

## **Eventi riproduttivi e rischio cardiovascolare nel ciclo di vita femminile**

C. A. Stuenkel

Dipartimento di Medicina, Divisione di Endocrinologia e del Metabolismo, UC San Diego  
School of Medicine, La Jolla, California, USA

**Keywords:** rischio di malattie cardiovascolari (CVD); vita riproduttiva; eventi avversi della gravidanza; menopausa; estrogeni

### **CONTATTO**

Cynthia A Stuenkel, Department of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, UC San Diego School of Medicine, La Jolla, California, USA; [castuenkel@health.ucsd.edu](mailto:castuenkel@health.ucsd.edu)

### **TRADUZIONE** a cura di

Laura Cucinella, Sara Tedeschi, Rossella E. Nappi

Dipartimento di Scienze Cliniche, Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università degli Studi di Pavia, SSD Ostetricia e Ginecologia 2 – PMA, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

## RIASSUNTO

Le malattie cardiovascolari (CVD) rappresentano la principale causa di morte nella popolazione femminile nei paesi industrializzati e in via di sviluppo. Oltre ai fattori di rischio tradizionali, alcuni eventi riproduttivi influenzano il rischio. L'obiettivo di questo *White Paper*, commissionato dalla Società Internazionale di Menopausa (IMA) in occasione della Giornata Mondiale della Menopausa 2023, è quello di evidenziare l'impatto della storia riproduttiva sul rischio cardiovascolare (CV) nella popolazione femminile e riassumere le raccomandazioni volte a minimizzare tale rischio. In particolare, viene discusso l'impatto delle disfunzioni mestruali, delle patologie ostetriche, dei trattamenti per il carcinoma mammario e della menopausa. Studi osservazionali supportano l'associazione tra rischio CV e alcune situazioni che possono caratterizzare queste fasi. Nella pratica clinica, il riconoscimento dei fattori di rischio riproduttivi è fondamentale per favorire l'aderenza precoce delle pazienti a strategie di prevenzione primaria, invece di implementarle retrospettivamente più in là nella vita. Viene inoltre evidenziato il valore di una cura individualizzata grazie al lavoro di gruppi multidisciplinari specializzati, volta a favorire l'identificazione dei fattori di rischio, lo screening e la diagnosi delle CVD, e a migliorare la prevenzione primaria e secondaria delle VD. Promuovere la salute CV nelle donne ha effetti di vasta portata non soltanto sulla loro salute, ma anche su quella delle loro famiglie e delle generazioni future. È davvero tempo che la salute CV delle donne diventi prioritaria.

## **Introduzione**

Nonostante i progressi in merito a diagnosi e trattamento, le malattie cardiovascolari (CVD) rimangono la prima causa di morte nella popolazione femminile nei paesi industrializzati e in via di sviluppo. Secondo la *World Heart Federation* (WHF), le CVD, incluse le cardiopatie e l'ictus, sono le malattie non trasmissibili più frequenti al mondo, responsabili di quasi 20.5 milioni di morti, di cui più di tre quarti avvengono nei paesi a basso e medio reddito<sup>1</sup>. Ogni anno, le CVD sono responsabili del 35% dei decessi femminili, 13 volte in più rispetto alle morti causate dal carcinoma della mammella, ed in valori percentuali in misura maggiore rispetto ai decessi dovuti a tutte le neoplasie messe insieme<sup>2</sup>.

Nel 2021, la commissione “Donne e CVD” di *Lancet* si è prefissata l'obiettivo di ridurre l'impatto globale delle CVD nelle donne entro il 2030<sup>3</sup>. Il gruppo internazionale ha sottolineato che “le CVD sono sottovalutate, poco riconosciute, sotto-diagnosticate e sotto-trattate”. Uno degli obiettivi di tale commissione è stato quello di stimolare la consapevolezza globale sulle disparità di sesso e di genere nelle CVD<sup>3</sup>. L'anno successivo l'*American Heart Association* (AHA) ha lanciato un appello per accrescere la consapevolezza delle CVD nelle donne<sup>4</sup>. Una delle preoccupazioni principali di entrambi i gruppi era che la riduzione promettente della mortalità per cause CV osservata negli ultimi quattro decenni, compresa quella da malattia coronarica (CHD) e da ictus, stesse rallentando<sup>3,4</sup>.

## **Necessità di maggior consapevolezza**

La percezione del rischio, che rappresenta il principale fattore associato all'aderenza alle raccomandazioni per la prevenzione delle CVD<sup>5,6</sup>, è bassa nelle donne ed è diminuita nel tempo. Nel 2019, rispetto ai dieci anni precedenti, le donne avevano il 74% di probabilità in meno di identificare le cardiopatie come principale causa di morte<sup>7</sup> e il doppio delle probabilità (16.5% contro 7.9%) di identificare il carcinoma della mammella come causa principale di decesso rispetto alle cardiopatie<sup>7</sup>. Nelle donne, i fattori di rischio CV possono essere suddivisi in tre categorie: fattori di rischio tradizionali, fattori di rischio poco riconosciuti e fattori di rischio sesso-specifici<sup>3</sup>.

I fattori di rischio tradizionali sono più comunemente conosciuti in quanto bersagli di terapie mediche e modifiche dello stile di vita. Essi includono sia condizioni mediche quali l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia e il diabete, sia problemi legati allo stile di vita, tra cui l'obesità, l'alimentazione scorretta, lo stile di vita sedentario e il fumo/uso di tabacco. L'ipertensione

arteriosa è “il principale fattore di rischio per le CVD in tutto il mondo e rappresenta il fardello per la salute più significativo e maggiormente trascurato nella popolazione femminile”<sup>3</sup>. Le donne, rispetto agli uomini, hanno un rischio più elevato di infarto miocardico acuto (IMA) associato ad ipertensione arteriosa, dislipidemia e diabete<sup>3</sup>. L’obesità è il più importante fattore di rischio modificabile per l’ipertensione arteriosa e contribuisce in maniera sostanziale alla mortalità nelle donne.

I fattori di rischio poco riconosciuti includono i fattori di rischio psicosociali (depressione e ansia); l’abuso e la violenza da parte del partner (che induce stress cronico); lo stato socioeconomico e culturale, l’etnia e la povertà; la scarsa educazione sanitaria; i fattori di rischio ambientali (inquinamento atmosferico).

Negli ultimi anni i fattori di rischio sesso-specifici sono stati messi sotto i riflettori. Tra questi si annoverano la menopausa prematura, il diabete gestazionale, i disturbi ipertensivi della gravidanza, il parto pretermine, la sindrome dell’ovaio policistico, le malattie autoimmuni e le malattie infiammatorie sistemiche<sup>3</sup>.

Le sindromi coronariche acute si possono manifestare in maniera diversa tra uomini e donne, nonostante la maggior parte di esse si presenti con il tipico dolore o fastidio toracico<sup>8</sup>. Nelle donne, altre manifestazioni includono dolore toracico atipico, dispnea, debolezza, affaticamento e dispepsia<sup>8</sup>. In una recente indagine, poche donne hanno riconosciuto i sintomi classici – dolore toracico, intorpidimento, dolore alla mandibola o costrizione toracica – come segni comuni di ischemia miocardica e infarto miocardico<sup>7</sup>. Il mancato riconoscimento dei sintomi e il ritardo nel ricercare e ottenere assistenza medica contribuiscono alla persistenza delle disparità di genere<sup>4</sup>. Le disparità di assistenza medica (rispetto agli uomini) che esistevano negli anni ’90 persistono ad oggi. Tra i pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS), le donne di età inferiore ai 65 anni avevano meno probabilità di essere sottoposte ad angioplastica entro i 90 minuti stabiliti dalle linee guida<sup>4</sup>. Le donne con le stesse manifestazioni cliniche degli uomini avevano meno probabilità di essere sottoposte a cateterizzazione cardiaca<sup>4</sup>. Tra i pazienti con IMA associato a ostruzione delle coronarie, la mortalità era più elevata per le donne, soprattutto per le più giovani<sup>4</sup>. Infine, la mortalità intraospedaliera dopo procedure di rivascolarizzazione cardiaca era più elevata per le donne<sup>4</sup>. Tra i pazienti con ictus ischemico, le donne avevano meno probabilità di essere portate in ospedale dai servizi di pronto soccorso, meno probabilità di essere sottoposte a immagini

radiologiche entro i 25 minuti prestabiliti e meno probabilità di ricevere l'attivatore tissutale del plasminogeno nel tempo massimo previsto di 2 ore<sup>4</sup>.

Nonostante questa evidente necessità, quasi il 20% dei medici tirocinanti post-laurea ha riferito di aver ricevuto una formazione minima o nulla sui concetti della medicina di genere. La formazione medica deve includere l'importanza dei fattori di rischio sesso-specifici o che si verificano prevalentemente nelle donne. Appare essenziale una collaborazione interdisciplinare tra medici specialisti. Sono inoltre necessari ricerca, coinvolgimento attivo della comunità e sostegno alle politiche pubbliche e agli interventi legislativi. Le campagne di sensibilizzazione devono sottolineare i benefici ad ampio spettro della prevenzione e dell'ottimizzazione della salute CV nel corso della vita<sup>4</sup>. Si tratta di obiettivi ambiziosi e impegnativi da raggiungere, la cui rilevanza è riconosciuta a livello globale<sup>3</sup>.

### **Fattori di rischio sesso-specifici per le donne**

Nel corso della vita femminile, l'insorgenza di IMA e ictus si verifica tipicamente intorno ad un'età  $\geq 70$  anni. I decenni precedenti, tuttavia, possono essere considerati una "finestra" di opportunità per l'identificazione dei fattori di rischio e la messa in pratica di interventi di prevenzione<sup>9</sup>. Negli ultimi 5 anni, l'interesse per le differenze di genere nelle CVD è aumentato, con l'identificazione di un numero crescente di fattori di rischio sesso-specifici volti a coadiuvare il riconoscimento e la valutazione del rischio CV delle donne (Tabella 1)<sup>10-17</sup>. Sono state riconosciute correlazioni genetiche tra i disturbi cardio-metabolici e i rischi sesso-specifici<sup>18</sup>. È necessario integrare i fattori di rischio specifici femminili nella valutazione complessiva del rischio CV nell'arco della vita<sup>4</sup>.

Insieme ai fattori di rischio tradizionali, la WHF riconosce i disturbi ipertensivi in gravidanza, il diabete gestazionale e la menopausa come fattori di rischio cardiovascolare<sup>2</sup>. La preeclampsia e la menopausa precoce (età  $< 40$  anni) sono stati formalmente riconosciuti dall'AHA e dall'*American College of Cardiology* (ACC) come fattori che aumentano il rischio CV<sup>19</sup>, ma i fattori di rischio sesso-specifici devono ancora essere incorporati negli strumenti ufficiali di valutazione del rischio CV.

L'obiettivo di questo *White Paper*, pubblicato dalla Società Internazionale della Menopausa (IMS) in occasione della Giornata Mondiale della Menopausa 2023, è quello di evidenziare il ruolo delle tappe nella vita riproduttiva delle donne in termini di potenziale rischio CV e di riassumere le raccomandazioni internazionali volte a minimizzare il rischio di insorgenza di CVD nella

popolazione femminile. Pur riconoscendo che tradizionalmente il *White Paper* dell'IMS si incentri su argomenti specifici relativi alla transizione della menopausa e al periodo della postmenopausa, in questo caso è stato scelto di porre al centro dell'attenzione questo focus in quanto vi sono prove emergenti e indicative che la salute CV delle donne di mezza età e oltre sia il risultato degli eventi riproduttivi avvenuti nel corso della loro vita. Nel *White Paper* vengono trattate una serie di tappe ed eventi riproduttivi, comprese quelle relative al ciclo mestruale, agli esiti avversi che incorrono in gravidanza, alle terapie per il carcinoma della mammella e alla menopausa.

### **Ciclicità mestruale**

Nel 2006, l'*American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG) ha emesso una dichiarazione del comitato intitolata "Mestruazioni nelle ragazze e nelle adolescenti: considerare il ciclo mestruale come parametro vitale"<sup>20</sup>. Tale documento in sostanza affermava che, dopo il menarca, i medici, in corso di ogni visita, avrebbero dovuto indagare il primo giorno dell'ultimo ciclo mestruale e l'intensità del sanguinamento mestruale. Includendo una valutazione del ciclo mestruale come "parametro vitale", si rafforza l'importanza della mestruazione nella valutazione della salute generale della donna. L'identificazione di anomalie del ciclo mestruale in adolescenza può migliorare l'identificazione precoce di potenziali problemi di salute nell'età adulta. Le caratteristiche del ciclo mestruale correlate al rischio CV comprendono il menarca precoce, tardivo o irregolare, la sindrome dell'ovaio policistico e l'amenorrea ipotalamica funzionale. Vengono inoltre presi in considerazione i rischi della contraccezione ormonale<sup>11</sup>.

### **Menarca precoce**

Quasi la totalità delle analisi sui fattori di rischio sesso-specifici per le CVD include il menarca precoce o prematuro, definito da alcuni all'età < 12 anni e da altri all'età ≤ 10 anni<sup>10-15,17</sup>. Nel *Nurses' Health Study*, il rischio CV, corretto per più variabili, per il menarca precoce ≤ 10 anni risultava essere di 1.22 (1.09- 1.36)<sup>21</sup>. In una revisione sistematica di 33 studi, l'*hazard ratio* (HR) per le CVD risultava essere di 1.15 (intervallo di confidenza al 95% (CI) 1.02–1.28)<sup>22</sup> (Tabella 2). Il menarca precoce è associato allo sviluppo della sindrome metabolica e all'aumento dell'indice di massa corporea (BMI) e dell'adiposità viscerale<sup>15</sup>.

### ***Irregolarità del ciclo mestruale***

Il *Nurses' Health Study* ha dimostrato che l'irregolarità del ciclo mestruale nell'arco della vita riproduttiva è associata a mortalità prematura (< 70 anni)<sup>23</sup>. In più di 24 anni di follow-up, 79.505 donne in premenopausa senza CVD, neoplasie o diabete mellito hanno riportato ritmo e durata dei cicli mestruali. Gli outcomes includevano mortalità prematura (età inferiore ai 70 anni) per tutte le cause e per cause specifiche. Coloro che avevano sempre avuto un ciclo mestruale irregolare o una condizione di amenorrea presentavano un rischio maggiore di morte prematura (< 70 anni) dovuta a CVD e neoplasie. Per i casi di irregolarità mestruale o amenorrea segnalati nella fascia di età tra i 14 e i 17 anni, nei modelli di statistica multivariata, il rischio di morte prematura risultava aumentato (rischio relativo (RR) 1.22; p = 0.006); per quanto riguarda la fascia di età tra i 18 e i 22 anni, il rischio risultava ulteriormente aumentato (RR 1.39; p = 0.004); per le irregolarità mestruali nella fascia di età tra i 29-46 anni è stato evidenziato il rischio più elevato di morte prematura (RR 1.50; p = 0.001)<sup>23</sup>. Un rischio significativamente aumentato di mortalità prematura persisteva anche dopo aver corretto i risultati per BMI, attività fisica, stile di vita e dopo aver escluso le donne con irsutismo e chiari segni di sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)<sup>23</sup>.

### ***Sindrome dell'ovaio policistico***

Il potenziale rischio CV nelle donne con PCOS è correlato allo sviluppo frequente in queste donne di sindrome metabolica e delle sue componenti (iperandrogenismo, obesità, resistenza all'insulina, dislipidemia e ipertensione), con riscontro di CVD subcliniche e cliniche<sup>24</sup>. In una meta-analisi di studi di coorte, l'odds ratio (OR) per la cardiopatia ischemica risultava essere di 2.77 (intervallo di confidenza al 95% (CI) 2.12–3.61)<sup>25</sup>. Tuttavia, un workshop del 2021 del *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) ha rilevato che non vi sono evidenze certe di associazioni indipendenti tra PCOS e CVD<sup>26</sup>. Al contrario, le Linee Guida Internazionali per la Gestione della PCOS, pubblicate nel 2023, raccomandano che la PCOS venga inserita come fattore di rischio CV negli strumenti di valutazione del rischio standardizzati, che le donne con PCOS vengano considerate ad aumentato rischio di sviluppo di CVD e potenzialmente di mortalità CV, e che dovrebbero essere valutate per i fattori di rischio per lo sviluppo di CVD. Appare quindi doveroso dare priorità alle strategie preventive<sup>27</sup>.

### ***Amenorrea ipotalamica funzionale***

Non è chiaro se l'amenorrea ipotalamica funzionale (FHA), uno spettro di disordini clinici comprendenti deprivazione calorica estrema (anoressia nervosa), dispendio energetico eccessivo (la triade dell'atleta) o l'amenorrea secondaria indotta da stress, sia associata o meno ad un aumentato rischio di sviluppare CVD<sup>28,29</sup>. I modelli animali (primati) di amenorrea secondaria indotta dallo stress hanno dimostrato la presenza di spasmi coronarici anomali e aterosclerosi prematura<sup>30</sup>. Lo studio *Women's Ischemia Syndrome Evaluation* (WISE) ha riportato la presenza di disfunzione endoteliale nelle donne con FHA<sup>31</sup>. Sono tuttavia necessari ulteriori studi per confermare il rischio CV a lungo termine.

### ***Contracezione ormonale***

La correlazione tra contraccettivi orali (CO) e l'aumento del rischio di CVD a breve termine (trombosi, ictus e cardiopatia ischemica) emersa negli anni passati rifletteva l'utilizzo di dosi di etinilestradiolo più elevate rispetto a quelle attuali (< 35 µg e spesso < 20 µg)<sup>15</sup>. In una recente analisi della UK Biobank, è stato osservato un aumento del rischio di ictus (HR 2.49; IC 95% 1.44–4.30) principalmente durante il primo anno di utilizzo<sup>32</sup>. L'utilizzo dei CO combinati (COC) è controindicato nelle donne fumatrici di età maggiore di 35 anni o con anamnesi di ipertensione arteriosa non controllata o trombofilia<sup>15</sup>. Le donne che soffrono di emicrania ed utilizzano COC hanno un rischio maggiore di ictus; quelle con dislipidemia hanno invece un rischio più elevato di IMA ed ictus<sup>22</sup>. Le donne con una storia di ipertensione gestazionale che hanno in seguito utilizzato COC hanno dimostrato di avere un rischio più elevato di IMA e tromboembolia venosa (TEV) rispetto alle utilizzatrici di COC che non condividono la stessa anamnesi<sup>33</sup>. Nelle donne con CVD o con un elevato rischio basale di CVD, le opzioni contraccettive da preferire sono quelle *long-acting* e quelle a base di solo progestinico<sup>14</sup>. I progestinici possono avere effetti indipendenti sulla salute vascolare<sup>34</sup>. Il rischio trombotico sembra essere inferiore per quanto riguarda i CO contenenti norgestrel o levonorgestrel rispetto a quelli contenenti desogestrel o gestodene; il rischio potrebbe essere ancora più elevato per quelli contenenti drospirenone<sup>35</sup>. Per rispondere alla domanda se i COC conferiscano rischi CVD a lungo termine o possibili benefici sono necessari ulteriori studi<sup>36</sup>.



## **Infertilità**

In uno studio prospettico di coorte del *Nurses' Health Study II* (n = 103.729), il 27.6% dei partecipanti riportava una condizione di infertilità<sup>37</sup>. Le partecipanti con storia di infertilità avevano un rischio maggiore di sviluppare una malattia coronarica (HR 1.13; UC 95% 1.01-1.26), in particolare coloro in cui l'infertilità si era manifestata ad un'età più precoce ( $\leq 25$  anni) (HR 1.26; IC 95% 1.09-1.46). Le cause di infertilità erano principalmente riconducibili a disturbi dell'ovulazione (HR 1.28; IC 95% 1.05- 1.55) o endometriosi (HR 1.42; IC 95% 1.09- 1.85). Non era invece specificato se le donne avessero la PCOS o una riduzione della riserva ovarica, se fossero stati utilizzati farmaci per l'induzione dell'ovulazione o se vi fosse presenza di infiammazione sistemica. In un follow-up prospettico dello studio *Women's Health Initiative* (WHI), una storia clinica di infertilità è stata associata ad un aumento del rischio di insufficienza cardiaca, specialmente con frazione di eiezione conservata (HR 1.27;  $p = 0.002$ )<sup>38</sup>. Questa associazione era indipendente dalla presenza di fattori di rischio cardiovascolari tradizionali. È importante segnalare che sono state riscontrate complicanze cardiovascolari peripartum (preeclampsia, insufficienza cardiaca, aritmie, ictus, edema polmonare e TEV) nei casi in cui il concepimento è stato ottenuto attraverso procedure di fecondazione assistita<sup>39</sup>.

## **Eventi avversi in gravidanza**

Nel 2018, l'ACOG e l'AHA hanno promosso una collaborazione per l'identificazione e la riduzione del rischio di insorgenza di CVD nelle donne<sup>40</sup>. Gli eventi avversi che si riscontrano in gravidanza (*Adverse pregnancy outcomes*, APOs) – la preeclampsia, il diabete gestazionale, i neonati piccoli per età gestazionale (SGA), il basso peso alla nascita, il ritardo di crescita e il parto pretermine – si presentano più comunemente nelle donne con fattori di rischio pre-gravidici tra cui l'ipertensione arteriosa, l'alterata tolleranza al glucosio, l'iperlipidemia e l'obesità. Tutte queste condizioni predicono il rischio futuro di CVD<sup>41</sup>.

Una revisione della letteratura ha esaminato l'associazione esistente tra i fattori riproduttivi nelle giovani donne e la successiva comparsa di CVD<sup>22</sup>. L'articolo includeva 24 meta-analisi e 8 revisioni sistematiche con un follow-up mediano di 8-10 anni, valutando l'associazione tra fattori legati alla fertilità e la comparsa di eventi avversi in gravidanza con la successiva comparsa di CVD (esito cardiovascolari multipli, cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica, ictus e insufficienza cardiaca). Le donne con preeclampsia ricorrente presentavano il rischio più elevato:

un aumento di 3 volte di sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia. La preeclampsia è stata associata a un rischio 2 volte maggiore di esiti CV multipli, tra cui la cardiopatia ischemica e l'ictus. L'ipertensione gestazionale, il distacco della placenta e gli aborti ricorrenti sono stati associati ad un aumento del rischio cardiovascolare di 1.5-1.9 volte. Il menarca precoce, il parto pretermine e la PCOS sono stati associati ad un aumento del rischio <1.5 volte.

In un'altra analisi, un disturbo ipertensivo nella prima gravidanza è stato associato ad un aumento significativo del rischio di CVD (CHD o ictus) (HR 1.6)<sup>42</sup>. Distinguendo la preeclampsia rispetto all'ipertensione gestazionale, la preeclampsia veniva associata ad un rischio di 2.2 volte maggiore di sviluppare una malattia coronarica, mentre l'ipertensione gestazionale veniva associata ad un rischio di sviluppare un ictus di 1.6 volte<sup>42</sup>. I potenziali meccanismi fisiopatologici che correlano i disturbi ipertensivi della gravidanza con le CVD comprendono la disfunzione endoteliale e l'infiammazione<sup>14</sup>. Un'analisi di randomizzazione mendeliana ha rilevato che qualsiasi disturbo ipertensivo della gravidanza è associato allo sviluppo di CHD e ictus ischemico<sup>43</sup>. Per sottolineare l'entità del rischio ostetrico, è stato recentemente messo sotto i riflettori l'impatto sul ciclo di vita intergenerazionale, evidenziando come la salute materna nell'intervallo tra le gravidanze possa influire sulla salute futura del feto<sup>44</sup>. Una revisione dei registri delle nascite nazionali danesi ha messo in evidenza che i nati da madri con disturbi ipertensivi in gravidanza avevano un rischio maggiore di sviluppare il diabete<sup>45</sup>.

La storia personale di eventi avversi in gravidanza rappresenta una sfida per il clinico. Riconoscendo la necessità di una collaborazione tra cardiologi e ginecologi per promuovere l'identificazione e la riduzione del rischio di insorgenza delle CVD<sup>40</sup>, è stato raccomandato di porre maggior enfasi sulla consulenza pregravidica, sul monitoraggio durante la gravidanza, sulla pianificazione del parto e sul follow-up prolungato del postpartum con un'adeguata assistenza multidisciplinare<sup>44,46-49</sup>. Negli Stati Uniti, dove i tassi di mortalità materna sono tra i più alti tra i paesi sviluppati, alcuni centri universitari hanno istituito le unità di cardio-ostetricia per facilitare la realizzazione di questi obiettivi<sup>46</sup>, una misura sostenuta dalla *Lancet Commission*<sup>3</sup>.

### ***Carcinoma della mammella***

Il carcinoma della mammella e le CVD condividono fattori di rischio comuni: età, alimentazione, familiarità, consumo di alcol, terapia ormonale sostitutiva, obesità/sovrappeso, attività fisica e uso di tabacco<sup>50</sup>. Sebbene il carcinoma della mammella non rappresenti di per sé un evento della vita

riproduttiva, il suo trattamento spesso sospende la funzione riproduttiva femminile e compromette la produzione ormonale ovarica. Il campo della cardio-oncologia è emerso con l'avanzare della consapevolezza clinica delle implicazioni CV dovute al carcinoma della mammella stesso e alle terapie antitumorali. In una coorte del registro dei tumori del *Surveillance, Epidemiology, and End Results* che includeva donne sottoposte a trattamento definitivo per il carcinoma mammario localizzato e con una sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi iniziale di malattia, l'incidenza cumulativa della mortalità non correlata al carcinoma al seno era quasi sette volte superiore all'incidenza cumulativa della mortalità causata dal carcinoma della mammella stesso. La causa di morte più comunemente riscontrata è stata quella da CVD, che ha interessato il 30% della popolazione in esame<sup>51</sup>.

Se si prendono in considerazione le diverse terapie antitumorali – la chemioterapia, la radioterapia e la terapia endocrina – ciascuna di esse influisce in modo diverso sul rischio CV. La chemioterapia contribuisce all'insorgenza di insufficienza ovarica iatrogena, mentre agenti come le antracicline e il trastuzumab contribuiscono direttamente al danno CV, aumentando il rischio di insufficienza cardiaca congestizia<sup>50</sup>. La radioterapia (RT) della parete toracica aumenta il rischio di cardiopatia ischemica, di danno valvolare e pericardico e di cardiomiopatia<sup>11,50,52,53</sup>. Nello studio *Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology* (WECARE) condotto su giovani donne (< 55 anni) con carcinoma della mammella, la RT sulla parete toracica sinistra è stata associata a un aumento significativo di 2.5 volte di sviluppare eventi CV rispetto alla RT sulla parete toracica destra<sup>54</sup>. In un altro studio, l'insufficienza cardiaca e la fibrillazione/flutter atriale si dimostravano eventi comuni entro dieci anni dalla RT<sup>55</sup>.

In uno studio di 5 anni condotto nel Regno Unito che ha confrontato i tassi di eventi CV dopo l'inizio della terapia endocrina [inibitori dell'aromatasi (AI) rispetto al tamoxifene], il tasso di IMA o ictus risultava simile tra i due trattamenti, mentre il tasso di insufficienza cardiaca risultava significativamente aumentato dell'86% e la mortalità da eventi CV aumentata del 50% con gli AI rispetto al tamoxifene<sup>52</sup>. In un'analisi separata, è stato evidenziato come gli eventi trombotici rappresentino il rischio CV predominante nelle donne trattate con i modulatori selettivi del recettore degli estrogeni mentre, per quanto riguarda le donne trattate con gli AI fossero la sindrome metabolica, l'ipertensione e la dislipidemia ad essere prevalenti e ad aumentare i tassi di eventi CV<sup>56</sup>.

In sintesi, per le donne sottoposte a trattamento per il carcinoma della mammella, lo screening e l'identificazione dei fattori di rischio di CVD e la promozione di uno stile di vita sano sono di importanza prioritaria. Per le donne con una storia di carcinoma della mammella precedentemente trattato, queste misure dovrebbero essere mantenute. L'invio della paziente per una valutazione cardiologica potrebbe essere appropriato per monitorare la funzione cardiaca in relazione ai trattamenti specifici a cui è stata sottoposta, allo sviluppo di sintomi e alla presentazione clinica, come supportato dalla *Lancet Commission*<sup>3,50,53</sup>.

## **Menopausa**

Mentre gli eventi riproduttivi riportati finora riguardano solo alcune donne, la menopausa è un evento universale per ogni individuo femminile dotato di ovaie e con funzione riproduttiva conservata che vive sufficientemente a lungo. La transizione menopausale può essere considerata un portale che conduce alla seconda metà della vita, e in quanto tale, fornisce l'occasione di rivalutare lo stile di vita, riconoscere le criticità per la salute presenti o potenziali e incoraggiare un approccio proattivo al benessere futuro, in particolare sul versante CV<sup>57</sup>. La complessità delle modificazioni cardio-metaboliche nel corso della transizione menopausale è stata recentemente sottolineata in altre pubblicazioni<sup>13,16,58</sup>. Sono quattro gli aspetti chiave che possono influenzare il rischio di malattie CV, ovvero: le modificazioni cardio-metaboliche, i sintomi menopausali, la durata della vita riproduttiva e la terapia ormonale della menopausa.

### ***Modificazioni cardiometaboliche***

Durante la transizione menopausale, aumenta la prevalenza di sindrome metabolica e aterosclerosi subclinica<sup>16,58</sup>. Dal punto di vista clinico, si assiste ad un aumento di peso (dovuto all'età) e ad una redistribuzione del tessuto adiposo a livello addominale (dovuta alla menopausa), oltre che ad un aumento del tessuto adiposo viscerale<sup>58</sup>. L'insulino-resistenza, i cambiamenti avversi nel profilo lipidico (aumento delle lipoproteine a bassa densità e dei trigliceridi) e le alterazioni a carico della composizione e del metabolismo del muscolo scheletrico possono contribuire ulteriormente al profilo cardio-metabolico sfavorevole che caratterizza la transizione<sup>16,58</sup>.

### ***Sintomatologia vasomotoria***

Tra i numerosi sintomi che caratterizzano la transizione menopausale, il rischio CV si associa alla sintomatologia vasomotoria, ai disturbi del sonno e alla depressione. Dati emersi dallo studio longitudinale *Study of Women Across the Nation* (SWAN) hanno evidenziato diversi pattern

attraverso cui si manifestano i sintomi vasomotori nel corso della transizione menopausale<sup>59</sup>. L'inizio precoce dei sintomi vasomotori, sia che questi persistano o diminuiscano dopo la menopausa, si associava ad un aumento dello spessore intimale carotideo<sup>59</sup>. L'associazione tra rischio CV sfavorevole e inizio precoce delle vampate nella fase premenopausale è stata ulteriormente confermata<sup>60</sup>. Le donne con sintomi vasomotori hanno una ridotta funzione endoteliale, aumentata calcificazione aortica, aumentata calcificazione delle arterie coronariche, aumentato spessore medio-intimale carotideo e delle placche carotidee, ridotto controllo vagale acuto, specialmente se sovrappeso o obese e se i sintomi vasomotori sono comparsi presto nella transizione menopausale (40-53 anni)<sup>61</sup>. L'associazione tra sintomi vasomotori e rischio di CVD è stata riportata in diverse coorti (*SWAN*, *WISE*, *Healthy Woman Study*, *MsHeart*<sup>61</sup> e *International Collaboration for a Life Course Approach to Women's Reproductive Health and Chronic Disease Events Consortium*)<sup>62</sup>. La comparsa precoce di sintomi vasomotori rappresenta il fattore predittivo più importante di CVD subclinica, anche rispetto ai fattori di rischio tradizionali e ai livelli di ormoni sessuali circolanti<sup>61</sup>. I ricercatori hanno inoltre identificato un rischio circa doppio di eventi CV nelle donne della coorte SWAN che riportavano sintomi vasomotori frequenti per una durata di due decenni<sup>63</sup>. I sintomi vasomotori stanno quindi emergendo quale nuovo fattore di rischio CV femminile<sup>63</sup>. Esistono anche evidenze di un'associazione tra sintomi vasomotori e storia di disordini ipertensivi della gravidanza e diabete gestazionale<sup>64,65</sup>. Non è ancora noto se il trattamento della sintomatologia vasomotoria determini una riduzione del rischio CV.

### ***Durata della vita riproduttiva***

La vita riproduttiva si estende dal menarca alla menopausa e dura circa 40 anni in media. Le donne che vanno incontro alla menopausa prima dei 40 anni, con una durata della vita riproduttiva inferiore ai 30 anni, mostrano un aumento del rischio CV<sup>11</sup>. Un'analisi di dati raccolti in 15 studi osservazionali in cinque paesi, includendo 301.438 donne, ha identificato un aumento del rischio di CVD nelle donne con un'età menopausale inferiore ai 40 anni<sup>66</sup>. Il tasso di eventi CV era 4.1/1000 persone-anno; HR 1.55 (95% CI 1.38–1.73), in linea con i risultati di altri studi<sup>22,67,68</sup>. Una minor durata della vita riproduttiva è stata associata ad un aumento del rischio di cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca e diabete<sup>21,69,70</sup>. Il fatto che tali associazioni riflettano fattori di rischio (genetica, stile di vita, rischio ambientale) che predispongono ad un invecchiamento prematuro o rappresentino semplicemente la conseguenza della carenza estrogenica è ancora argomento di ricerca e di dibattito<sup>71-73</sup>.

### ***Terapia ormonale della menopausa***

Negli anni Ottanta, gli studi osservazionali sembravano suggerire un beneficio della terapia estrogenica sui fattori di rischio CV, sui marcatori di rischio V e sulle manifestazioni cliniche delle CVD<sup>74</sup>. Lo studio clinico *Postmenopausal Estrogen and Progestin Intervention* (PEPI) suggeriva un effetto da neutro a positivo della terapia con estrogeni equine coniugati (CEE) e medrossiprogesterone acetato (MPA) o progesterone micronizzato sui fattori di rischio CV<sup>75</sup>. I successivi studi randomizzati controllati hanno arruolato donne tra i 50 e i 79 anni al fine di valutare il ruolo della terapia ormonale come prevenzione secondaria (per esempio, lo studio *Heart and Estrogen Progestin Replacement Study*, HERS)<sup>76</sup> o primaria (per esempio, *Women's Health Initiative*, WHI)<sup>77,78</sup>, con risultati deludenti. Nel WHI, i rischi (cardiopatía ischemica, ictus, trombosi venosa e carcinoma mammario) superavano i benefici (tra cui la riduzione dell'incidenza di fratture e di neoplasia al colon-retto)<sup>78</sup>. Quando sono stati esaminati i risultati nel braccio trattato solo con CEE rispetto alla terapia combinata (CEE più MPA), emergevano risultati contrari, sia per quanto riguarda il rischio CV che quello di neoplasia mammaria (più eventi con la terapia combinata, meno eventi con CEE)<sup>78</sup>. Ulteriori analisi hanno rivelato un beneficio sulla mortalità nelle donne giovani che assumevano CEE da soli<sup>79,80</sup>. Una recente analisi di 60 revisioni sistematiche, 102 metanalisi di studi randomizzati controllati e 38 metanalisi di studi osservazionali, suggeriva un beneficio sulla mortalità per CVD con la terapia solo estrogenica, ma un effetto negativo della terapia combinata su ictus e incidenza di CVD<sup>81</sup>. Successive analisi dei risultati del WHI, stratificati per età e tempo trascorso dalla menopausa, hanno fornito informazioni più rilevanti su rischi e benefici dal punto di vista clinico<sup>77,78</sup>. Considerando che le donne più giovani (50-59 anni) hanno più facilmente sintomi vasomotori, era rassicurante il fatto che il rischio era inferiore rispetto alle donne di  $\geq 60$  anni<sup>78</sup>. La maggior parte degli esperti raccomanda una valutazione per gradi successivi dell'appropriatezza e della sicurezza dell'utilizzo della terapia ormonale per il trattamento dei sintomi menopausali<sup>57,82-85</sup>. Questa include l'individuazione di controindicazioni, la valutazione del rischio CV e mammario e la conferma della presenza o meno dell'utero. Nelle donne candidate a terapia ormonale, l'assenza di controindicazioni e il basso rischio basale di CVD e neoplasie mammarie permettono di scegliere tra tutte le opzioni ormonali disponibili. Per le pazienti con rischio CV intermedio, l'opzione preferibile è rappresentata dall'estradiolo transdermico, associato al progesterone micronizzato, se è necessaria la protezione endometriale. Le preparazioni transdermiche hanno minor impatto su

coagulazione, pressione arteriosa, trigliceridi, PCR e SHBG; pertanto, a bassi dosaggi possono essere utilizzate nelle donne con rischio trombofilico, ipertensione arteriosa, obesità, sindrome metabolica, diabete e storia di malattia biliare<sup>57</sup>. Invece, per le donne con elevato rischio CV andrebbero considerate le opzioni non ormonali per il trattamento della sintomatologia vasomotoria. Il progesterone micronizzato sembra avere un effetto minimo se non nullo sul profilo lipidico<sup>75</sup>. Numerosi studi osservazionali (ESTHER, E3N, *Million Women Study*) hanno valutato il rischio trombotico, evidenziando un rischio maggiore per il MPA rispetto agli altri progestinici<sup>86-88</sup>. Sembra che il progesterone micronizzato e i derivati del pregnano abbiano un effetto neutro sul rischio di trombosi<sup>86</sup>.

### **Rischio di malattia cardiovascolare e benefici della terapia ormonale**

Qual è l'opinione attuale riguardo all'impatto della terapia ormonale della menopausa sul rischio CV? Se la terapia viene iniziata entro i 60 anni o 10 anni dalla menopausa, il rapporto rischio-beneficio è generalmente favorevole nelle donne che la utilizzano per il trattamento dei sintomi menopausali o per la prevenzione della perdita di densità ossea e delle fratture osteoporotiche. Oltre i 60 anni o i 10 anni dalla menopausa, è riportato un rischio relativo aumentato di cardiopatia ischemica, trombosi e demenza<sup>85</sup>. Qual è l'opinione attuale riguardo i benefici CV della terapia ormonale? Questa domanda continua a generare controversie.

### ***L'ipotesi della finestra temporale di opportunità***

In risposta ai risultati negativi riportati dagli studi sull'utilizzo della terapia ormonale come prevenzione primaria o secondaria degli eventi CV, è stata rivalutata l'ipotesi della finestra temporale di opportunità, inizialmente promossa da Thomas Clarkson sulla base dei suoi studi sui primati<sup>89</sup>. I suoi risultati suggerivano che la terapia estrogenica potesse prevenire la malattia cardiovascolare se iniziata in prossimità della menopausa in donne giovani con un apparato cardiovascolare sano. Alcuni risultati del WHI erano in linea con questa ipotesi. Le donne tra i 50 e i 59 anni trattate con la terapia estrogenica per 7.2 anni mostravano una riduzione del rischio di IMA, calcificazione delle arterie coronariche e una frequenza minore di procedure di rivascularizzazione<sup>78</sup>. Lo studio *Danish Osteoporosis Prevention Study* (DOPS) è stato disegnato per valutare gli effetti della terapia ormonale sulla salute ossea in donne in perimenopausa o recente postmenopausa. Pur essendo uno studio in aperto con possibili critiche metodologiche, le donne in terapia ormonale mostravano una riduzione a 10 anni di un outcome predefinito di

sicurezza Cv, che tiene conto delle morti o ospedalizzazioni per IMA o insufficienza cardiaca<sup>90</sup>. Con l'intento di confermare la validità dell'ipotesi della finestra di opportunità, sono stati realizzati due studi clinici randomizzati controllati con placebo utilizzando come endpoint la calcificazione delle arterie coronariche (CAC) e lo spessore intimale carotideo, quali surrogati della patologia CV subclinica. Lo studio *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS) ha valutato due differenti preparazioni estrogeniche (estrogeni equini coniugati a un dosaggio minore rispetto a quello utilizzato nel WHI e estradiolo transdermico ad un dosaggio equivalente a 0.625 mg di CEE), entrambe associate a progesterone micronizzato per via orale con schema sequenziale. Al termine dello studio, non vi erano differenze in termini di progressione dell'aterosclerosi per nessuno dei due trattamenti rispetto al placebo<sup>91</sup>. Lo studio *Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol* (ELITE) ha valutato la terapia con estradiolo orale associato a progesterone intravaginale in donne in menopausa da meno di 6 anni o più di 10 anni. Dopo 5 anni di follow-up, lo spessore intimo-mediale carotideo progrediva meno nelle donne che avevano iniziato la terapia prima di 6 anni dalla menopausa; il grado di calcificazione coronarica era simile nei due gruppi<sup>92</sup>.

Incoerenze nei risultati degli studi clinici possono riflettere l'eterogeneità dei soggetti in termini di età, stato di salute all'arruolamento, dose estrogenica, preparazione, via di somministrazione o esposizione contemporanea al progestinico, e hanno dissuaso alcuni dal raccomandare la terapia ormonale per la prevenzione della patologia Cv<sup>3,57,85</sup>, mentre altri sostengono che l'uso precoce della terapia estrogenica possa fornire benefici C<sup>13,82</sup>. Fattori che nei diversi studi sembrano supportare l'ipotesi della finestra temporale di opportunità includono l'utilizzo di preparazioni estrogeniche orali in dosi equivalenti o maggiori di CEE 0.625 mg con minima esposizione progestinica, durata  $\geq 5$  anni, età  $< 60$  anni, prossimità all'epoca della menopausa ( $\leq 6$  anni)<sup>74</sup>. Sulla base di queste evidenze alcuni gruppi scientifici, tra cui IMS, riconoscono il possibile ruolo della terapia ormonale in prevenzione primaria, benché questa non rappresenti la sua indicazione<sup>82</sup>.

### ***Durata della terapia***

Spesso ci si interroga riguardo alla prosecuzione della terapia con il progredire dell'età o alla ripresa della terapia in caso di ricomparsa delle vampate dopo la sospensione<sup>93</sup>. Purtroppo la scarsa disponibilità di dati sulla sicurezza del sospendere e riassumere la terapia o proseguirla per tempi prolungati dopo averla iniziata per il trattamento dei sintomi vasomotori in prossimità della



menopausa non permette di fare raccomandazioni certe. Sulla base di *consensus statement* condivisi da diversi gruppi di esperti, è possibile proseguire la terapia ormonale in donne sane oltre i 65 anni di età in assenza di controindicazioni, rivalutando il quadro annualmente e discutendo rischi e benefici sulla base dello stato di salute individuale<sup>57,82-85</sup>. L'utilizzo di preparazioni transdermiche e la riduzione del dosaggio estrogenico rappresentano misure basate sul buon senso<sup>93</sup>. Qualora sopraggiungano comorbidità che alterino il profilo di sicurezza, risulta prudente passare ad una terapia non ormonale per il controllo dei sintomi<sup>93</sup>.

### **Considerazioni per la menopausa prematura e l'insufficienza ovarica prematura**

Benché non sia stato evidenziato un aumento della mortalità al follow-up a 18 anni del WHI in nessun gruppo di età, i dati suggerivano un beneficio in termini di mortalità nelle pazienti in menopausa prematura dovuta ad annessiectomia bilaterale. Nelle donne (isterectomizzate) in terapia solo con CEE dopo annessiectomia tra i 50-59 anni, la mortalità si riduceva del 32%; se l'annessiectomia era stata eseguita prima dei 45 anni, la mortalità si riduceva del 40%<sup>80</sup>. Per le donne con insufficienza ovarica prematura (POI) e menopausa prematura, in assenza di controindicazioni o elevato rischio CV o mammario, è universalmente raccomandato l'utilizzo della terapia ormonale a partire dalla diagnosi e fino all'età attesa della menopausa, quando l'indicazione a proseguire deve essere rivalutata<sup>57,83,85,94-99</sup>.

La maggior parte degli studi ha identificato un aumento del rischio di eventi CV associato alla POI<sup>22,68,100,101</sup>. Nello studio *Canadian Longitudinal Study on Aging*, donne con POI mostravano un punteggio di rischio di Framingham a 10 anni maggiore rispetto alle donne con menopausa naturale all'età attesa, simile al rischio evidenziato nella menopausa chirurgica<sup>103</sup>. Secondo uno studio di randomizzazione mendeliana il rischio di CVD (fibrillazione atriale, malattia coronarica, insufficienza cardiaca e ictus) aumenta con un'età minore al primo figlio, numero di figli nati vivi e minore età al menarca, senza trovare associazione con l'età menopausale<sup>104</sup>. Questi dati sono provocatori e sottolineano la necessità di ulteriori studi che definiscano meglio i fattori di rischio CV e supportino le raccomandazioni per la pratica clinica.

### **Prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari**

Negli ultimi 5 anni, le recenti raccomandazioni per la prevenzione del rischio CV nelle donne hanno puntato l'attenzione sullo screening dei fattori di rischio sesso-specifici<sup>11,105,106</sup>. L'adozione di una prospettiva basata sul ciclo di vita, ponendo attenzione agli eventi riproduttivi come

sottolineato in questo *White paper*, rappresenta un'opportunità per il clinico. In futuro, i fattori di rischio sesso-specifici verranno inclusi negli strumenti di calcolo del rischio CV. Lo stretto monitoraggio e l'intervento precoce sui fattori di rischio cardio-metabolico rappresentano le strategie chiave che possono almeno in parte mitigare l'aumento del rischio CV associato a questi fattori riproduttivi. Dal punto di vista dello stile di vita (esercizio, dieta, controllo del peso, smettere di fumare), le indicazioni per la prevenzione sono universali. Oltre a queste misure, la WHF, la cui missione è promuovere la salute CV in tutti i paesi/etnie, raccomanda anche di evitare alcolici e stress. Per quanto riguarda la valutazione e il controllo della pressione arteriosa, glicemia e profilo lipidico, le raccomandazioni del WHF sono le medesime seguite negli Stati Uniti e negli altri paesi industrializzati.

La strategia accettata è quella di incoraggiare comportamenti sani (mangiare meglio, essere più attivi fisicamente e mentalmente, smettere di fumare, dormire bene, controllare il peso) e di controllare questi tre fattori di rischio: profilo lipidico, glicemia e pressione arteriosa<sup>107</sup>. Il concetto di "salute CV ideale" presuppone che tutti questi obiettivi siano raggiunti<sup>107</sup>. Negli Stati Uniti, tuttavia, la prevalenza di salute CV ideale è inferiore all'1%. Il numero di persone con almeno 5 parametri ottimali diminuisce con l'età: 45% negli adolescenti; 32% tra i 20 e i 39 anni, ovvero in corrispondenza del picco di gravidanze; 11% tra 40-59 anni, che includono la transizione menopausale; e solo il 4% oltre i 60 anni, quando si manifestano clinicamente le CVD<sup>107</sup>. L'entità dei benefici che derivano dall'impegnarsi per raggiungere uno stato di salute CVD ideale sono ben noti. Oltre alla riduzione degli eventi e della mortalità CV, i dati suggeriscono un beneficio sul rischio oncologico, di demenza, di malattie renali in stadio avanzato e di broncopatia cronica ostruttiva. I benefici potrebbero inoltre includere un miglioramento della funzione cognitiva e della qualità della vita, un aumento della longevità e una riduzione dei costi sanitari<sup>107</sup>.

Da un punto di vista globale, rimangono sfide da affrontare con urgenza per ottenere un'adeguata prevenzione CV per tutti. Devono essere affrontate tutte quelle condizioni psicologiche, etniche, socioeconomiche, geografiche e ambientali che compartano disparità nell'accesso alle cure mediche, alle risorse di divulgazione delle informazioni sanitarie e del benessere CV<sup>3</sup>. La Commissione Lancet ha recentemente fornito una panoramica di condizioni specifiche che devono essere considerate nell'implementazione di strategie preventive in determinati contesti geografici<sup>3</sup>. La consapevolezza dei medici riguardo alle differenze etniche in termini di rischio CV e delle

strategie preventive nei paesi di appartenenza rappresenta un passo essenziale per una gestione efficace<sup>108</sup>.

Le raccomandazioni finali della Commissione Lancet includono:

- (1) Colmare le lacune conoscitive attraverso studi clinici con adeguata potenza e sistemi di sorveglianza sanitaria;
- (2) Migliorare la consapevolezza del rischio CV nel genere femminile attraverso programmi educazionali;
- (3) Porre attenzione ai fattori di rischio tradizionali, a quelli sesso-specifici e a quelli poco riconosciuti attraverso screening, diagnosi e interventi precoci;
- (4) Rafforzare i sistemi sanitari e coinvolgere le figure professionali coinvolte.

## **PUNTI CHIAVE**

- Numerosi eventi riproduttivi possono essere associati ad un aumento del rischio CV nella donna.
- Lo sviluppo di una checklist degli eventi riproduttivi associati al rischio CV può supportare i medici nella raccolta di dati anamnestici rilevanti, aumentando l'attenzione nel sorvegliare i fattori di rischio tradizionali, e nella raccomandazione di adeguate misure preventive.
- L'inclusione negli strumenti di calcolo del rischio CV degli aspetti riproduttivi associati al rischio cardiovascolare porterebbe ad una maggiore consapevolezza e validerebbe la loro rilevanza.
- Implementare azioni preventive precoci, nel momento in cui si identifica il fattore di rischio riproduttivo, potrebbe migliorare gli esiti delle CVD.
- Rafforzare le misure preventive in occasione di ogni visita aumenta la consapevolezza del rischio CVD nella popolazione femminile e favorisce le attitudini preventive.

***Potenziali conflitti di interesse*** L'autore riferisce di prendere parte al Data and Safety Monitoring Board per ICON Clinical Research in nome di Mithra Pharmaceuticals.

L'autore è unico responsabile del contenuto della stesura dell'articolo.

***Fonte di finanziamento:*** nessuna.

## Referenze

1. World Heart Federation. What is cardiovascular disease? Available at <https://world-heart-federation.org/what-is-cvd/>; accessed 6/24/23.
2. World Heart Federation. Women & CVD. Available at <https://world-heart-federation.org/what-we-do/women-cvd/>; accessed 6/24/23.
3. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021 Jun 19;397(10292):2385-2438. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00684-X.
4. Wenger NK, Lloyd-Jones DM, Elkind MSV, et al. American Heart Association. Call to Action for Cardiovascular Disease in Women: Epidemiology, Awareness, Access, and Delivery of Equitable Health Care: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Jun 7;145(23): e1059-e1071. doi: 10.1161/CIR.0000000000001071.
5. Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, et al. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation*. 2005 Feb 1;111(4):499-510. doi: 10.1161/01.CIR.0000154568.43333.82.
6. Leifheit-Limson EC, D'Onofrio G, Daneshvar M, et al. Sex Differences in Cardiac Risk Factors, Perceived Risk, and Health Care Provider Discussion of Risk and Risk Modification Among Young Patients with Acute Myocardial Infarction: The VIRGO Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Nov 3;66(18):1949-1957. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.859.
7. Cushman M, Shay CM, Howard VJ, et al. American Heart Association. Ten-Year Differences in Women's Awareness Related to Coronary Heart Disease: Results of the 2019 American Heart Association National Survey: A Special Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Feb 16;143(7): e239-e248. doi: 10.1161/CIR.0000000000000907.
8. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, et al. Acute myocardial infarction in women. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133:916–947.
9. Stuenkel CA. Do we have new preventive strategies for optimizing cardiovascular health in women? *Climacteric*. 2019 Apr;22(2):133-139. doi: 10.1080/13697137.2018.1561665.

10. Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, et al. Sex Differences in Ischemic Heart Disease: Advances, Obstacles, and Next Steps. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018 Feb;11(2): e004437. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004437.
11. Agarwala A, Michos ED, Samad Z, et al. The Use of Sex-Specific Factors in the Assessment of Women's Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2020 Feb 18;141(7):592-599. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043429.
12. Elder P, Sharma G, Gulati M, Michos ED. Identification of female-specific risk enhancers throughout the lifespan of women to improve cardiovascular disease prevention. *Am J Prev Cardiol*. 2020 Jun 6; 2:100028. doi: 10.1016/j.ajpc.2020.100028.
13. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021 Mar 7;42(10):967-984. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1044. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Jul 1;43(25):2372.
14. O'Kelly AC, Michos ED, Shufelt CL, et al. Pregnancy and Reproductive Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women. *Circ Res*. 2022 Feb 18;130(4):652-672. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319895.
15. Kim C, Catov J, Schreiner PJ, et al. Women's Reproductive Milestones and Cardiovascular Disease Risk: A Review of Reports and Opportunities from the CARDIA Study. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5): e028132. doi: 10.1161/JAHA.122.028132.
16. Nappi RE, Chedraui P, Lambrinoudaki I, Simoncini T. Menopause 1. Menopause: a cardiometabolic transition. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10:442-456.
17. Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu LS, Badimon L, et al. Women, lipids, and atherosclerotic cardiovascular disease: a call to action from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2023 Aug 23: ehad472. doi: 10.1093/eurheartj/ehad472.
18. Xiao B, Velez Edwards DR, Lucas A, et al. Regeneron Genetics Center. Inference of Causal Relationships Between Genetic Risk Factors for Cardiometabolic Phenotypes and Female-Specific Health Conditions. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5): e026561. doi: 10.1161/JAHA.121.026561.

19. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019 Jun 18;139(25): e1082-e1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625. Erratum in: *Circulation*. 2019 Jun 18;139(25): e1182-e1186.
20. ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. *Obstet Gynecol*. 2015 Dec;126(6): e143-e146. doi: 10.1097/AOG.0000000000001215.
21. Ley SH, Li Y, Tobias DK, et al. Duration of Reproductive Life Span, Age at Menarche, and Age at Menopause Are Associated with Risk of Cardiovascular Disease in Women. *J Am Heart Assoc*. 2017 Nov 2;6(11): e006713. doi: 10.1161/JAHA.117.006713.
22. Okoth K, Chandan JS, Marshall T, et al. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review. *BMJ*. 2020 Oct 7;371:m3502. doi: 10.1136/bmj.m3502. Erratum in: *BMJ*. 2020 Oct 14;371:m3963.
23. Wang YX, Arvizu M, Rich-Edwards JW, et al. Menstrual cycle regularity and length across the reproductive lifespan and risk of premature mortality: prospective cohort study. *BMJ*. 2020 Sep 30;371:m3464. doi: 10.1136/bmj.m3464.
24. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med*. 2020 Oct;30(7):399-404. doi: 10.1016/j.tcm.2019.08.010.
25. Zhang J, Xu JH, Qu QQ, Zhong GQ. Risk of Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Polycystic Ovarian Syndrome Women: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Front Cardiovasc Med*. 2020 Nov 12; 7:552421. doi: 10.3389/fcvm.2020.552421.
26. Cardiovascular Risk Across the Lifespan for Polycystic Ovary Syndrome Workshop, October 22, 2021 <https://www.nhlbi.nih.gov/events/2021/cardiovascular-risk-across-lifespan-polycystic-ovary-syndrome-workshop>. Accessed 26 Jun 2023.
27. Teede HJ, Thien Tay C, Laven JJE, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2023 Aug 15: dgad463. doi: 10.1210/clinem/dgad463

28. Shufelt CL, Torbati T, Dutra E. Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med.* 2017 May;35(3):256-262. doi: 10.1055/s-0037-1603581.
29. Kuehn BM. Rising Heart Risks for Young Women Linked to Low Estrogen. *Circulation.* 2019 Jan 22;139(4):549-550. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038754.
30. Kaplan JR, Manuck SB, Anthony MS, Clarkson TB. Premenopausal social status and hormone exposure predict postmenopausal atherosclerosis in female monkeys. *Obstet Gynecol.* 2002; 99:381–8.
31. Bairey Merz CN, Berga S, Cook-Weins G, et al. OR19-6 Functional Hypothalamic Amenorrhea and Preclinical Cardiovascular Disease. *J Endocr Soc.* 2022 Nov 1;6(Suppl 1): A249. doi: 10.1210/jendso/bvac150.512.
32. Johansson T, Fowler P, Ek WE, et al. Oral Contraceptives, Hormone Replacement Therapy, and Stroke Risk. *Stroke.* 2022 Oct;53(10):3107-3115. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.038659.
33. US Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016 (US MEC). Source: [Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion.](#) Last Reviewed: March 27, 2023. [https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mmwr/mec/appendixD.html#mec\\_personal](https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mmwr/mec/appendixD.html#mec_personal). Accessed 6 Sept 2023.
34. Fabunmi OA, Dlodla PV, Nkambule BB. Investigating cardiovascular risk in premenopausal women on oral contraceptives: Systematic review with meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Apr 25; 10:1127104. doi: 10.3389/fcvm.2023.1127104.
35. UpToDate. Combined estrogen-progestin contraception: Side effects and health concerns. Last updated 27 Mar 2023. [https://www.uptodate.com/contents/combined-estrogen-progestin-contraception-side-effects-and-health-concerns/print?search=risks%20and%20benefit%20of%20progestogens%20in%20oral%20contraceptives&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/combined-estrogen-progestin-contraception-side-effects-and-health-concerns/print?search=risks%20and%20benefit%20of%20progestogens%20in%20oral%20contraceptives&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2). Accessed 6 Sep 2023.
36. Barsky L, Shufelt C, Lauzon M, et al. Prior Oral Contraceptive Use and Longer-Term Mortality Outcomes in Women with Suspected Ischemic Heart Disease. *J Womens Health (Larchmt).* 2021 Mar;30(3):377-384. doi: 10.1089/jwh.2020.8743.

37. Farland LV, Wang YX, Gaskins AJ, et al. Infertility and Risk of Cardiovascular Disease: A Prospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2023 Mar 7;12(5): e027755. doi: 10.1161/JAHA.122.027755.
38. Lau ES, Wang D, Roberts M, et al. Infertility and Risk of Heart Failure in the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Apr 26;79(16):1594-1603. doi: 10.1016/j.jacc.2022.02.020.
39. Zahid S, Hashem A, Minhas AS, et al. Cardiovascular Complications During Delivery Admissions Associated with Assisted Reproductive Technology (from a National Inpatient Sample Analysis 2008 to 2019). *Am J Cardiol.* 2023 Jan 1; 186:126-134. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.08.037.
40. Brown HL, Warner JJ, Gianos E, et al. American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Promoting Risk Identification and Reduction of Cardiovascular Disease in Women Through Collaboration with Obstetricians and Gynecologists: A Presidential Advisory from the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Circulation.* 2018 Jun 12;137(24): e843-e852. doi: 10.1161/CIR.0000000000000582.
41. Hauspurg A, Ying W, Hubel CA, et al. Adverse pregnancy outcomes and future maternal cardiovascular disease. *Clin Cardiol.* 2018 Feb;41(2):239-246. doi: 10.1002/clc.22887.
42. Stuart JJ, Tanz LJ, Rimm EB, et al. Cardiovascular Risk Factors Mediate the Long-Term Maternal Risk Associated with Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2022 May 17;79(19):1901-1913. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.335.
43. Rayes B, Ardissino M, Slob EAW, et al. Association of Hypertensive Disorders of Pregnancy with Future Cardiovascular Disease. *JAMA Netw Open.* 2023 Feb 1;6(2): e230034. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.0034.
44. Khan SS, Brewer LC, Canobbio MM, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Hypertension; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Optimizing Prepregnancy Cardiovascular Health to Improve Outcomes in Pregnant and Postpartum Individuals and Offspring: A Scientific



- Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Feb 14;147(7): e76-e91. doi: 10.1161/CIR.0000000000001124.
45. Yang L, Huang C, Zhao M, et al. Maternal hypertensive disorders during pregnancy and the risk of offspring diabetes mellitus in childhood, adolescence, and early adulthood: a nationwide population-based cohort study. *BMC Med*. 2023 Feb 16;21(1):59. doi: 10.1186/s12916-023-02762-5.
  46. Mehta LS, Warnes CA, Bradley E, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Cardiovascular Considerations in Caring for Pregnant Patients: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Jun 9;141(23): e884-e903. doi: 10.1161/CIR.0000000000000772. Erratum in: *Circulation*. 2020 Jun 9;141(23): e904. Erratum in: *Circulation*. 2021 Mar 23;143(12): e792-e793.
  47. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Stroke Council. Adverse Pregnancy Outcomes and Cardiovascular Disease Risk: Unique Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention in Women: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021 May 4;143(18): e902-e916. doi: 10.1161/CIR.0000000000000961.
  48. Jowell AR, Sarma AA, Gulati M, et al. Interventions to Mitigate Risk of Cardiovascular Disease After Adverse Pregnancy Outcomes: A Review. *JAMA Cardiol*. 2022 Mar 1;7(3):346-355. doi: 10.1001/jamacardio.2021.4391. Erratum in: *JAMA Cardiol*. 2023 Jun 14.
  49. Graves CR, Woldemichael RM, Davis SF. Cardio-Obstetrics: Moving Beyond Programming to Action. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5): e028141. doi: 10.1161/JAHA.122.028141.
  50. Mehta LS, Watson KE, Barac A, et al. American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018

- Feb 20;137(8): e30-e66. doi: 10.1161/CIR.0000000000000556. Erratum in: *Circulation*. 2019 Aug 27;140(9): e543.
51. KC M, Fan J, Hyslop T, et al. Relative Burden of Cancer and Noncancer Mortality Among Long-Term Survivors of Breast, Prostate, and Colorectal Cancer in the US. *JAMA Netw Open*. 2023 Jul 3;6(7): e2323115. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.23115.
  52. Khosrow-Khavar F, Filion KB, Bouganim N, et al. Aromatase Inhibitors and the Risk of Cardiovascular Outcomes in Women with Breast Cancer: A Population-Based Cohort Study. *Circulation*. 2020 Feb 18;141(7):549-559. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044750.
  53. Barish R, Lynce F, Unger K, Barac A. Management of Cardiovascular Disease in Women with Breast Cancer. *Circulation*. 2019 Feb 19;139(8):1110-1120. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039371.
  54. Carlson LE, Watt GP, Tonorezos ES, et al. WECARE Study Collaborative Group. Coronary Artery Disease in Young Women After Radiation Therapy for Breast Cancer: The WECARE Study. *JACC CardioOncol*. 2021 Sep 21;3(3):381-392. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.008.
  55. Jacobs JEJ, L'Hoyes W, Lauwens L, et al. Mortality and Major Adverse Cardiac Events in Patients with Breast Cancer Receiving Radiotherapy: The First Decade. *J Am Heart Assoc*. 2023 Apr 18;12(8): e027855. doi: 10.1161/JAHA.122.027855.
  56. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee JW, et al. American Heart Association Cardio-Oncology Subcommittee of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; and Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Impact of Hormonal Therapies for Treatment of Hormone-Dependent Cancers (Breast and Prostate) on the Cardiovascular System: Effects and Modifications: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med*. 2021 Jun;14(3): e000082. doi: 10.1161/HCG.0000000000000082.
  57. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov;100(11):3975-4011. doi: 10.1210/jc.2015-2236.
  58. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al. American Heart Association Prevention Science Committee of the Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Menopause Transition and Cardiovascular Disease

- Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Dec 22;142(25): e506-e532. doi: 10.1161/CIR.0000000000000912.
59. Tepper PG, Brooks MM, Randolph JF Jr, et al. Characterizing the trajectories of vasomotor symptoms across the menopausal transition. *Menopause*. 2016 Oct;23(10):1067-74. doi: 10.1097/GME.0000000000000676.
  60. Choi HR, Chang Y, Kim Y, et al. Ideal Cardiovascular Health Metrics and Risk of Incident Early-Onset Vasomotor Symptoms Among Premenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Aug 18;107(9):2666-2673. doi: 10.1210/clinem/dgac327.
  61. Thurston RC. Vasomotor symptoms: natural history, physiology, and links with cardiovascular health. *Climacteric*. 2018 Apr;21(2):96-100. doi: 10.1080/13697137.2018.1430131.
  62. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Dec;223(6): 898.e1-898.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2020.06.039.
  63. Thurston RC, Aslanidou Vlachos HE, Derby CA, et al. Menopausal Vasomotor Symptoms and Risk of Incident Cardiovascular Disease Events in SWAN. *J Am Heart Assoc*. 2021 Feb 2;10(3): e017416. doi: 10.1161/JAHA.120.017416.
  64. Cortés YI, Conant R, Catov JM, et al. Impact of nulliparity, hypertensive disorders of pregnancy, and gestational diabetes on vasomotor symptoms in midlife women. *Menopause*. 2020 Dec;27(12):1363-1370. doi: 10.1097/GME.0000000000001628.
  65. Faubion SS, King A, Kattah AG, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and menopausal symptoms: a cross-sectional study from the data registry on experiences of aging, menopause, and sexuality. *Menopause*. 2020 Aug 17;28(1):25-31. doi: 10.1097/GME.0000000000001638.
  66. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health*. 2019 Nov;4(11): e553-e564. doi: 10.1016/S2468-2667(19)30155-0.
  67. Mishra SR, Chung HF, Waller M, Mishra GD. Duration of estrogen exposure during reproductive years, age at menarche and age at menopause, and risk of cardiovascular

- disease events, all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2021 Apr;128(5):809-821. doi: 10.1111/1471-0528.16524.
68. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, et al. Association of Premature Natural and Surgical Menopause with Incident Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019 Dec 24;322(24):2411-2421. doi: 10.1001/jama.2019.19191.
  69. Hall PS, Nah G, Howard BV, et al. Reproductive Factors and Incidence of Heart Failure Hospitalization in the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2017 May 23;69(20):2517-2526. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.557.
  70. Appiah D, Winters SJ, Hornung CA. Bilateral oophorectomy and the risk of incident diabetes in postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2014;37(3):725-33. doi: 10.2337/dc13-1986.
  71. Manson JE, Woodruff TK. Reproductive Health as a Marker of Subsequent Cardiovascular Disease: The Role of Estrogen. *JAMA Cardiol*. 2016 Oct 1;1(7):776-777. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2662.
  72. Laven JSE. Genetics of Menopause and Primary Ovarian Insufficiency: Time for a Paradigm Shift? *Semin Reprod Med*. 2020 Sep;38(4-05):256-262. doi: 10.1055/s-0040-1721796.
  73. Zhu D, Chung HF, Pandeya N, et al. Premenopausal cardiovascular disease and age at natural menopause: a pooled analysis of over 170,000 women. *Eur J Epidemiol*. 2019 Mar;34(3):235-246. doi: 10.1007/s10654-019-00490-w.
  74. Stuenkel CA. Menopausal Hormone Therapy and the Role of Estrogen. *Clin Obstet Gynecol*. 2021 Dec 1;64(4):757-771. doi: 10.1097/GRF.0000000000000648.
  75. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA*. 1995 Jan 18;273(3):199-208. Erratum in: *JAMA* 1995 Dec 6;274(21):1676.
  76. 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 Aug 19;280(7):605-13. doi: 10.1001/jama.280.7.605.
  77. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007 Apr 4;297(13):1465-77. doi: 10.1001/jama.297.13.1465. Erratum in: *JAMA*. 2008 Mar 26;299(12):1426.

78. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended post stopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013 Oct 2;310(13):1353-68. doi: 10.1001/jama.2013.278040.
79. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. WHI Investigators. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 2017 Sep 12;318(10):927-938. doi: 10.1001/jama.2017.11217.
80. Manson JE, Aragaki AK, Bassuk SS, et al. WHI Investigators. Menopausal Estrogen-Alone Therapy and Health Outcomes in Women with and Without Bilateral Oophorectomy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2019 Sep 17;171(6):406-414. doi: 10.7326/M19-0274.
81. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Medicine*. 2021;18(8): e1003731.
82. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS (International Menopause Society) recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19:109-150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
83. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Guideline on menopause— Diagnosis and management. Published 12 November 2015; updated 5 December 2019). Available at [www.nice.org.uk/guidance/ng23](http://www.nice.org.uk/guidance/ng23).
84. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2014 Jan;123(1):202-216. doi: 10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2016 Jan;127(1):166. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2018 Mar;131(3):604.
85. "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022 Jul 1;29(7):767-794. doi: 10.1097/GME.0000000000002028.
86. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840.

87. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:340.
88. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* 2012;10:2277.
89. Clarkson TB, Melendez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause* 2013;20:342-353.
90. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409.
91. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women. *Ann Intern Med* 2014;161:249–260.
92. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. for the ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221–1230.
93. Stuenkel CA. Managing menopausal vasomotor symptoms in older women. *Maturitas*. 2021 Jan; 143:36-40. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.005.
94. Committee Opinion No. 698: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017 May;129(5): e134-e141. doi: 10.1097/AOG.0000000000002044.
95. Neves-e-Castro M, Birkhauser M, Samsioe G, et al. EMAS position statement: The ten-point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas* 2015; 81:88-92. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.02.003.
96. Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016 May;31(5):926-937.
97. Panay N, Anderson R, Nappi R, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society white paper. *Climacteric*. 2020;23(5):426-446.
98. Stuenkel CA, Gompel A, Davis SR, et al. Approach to the Patient with New-Onset Secondary Amenorrhea: Is This Primary Ovarian Insufficiency? *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Feb 17;107(3):825-835. doi: 10.1210/clinem/dgab766.

99. Stuenkel CA, Gompel A. Primary Ovarian Insufficiency. *N Engl J Med.* 2023 Jan 12;388(2):154-163. doi: 10.1056/NEJMcp2116488.
100. Liu J, Jin X, Liu W, et al. The risk of long-term cardiometabolic disease in women with premature or early menopause: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Mar 21; 10:1131251. doi: 10.3389/fcvm.2023.1131251.
101. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Type of menopause, age of menopause and variations in the risk of incident cardiovascular disease: pooled analysis of individual data from 10 international studies. *Hum Reprod.* 2020 Aug 1;35(8):1933-1943. doi: 10.1093/humrep/deaa124.
102. Price MA, Alvarado BF, Rosendaal NTA, et al. Early and surgical menopause associated with higher Framingham Risk Scores for cardiovascular disease in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause* 2021 Jan 428(5):484-490.
  
103. Gunning MN, Meun C, van Rijn BB, et al. CREW consortium. The cardiovascular risk profile of middle age women previously diagnosed with premature ovarian insufficiency: A case-control study. *PLoS One.* 2020; 71 Mar 5;15(3): e0229576. doi: 10.1371/journal.pone.0229576.
104. Ardissino M, Slob EAW, Carter P, et al. Sex-Specific Reproductive Factors Augment Cardiovascular Disease Risk in Women: A Mendelian Randomization Study. *J Am Heart Assoc.* 2023 Mar 7;12(5): e027933. doi: 10.1161/JAHA.122.027933.
105. Cho L, Davis M, Elgendy I, et al. ACC CVD Women's Committee Members. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020 May 26;75(20):2602-2618. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.060.
106. Ivey SL, Hanley HR, Taylor C, et al. Right Care Women's Cardiovascular Writing Group. Early identification and treatment of women's cardiovascular risk factors prevents cardiovascular disease, saves lives, and protects future generations: Policy recommendations and take action plan utilizing policy levers. *Clin Cardiol.* 2022 Nov;45(11):1100-1106. doi: 10.1002/clc.23921.

107. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, et al. American Heart Association. Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Aug 2;146(5): e18-e43. doi: 10.1161/CIR.0000000000001078.
108. Mehta LS, Velarde GP, Lewey J, et al. American Heart Association Cardiovascular Disease and Stroke in Women and Underrepresented Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Hypertension; Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Cardiovascular Disease Risk Factors in Women: The Impact of Race and Ethnicity: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2023 May 9;147(19):1471-1487. doi: 10.1161/CIR.0000000000001139.



**Tabella 1.** Fattori riproduttivi che contribuiscono al rischio cardiovascolare (CV) nella popolazione femminile.

---

Ciclo mestruale

Ciclicità/irregolarità mestruali  
Menarca precoce  
Sindrome dell'ovaio policistico  
Amenorrea ipotalamica funzionale  
Contracezione ormonale

Infertilità/trattamenti per la fertilità

Eventi avversi in gravidanza

Preeclampsia  
Ipertensione gestazionale  
Diabete gestazionale  
Aborto  
Morte fetale endouterina  
Distacco di placenta  
Parto pretermine  
Neonato con basso peso alla nascita  
Neonato piccolo per età gestazionale  
Parità  $< 1$  o  $\geq 5$

Carcinoma mammario

Chemioterapia  
Radioterapia  
Terapia endocrina

Menopausa

Sindrome metabolica  
Sintomi vasomotori  
Vita riproduttiva breve  
Menopausa prematura e insufficienza ovarica prematura  
Terapia ormonale della menopausa

---

**Tabella 2. Eventi riproduttivi e rischio cardiovascolare (CV) nella popolazione femminile.**

Aumento del rischio	Outcome CV compositi	Cardiopatía ischemica	Ictus	Insufficienza cardiaca
3-volte	–	–	–	Preeclampsia ricorrente
2-volte	Preeclampsia, morte fetale endouterina, parto pretermine	Preeclampsia, preeclampsia ricorrente, parto pretermine, diabete gestazionale	COCs, preeclampsia, preeclampsia ricorrente	
1.5–1.9-volte	Iperensione arteriosa, distacco di placenta, POI, diabete gestazionale	COCs, menopause premature, POI, aborti ricorrenti	COCs, preeclampsia ricorrente, parto pretermine, diabete gestazionale	
< 1.5-volte	Menarca precoce, PCOS, menopausa prematura	Aborto, PCOS, parto pretermine, sintomi menopausali	PCOS	
Ridotto	Allattamento prolungato			

COCs, contraccettivi orali combinati; POI, insufficienza ovarica prematura; PCOS, sindrome dell'ovaio policistico

Dati estratti da Okoth K, et al. *BMJ* 2020 Oct 7, Tabella 1, Riassunto e testo<sup>22</sup>