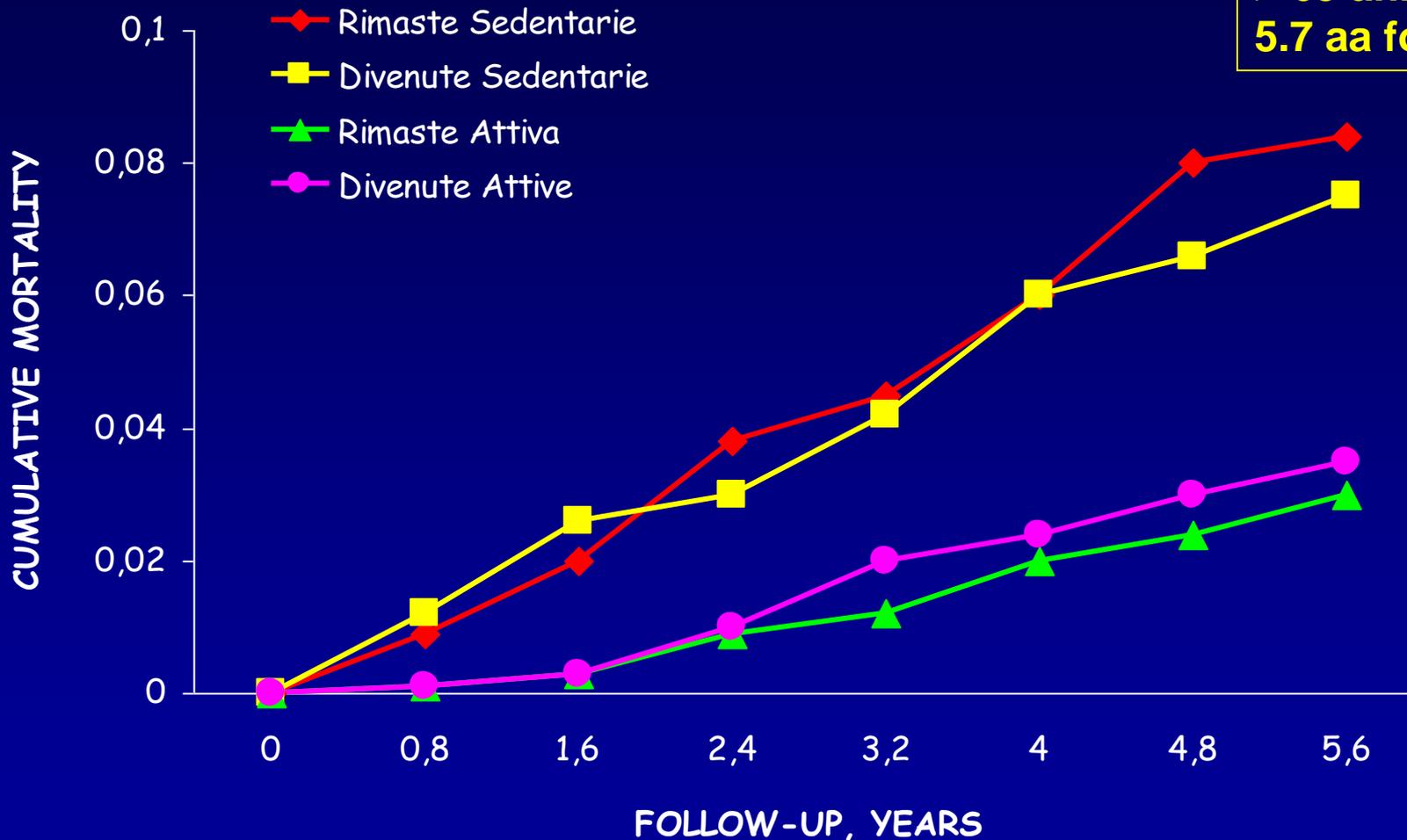
HR
Mortalità



Esercizio Fisico - Classi

ESERCIZIO e MORTALITA' CARDIOVASCOLARE IN DONNE ANZIANE

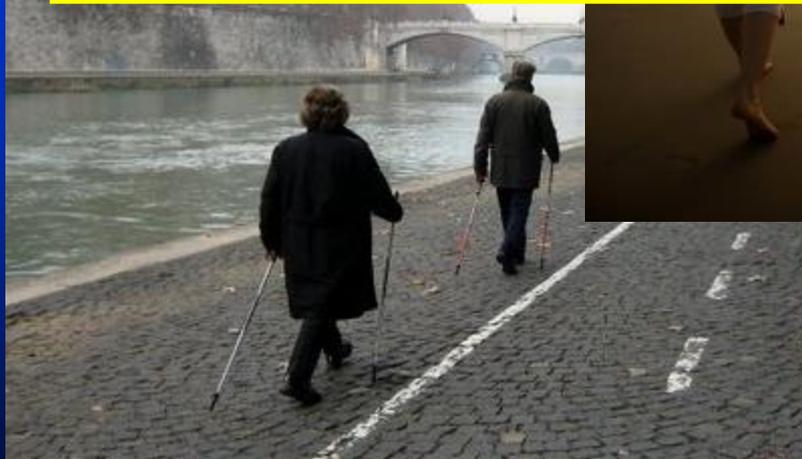
9518 donne
> 65 anni
5.7 aa follow up



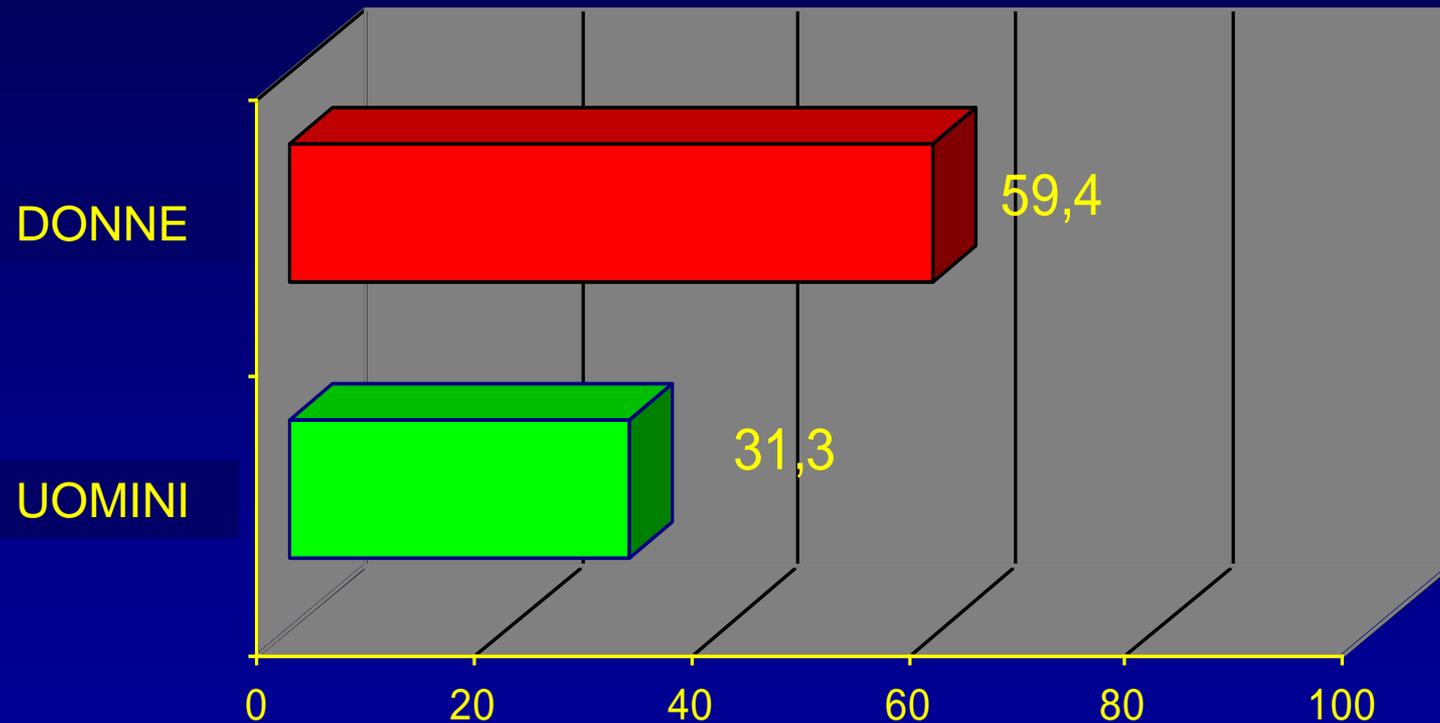
**MOVIMENTO
FISICO**



***Il movimento fisico è altamente
“protettivo”
e... NON E’ MAI TROPPO TARDI !!***



Prevalenza (%) della Sindrome Metabolica Studio ILSA (65-84 anni)



($p < 0.0001$)

**SINDROME
METABOLICA**

Maggi S, J Geront A Biol Sci Med Sci ,2006

Rischio Relativo di MCV associato a Sindrome Metabolica

Metanalisi

Rischio Relativo (95% CI)

0.5 1 1.5 2 2.5

Maschi (9 studi)



1.57 (1.41-1.75)

Femmine (7 studi)



2.10 (1.79-2.45)

**SINDROME
METABOLICA**

Rischio Relativo di MCV associato a Sindrome Metabolica

Metanalisi

Rischio Relativo (95% CI)

0.5 1 1.5 2 2.5 3 3.5

A forest plot with a horizontal axis representing Relative Risk (95% CI) from 0.5 to 3.5. A vertical green line is drawn at 1.0. Two data points are shown: 'Maschi (5 studi)' with a red square at 2.14 and a horizontal line from 1.62 to 2.83; and 'Femmine (7 studi)' with a red square at 2.87 and a horizontal line from 2.40 to 3.43. A yellow oval at the bottom left contains the text 'SINDROME METABOLICA'.

Maschi (5 studi)

2.14 (1.62-2.83)

Femmine (7 studi)

2.87 (2.40-3.43)

**SINDROME
METABOLICA**

Predictive HR of Metabolic Syndrome (ATP III)

Men

	N. Sbj	P / Y	N. Ev.	Rates 10000 py	HR (*)	95% C.I.	
<i>Overall</i>	5342	53052	417	80.4	-	-	-
<i>Metabolic Syndrome</i>		[0.4966		0.104	1.64	‡]	
No	4174	41385	272	70.0	1.00	-	-
Yes	1168	11667	145	11.7	1.64	0.34	2.02

(*) age- and sample-adjusted HRs; (**) age-, sex- and sample-adjusted HRs;

Women (§)

	N. Sbj	P / Y	N. Ev.	Rates 10000 py	HR (*)	95% C.I.	
<i>Overall</i>	9790	90317	191	27.1	-	-	-
<i>Metabolic Syndrome</i>		[0.8434		0.149	2.32	‡]	
No	7826	71794	94	19.3	1.00	-	-
Yes	1964	18523	97	48.86	2.32	1.74	3.11

(§) only sample ATENA-adjusted; ‡ p<0.001,

SINDROME METABOLICA

PRE

~~Metabolic Syndrome~~

POST



Menopausal Transition

**STILE DI VITA:
-DIETA EQUILIBRATA
-MOVIMENTO FISICO**

- Normal In
- Insulin-se
- Big, buoy
- HDL2
- ↓ hs-CRP
- **Low CAD risk**

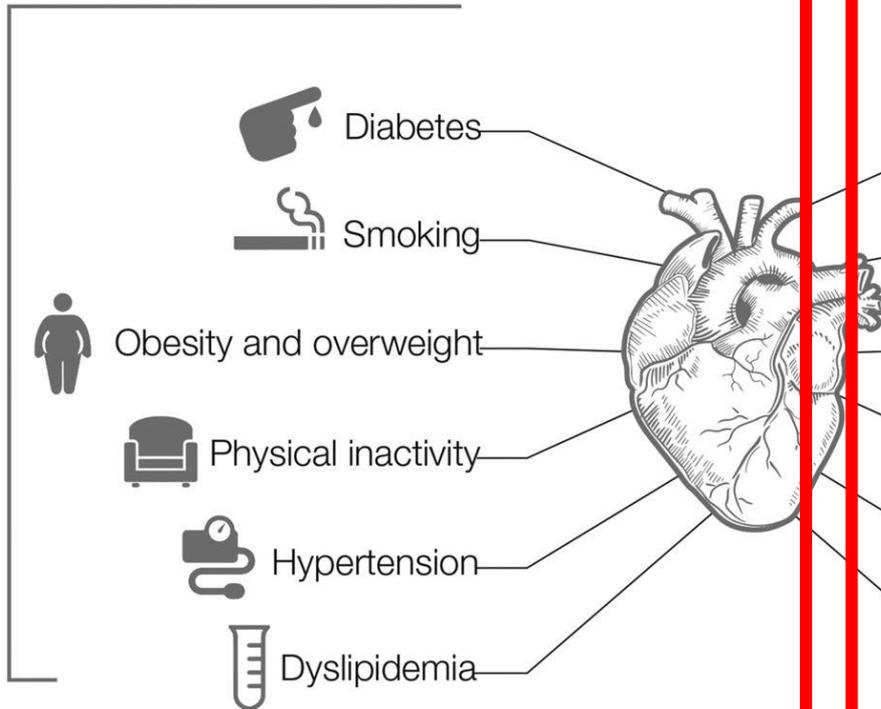
- Abdominal Fat
- Insulin-resistant
- ↑ LDL

- ↑ hs-CRP
- **High CAD risk**

Aterosclerosi e Rischio nella DONNA

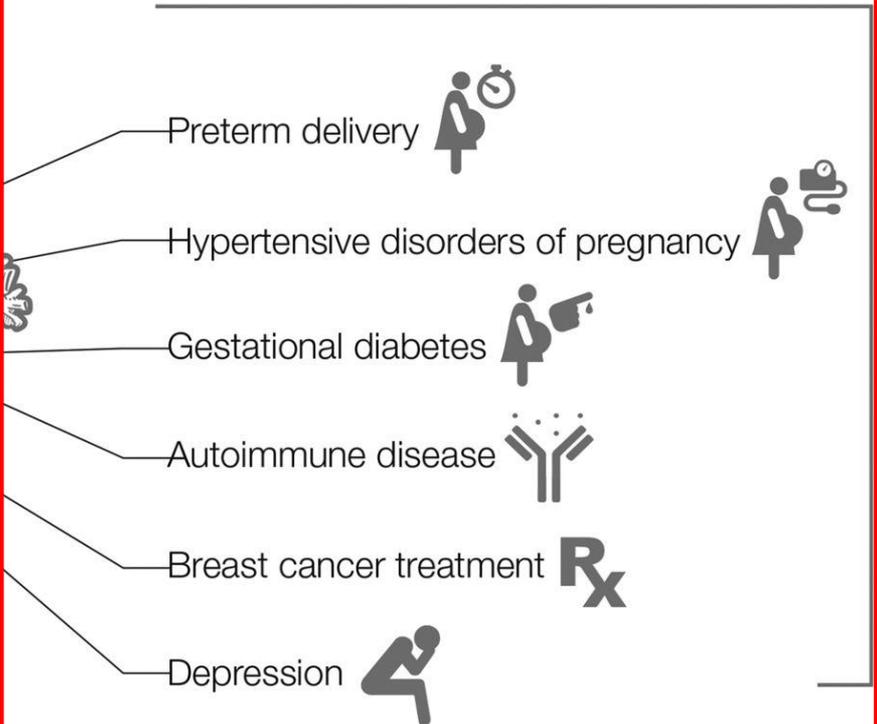
FATTORI DI RISCHIO TRADIZIONALI

Traditional ASCVD Risk Factors



FATTORI DI RISCHIO EMERGENTI

Emerging, Nontraditional ASCVD Risk Factors





GRAZIE PER L'ATTENZIONE !!

giovannella.baggio@aopd.veneto.it



 Centro Studi
Nazionale su Salute
e Medicina di Genere