

TERAPIA

EFFETTI DEL SESSO SULLA RISPOSTA ALLE STATINE

Sex Effects On Statin Therapy

**VALERIA RAPARELLI^{1,2}, GIULIO F. ROMITI³, GIUSEPPE SANTANGELO³,
MARCO VANO³, VERDIANA SANTORI³, GIACOMO VISIOLI³, MARCO BORGHI³,
FABRIZIO RECCHIA³, VALERIA SPUGNARDI³, NICOLÒ SPERDUTI³,
STEFANIA BASILI^{3,4}**

¹Centre for Outcomes Research and Evaluation (CORE) - McGill University Health Centre Research Institute, Montreal, Canada;

²Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma;

³Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma;

⁴Centro di Ricerca per la valutazione della qualità in Medicina e medicina di genere (CEQUAM), Sapienza Università di Roma

SUMMARY

Statins represent one of the most effective and widespread therapeutic approach in both primary and secondary prevention of cardiovascular disease (CVD), according to their cholesterol-lowering action and other pleiotropic effects; as a matter of fact, their use is currently endorsed by the most important international guidelines for prevention and treatment of CVD. Men and women are differently affected by CVD from several point of view, including epidemiological, clinical and pharmacological aspects. Sex was addressed as one of the factors that could affect pharmacodynamics and pharmacokinetics of statins, as well as their differential response in women and men. However, mechanisms and magnitudes of the hypothesized sex-dependent differences in statins' efficacy and safety are, to date, far to be elucidated. Women are not only underrepresented in most statins' trials, but are also reported to be undertreated and less adherent to statins therapy, perhaps leading to lower rate of LDL-cholesterol target achievements and inequalities across sexes in the management of CVD. The aim of the present review is to summarize the evidence on the use of statins in primary and secondary prevention from a sex-specific point of view. We also aim at evaluating sex-specific recommendations currently endorsed by international guidelines, focusing on future perspectives on sex-tailored management of CVD.

Keywords: *Statins, Cardiovascular Risk, Cardiovascular Prevention, Adherence, Women.*

Le malattie cardiovascolari (CV) rappresentano, a tutt'oggi, la principale causa di morte a livello mondiale, nonostante i

grandi progressi nella prevenzione, nella diagnosi e nel trattamento di tale ampio spettro di patologie CV (1), e in particolare della più frequente, la cardiopatia ischemica (CI). La terapia con statine mira alla riduzione dei livelli di colesterolo, e rappresenta uno dei capisaldi nella prevenzione primaria e secondaria della CI,

Indirizzo per la corrispondenza

Valeria Raparelli, MD, PhD
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Viale Regina Elena, 324 - 00151 Roma
email: valeria.raparelli@uniroma1.it

come riconosciuto dalle principali società internazionali, tra cui l'European Society of Cardiology (ESC) (2). L'impiego delle statine ha consentito di raggiungere livelli *target* di colesterolo totale e della sua frazione a bassa densità (LDL-C) sempre più bassi nel corso degli anni (2), con lo scopo di massimizzare l'effetto preventivo e ridurre il rischio di eventi CV, particolarmente nelle categorie di pazienti ad alto rischio.

Lo spettro di rischio CV risulta diverso tra donne e uomini: sebbene le donne abbiano un minor rischio CV rispetto agli uomini, il tasso di mortalità cardiaca, principalmente causata dalla malattia coronarica (CAD), è significativamente maggiore nelle donne (3); esse, perciò, necessitano di trattamenti di prevenzione CV, che includano farmaci ipolipemizzanti (4). Come è noto, le donne solitamente vanno incontro alla prima manifestazione di CAD ad un'età più avanzata rispetto agli uomini (5); l'incidenza di CAD nelle donne aumenta, infatti, notevolmente dopo la menopausa, probabilmente per la riduzione dell'effetto cardioprotettivo conferito dagli ormoni di produzione ovarica (6). Inoltre, anomalie dell'assetto lipidico costituiscono il fattore di rischio di più frequente riscontro nella donna, con una prevalenza pari a circa il 50% dei casi (7). Infatti, le donne in età premenopausale risultano meno affette da ipertensione arteriosa e hanno livelli di lipidi più bassi rispetto agli uomini della stessa età, ma queste differenze tendono a scomparire con l'avanzare dell'età (8); dunque, l'impatto degli alti livelli di colesterolo è tipicamente osservato dopo la menopausa (7, 8).

A tutt'oggi, i farmaci ipolipemizzanti, e particolarmente le statine rappresentano una delle strategie maggiormente efficaci nella prevenzione degli eventi CV (9). Le possibili differenze sesso-dipendenti

nella risposta a tale approccio terapeutico risultano essere meritevoli di approfondimento. Come per altri studi su farmaci cardiovascolari, le donne risultano essere sottorappresentate negli studi relativi all'utilizzo delle statine, rendendo le valutazioni legate al sesso e alla possibile risposta differenziale tra maschi e femmine di significato limitato. Il tasso di donne arruolate in tali studi si attesta tra il 14% e il 69% (10), e solo raramente vengono riportate, nei risultati, analisi stratificate per sesso.

I dati tuttora disponibili indicano comunque che le statine risultano efficaci nella prevenzione CV secondaria nelle donne. Tuttavia, sebbene i benefici della terapia con statine superino gli svantaggi nei pazienti ad elevato rischio CV, esistono molti dubbi nei confronti del suo ruolo nella prevenzione primaria in donne a rischio CV moderato o basso (11). Inoltre, alcuni dati di letteratura mostrano come nel sesso femminile, a prescindere dal profilo di rischio individuale, i tassi di prescrizione di statine ad alta intensità tendono a risultare più bassi che negli uomini (12). Nonostante l'indicazione espressa dalle principali linee guida internazionali, infatti, parte della popolazione femminile eleggibile per il trattamento si è rivelata

Elenco degli argomenti trattati

- Differenze legate al sesso nella risposta farmacodinamica e farmacocinetica alle Statine.
- Profilo di rischio e effetti avversi: associazione col sesso.
- Prevenzione CV primaria e secondaria e ruolo delle statine: differenze tra uomini e donne e implicazioni cliniche.
- Le raccomandazioni delle linee guida internazionali sulla prevenzione primaria e secondaria: future prospettive legate al sesso.

essere sotto-trattata o non trattata (13); è stata altresì sottolineata l'influenza di fattori socioeconomici e culturali nel determinare il mancato raggiungimento della terapia ottimale (14). Lo scopo di questa rassegna è riassumere le differenze di sesso e di genere nell'utilizzo delle statine, esponendo lo stato dell'arte relativo alla gestione della prevenzione CV sesso-specifica e esplorando le possibili prospettive future.

Differenze sesso-specifiche nella farmacologia delle statine

Il ruolo della terapia con statine nella prevenzione primaria e secondaria delle malattie CV risulta essenziale. Oltre al canonico effetto di riduzione dei livelli delle LDL-C, le statine posseggono anche ulteriori caratteristiche vantaggiose ed esercitano effetti pleiotropici che giustificano la loro efficacia nel trattamento e nella prevenzione della CAD. Tali effetti si manifestano attraverso la modulazione della progressione dell'aterosclerosi e l'inibizione di alcune vie infiammatorie. In particolare, le statine promuovono una riduzione dello stress ossidativo e un incremento delle difese antiossidanti e sono efficaci nel migliorare la disfunzione endoteliale, indipendentemente dalla riduzione dei livelli di colesterolo (15), sia aumentando l'espressione della NO-sintasi, attraverso una modulazione post-trascrizionale dell'mRNA, sia ripristinando i livelli di NO nelle cellule endoteliali (16). Tale effetto protettivo delle statine potrebbe essere di particolare rilevanza nel sesso femminile; recentemente, infatti, è stato dimostrato che nelle donne la CAD sembra essere associata con un'alterazione della riserva coronarica; processi infiammatori, disfunzione endoteliale e ischemia microvascolare possono altresì essere connessi con

questo fenomeno (17). Le statine sembrano inoltre inibire direttamente l'attivazione piastrinica attraverso la riduzione delle molecole ossidanti e dell'attività della NADPH ossidasi, indipendentemente dall'effetto ipolipemizzante (18). È stato anche dimostrato come le statine risultino efficaci nel modulare l'espressione e i livelli di molteplici citochine pro-infiammatorie, quali il TNF-alpha e la IL-6 (19); nelle donne tale effetto potrebbe essere di particolare interesse, considerato che esse presentano, rispetto agli uomini, una risposta molto maggiore all'effetto delle statine sullo stato pro-infiammatorio (20).

Differenze di sesso nella farmacocinetica e farmacodinamica dei farmaci, incluse le statine, sono state ampiamente descritte (21). È inoltre già noto che le differenze di sesso giocano un importante ruolo nello sviluppo dell'ipercolesterolemia e sono disponibili evidenze biochimiche inerenti il rapporto tra ormoni sessuali e fattori di rischio CV; ad esempio, i polimorfismi del gene CYP19A1, codificante le aromatasi coinvolte nella sintesi degli estrogeni, hanno mostrato un'associazione correlata al sesso con alcuni fattori di rischio CV, come i livelli di apolipoproteina B, l'ipertensione arteriosa e la resistenza insulinica (22).

Studi clinici documentano che le donne dislipidemiche sotto terapia con statine beneficiano di una minore riduzione dei livelli di colesterolo (23), raggiungendo dunque meno frequentemente i livelli target raccomandati dalle linee guida internazionali; grandi studi osservazionali (13, 24) hanno altresì dimostrato un franco divario tra i due sessi nei tassi di raggiungimento del successo terapeutico, inteso come riduzione dei livelli di LDL-C: le donne ad alto rischio risultano peraltro meno frequentemente oggetto di prescrizioni di adeguate dosi di statine o terapie ipolipe-

mizzanti combinate. Tali evidenze suggeriscono che nelle donne possa sussistere una ridotta attività ipolipemizzante delle statine, come confermato da uno studio osservazionale in cui è stato osservato un significativo maggiore effetto negli uomini in termini di riduzione dei livelli di colesterolo totale e LDL-C (23).

Lo stato ormonale può in parte contribuire a spiegare la differente efficacia del trattamento nei due sessi. Nelle donne fertili, i livelli elevati di estradiolo sono associati ad un aumento dei recettori per le LDL-C e un concomitante decremento dell'attività dell'HMG-CoA reduttasi, target principale delle statine. Dopo la menopausa, la riduzione dei livelli di LDL-C nel trattamento con statine è mitigato dal basso livello di estrogeni, che interferisce con l'espressione e il metabolismo del recettore delle LDL-C (25). Inoltre, il metabolismo delle statine sembra essere più veloce nel sesso femminile: tutte le statine lipofile sono metabolizzate dal citocromo epatico altamente polimorfico P-450 3A4 (CYP3A4) (26), che è più attivo nelle donne rispetto agli uomini, come confermato dall'espressione due volte maggiore di mRNA riscontrata in biopsie epatiche da sesso femminile (27), il che porta ad un più rapido ed esteso metabolismo. Questo potrebbe spiegare, come recentemente riportato, perché atorvastatina e simvastatina possano risultare meno efficaci nelle donne (23). Questo genere di differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche sono altresì di difficile quantificazione, anche in considerazione dell'influenza del background genetico. A titolo esemplificativo, è stato riportato che il polimorfismo del recettore estrogenico α può essere associato, in modo genere-specifico, con un maggior incremento delle HDL-C in risposta all'atorvastatina nel sesso femminile (28).

L'insieme di questi dati testimonia la plausibile esistenza di una differente risposta alla terapia statinica nei due sessi, sebbene ulteriori studi siano necessari per valutare l'entità e il reale contributo di queste differenze nel modulare l'efficacia delle statine e dei suoi effetti protettivi nei confronti della CAD.

Effetti avversi delle statine: relazione con il sesso

Ad oggi, nessuna evidenza definitiva depone per l'esistenza di un differente profilo di rischio tra uomini e donne. Alcuni effetti avversi delle statine, come il danno tossico sul muscolo scheletrico e l'incidenza di diabete mellito (DM), sembrano tuttavia essere di più frequente riscontro nelle donne. La tossicità muscolare è l'effetto avverso più comune (29); la rabdomiolisi è un raro effetto collaterale, mentre una lieve mialgia è abbastanza comune. Tuttavia, non esiste nessuna definizione standard per la miotossicità statina-mediata, cosicché la sua reale incidenza è difficile da quantificare. Sebbene alcuni studi clinici randomizzati riportino un'incidenza di miopatia indotta da statine minore del 5% (30), il tasso risulta essere leggermente maggiore (5-10%) nella pratica clinica quotidiana (31).

Età e sesso rappresentano fattori che possono influenzare l'incidenza e la gravità della miotossicità statina-dipendente, con le donne a più alto rischio di rabdomiolisi (32); esse risulterebbero infatti maggiormente suscettibili al danno tossico per via delle caratteristiche anatomiche della massa muscolare e della distribuzione vascolare.

Di contro, una meta-analisi basata su 18 studi non ha individuato alcuna differenza significativa relativa al sesso in relazione agli eventi avversi correlati alle statine

(33). Ciò è particolarmente importante in relazione alla pratica clinica, in quanto l'incidenza di effetti collaterali muscolari minori - inclusi mialgia, debolezza e spasmi - risulta essere il principale ostacolo per ottenere un'ottimale aderenza da parte del paziente (29).

Il tempo di osservazione di quasi tutti gli studi è troppo breve per poter trarre una conclusione definitiva riguardo il rischio di cancro correlato alle statine. Nello studio JUPITER non è stato riscontrato alcun incremento della mortalità specifica per cancro in donne trattate con rosuvastatina (34). Un'evidenza contraddittoria proviene da alcuni studi osservazionali sulle statine dotati di un follow-up a lungo termine (35-37): le donne ipercolesterolemiche trattate per più di 10 anni, infatti, mostravano un'associazione significativa con l'incidenza di carcinoma mammario invasivo rispetto alle donne non trattate (35). Tale correlazione non è stata supportata dai risultati dello studio Women's Health Initiative (WHI) (36). Degno di nota è inoltre il fatto che il WHI abbia riportato una riduzione del 18% in termini di sviluppo di carcinoma mammario nelle donne trattate con statine lipofile rispetto a coloro che non utilizzavano le statine (37). Infine, una recente meta-analisi basata su 36 studi osservazionali ha evidenziato la mancanza di associazione tra uso delle statine e rischio di cancro della mammella (38), confermando i dati della meta-analisi del Cholesterol Treatment Trialist, che non aveva mostrato alcun incremento dell'incidenza di neoplasie nel gruppo di pazienti trattato con statine (39).

Per quanto concerne l'associazione tra utilizzo di statine e incidenza di Diabete Mellito (DM), lo studio JUPITER ha evidenziato una maggiore tendenza nelle donne rispetto agli uomini (34); un dato confermato anche da una recente ampia

casistica (40). Il beneficio derivante dalla terapia con statine nei confronti della riduzione degli eventi CV sembra comunque superare il rischio correlato all'eventuale incremento di incidenza del DM sia negli uomini che nelle donne, sebbene queste ultime dovrebbero essere monitorate adeguatamente per lo sviluppo di DM nel corso della terapia a lungo termine con statine.

Statine e prevenzione cardiovascolare nei due sessi

Le evidenze scientifiche riguardanti l'analisi sesso-specifica dell'efficacia e dei profili di sicurezza delle statine sono abbastanza limitate (7). I vari studi sperimentali hanno dimostrato un miglioramento globale degli esiti clinici CV in entrambi i sessi; tuttavia, un'analisi approfondita delle eventuali differenze nei confronti della risposta alla terapia con statine risulta essere necessaria per lo sviluppo di strategie preventive sesso-specifiche.

Per ciò che concerne la prevenzione primaria, una meta-analisi basata su 6 trials e un numero complessivo di 11.435 donne senza malattia cardiovascolare nota non ha mostrato alcun beneficio della terapia ipolipemizzante nei confronti della riduzione della mortalità o degli eventi CV maggiori (MACE) rispetto al placebo (41). Tuttavia, i dati potrebbero essere stati influenzati dalla giovane età delle donne incluse, dal basso tasso di eventi registrati e dal tempo di osservazione troppo breve. Un'ulteriore meta-analisi (42) ha invece dimostrato l'efficacia delle statine, indipendentemente dal sesso, nella riduzione dei MACE in pazienti con rischio CV ma senza pregressa malattia nota. Una meta-analisi stratificata per sesso ha dimostrato inoltre una riduzione del 37% degli eventi nelle donne (prevalentemente o esclusi-

vamente trattate in prevenzione primaria) che assumevano statine rispetto al placebo (43). Tali risultati hanno trovato parziale riscontro in letteratura, con ulteriori evidenze a supporto di un beneficio simile tra uomini e donne nei confronti della prevenzione cardiovascolare e della riduzione della mortalità totale (33).

La riduzione dei livelli di colesterolo totale e della sua frazione LDL-C, congiuntamente all'incremento dei livelli di HDL-C, risulta essere uno dei principali obiettivi in corso di prevenzione primaria della CAD. Una recente analisi basata sul database VOYAGER (44), ha dimostrato un differente grado di risposta alla terapia con statine in base a sesso ed età: le donne, in particolare quelle più anziane (>70 anni), presentano una minor tendenza all'aumento dei livelli di HDL-C rispetto alla controparte maschile, sebbene raggiungano comunque riduzioni di LDL-C significative. I livelli di colesterolo risultano essere un fattore importante nel controllo del rischio CV, come dimostrato da una recente meta-analisi condotta su circa 174.000 soggetti (46.000 donne) che ha dimostrato una riduzione del rischio di MACE del 21% per ogni 1.0 mmol/L di decremento dei livelli di LDL-C. Questi risultati si sono rivelati confrontabili tra i sessi (-16% per le donne e -22% per gli uomini), e indipendenti dal rischio cardiovascolare di base, su un follow-up a lungo termine (4,9 anni). La mortalità per tutte le cause risultava altresì diminuita significativamente sia per gli uomini che per le donne (rispettivamente -10% e -9%); tuttavia la riduzione del rischio tra i gruppi di trattamento risultava statisticamente significativa solo negli uomini (45). Tra gli individui a basso rischio (rischio stimato a 5 anni <10%), ogni riduzione di 1.0 mmol/L del LDL-C ottenuta con statina risultava in grado di diminuire in maniera significativa il rischio di MACE,

ma con entità differente nei due sessi (-35% nell'uomo, -26% nella donna; $p=0.023$) (45).

Tra i trial di prevenzione primaria, lo studio JUPITER risulta essere il trial verso placebo che ha arruolato il maggior numero di donne ($n=6801$) (34). Gli autori hanno condotto un'attenta analisi degli esiti clinici stratificata per sesso: durante un follow-up di 2 anni, la riduzione del rischio cardiovascolare tra uomini (-42%) e donne (-46%) trattati con rosuvastatina *vs* placebo si è dimostrata comparabile. Le donne hanno inoltre dimostrato una notevole riduzione del tasso di rivascolarizzazione e angina instabile rispetto alla controparte maschile. Infine, la mortalità per tutte le cause si è dimostrata non dissimile tra i due sessi, forse anche a causa della breve durata del *follow-up*. I risultati nettamente migliori ottenuti dalle donne arruolate in questo studio rispetto a quelli osservati in altri trial di prevenzione primaria (46) sono probabilmente attribuibili alla differente potenza delle statine somministrate in soggetti con iperlipidemia già nota: questa ipotesi è supportata dalla minor efficacia delle statine nel migliorare il profilo lipidico nelle donne dislipidemiche rispetto agli uomini (13). Nonostante ciò, una meta-analisi che includeva 6 trial (47) basati sull'utilizzo di atorvastatina, che ha incluso 11.345 donne dislipidemiche senza malattia CV nota, non ha dimostrato un beneficio in termini di efficacia nei confronti dei vari esiti clinici analizzati, nonostante l'impiego di statine ad elevata potenza.

In conclusione, in base alle evidenze analizzate, non si delinea un quadro di forte e definitiva raccomandazione circa l'utilizzo delle statine in prevenzione primaria nelle donne. Ulteriori studi di prevenzione primaria risultano necessari per individuare eventuali differenze di sesso e genere che possano influenzare i profili di rischio e i conseguenti effetti clinici.

Riguardo la prevenzione secondaria, la maggiore consapevolezza riguardo le differenze relative al sesso nella diagnosi e nel trattamento della CAD ha determinato, negli ultimi anni, un incremento degli studi relativi alla valutazione dell'efficacia delle statine nella prevenzione secondaria della CAD (7).

Le evidenze attualmente disponibili in letteratura riguardo l'impiego in prevenzione secondaria delle statine depongono per una efficacia comparabile tra i due sessi. Una recente meta-analisi (45) ha dimostrato che la riduzione di 1.0 mmol/L di LDL-C risulta correlata a una riduzione del 20% di MACE, e ad una riduzione del 25% del rischio di eventi coronarici maggiori o necessità di rivascolarizzazione coronarica. È stato inoltre dimostrato che la somministrazione di statine ad alta intensità è associata ad un incremento dei benefici senza alcuna differenza sesso-specifica (45).

Nonostante la comparabile efficacia in termini di riduzione di MACE, nel sesso femminile non sembra evidenziarsi alcuna riduzione della mortalità in seguito a trattamento con statine. Tale risultato è stato evidenziato da una meta-analisi stratificata per sesso (48) che ha dimostrato una riduzione del tasso di mortalità per tutte le cause e di ictus negli uomini, ma non nelle donne. La differente efficacia delle statine è stata attribuita sia ad una sottorappresentazione femminile nei trials clinici, sia alle interazioni sesso-dipendenti tra statine, ormoni e funzione endoteliale, come già descritto. Tale fenomeno merita ulteriori approfondimenti, considerando anche l'aumentata suscettibilità delle donne all'attivazione della risposta autoimmune e all'infiammazione, sebbene di basso grado (49), che potrebbero contribuire a determinare una differente patogenesi delle patologie croniche tra i due sessi.

A prescindere dall'efficacia del trattamento con statine in prevenzione secondaria, diversi studi osservazionali dimostrano che le donne hanno una minore probabilità di ricevere una terapia a base di statine. La prescrizione di regimi terapeutici ad alta intensità è infrequente nelle donne affette da CAD, nonostante le raccomandazioni delle principali linee guida internazionali. *"The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study"* è stato uno dei primi studi multicentrici ad analizzare la percentuale di donne affette da patologia cardiaca conclamata con valori di LDL-C che non soddisfano i *target* raccomandati dalle linee guida. Solo il 10% di 2.736 donne in menopausa, reclutate tra il 1993 e il 1994, hanno raggiunto livelli di LDL-C <100 mg/dL, identificato all'epoca come livello *target* da raggiungere in tale categoria di pazienti (50). Più recentemente, nello studio *"Research Into Action for Diabetes"*, tra i pazienti diabetici affetti da CVD inclusi nell'analisi, una maggior percentuale di donne, rispetto agli uomini, presentava un insoddisfacente controllo dei livelli di LDL-C (51). Nello studio *"Treatment and Assessment Project 2"* (13), che ha valutato 9955 pazienti dislipidemicici (45,3% donne) in 9 paesi, il sesso femminile risultava indipendentemente associato ad una più bassa probabilità di ricevere terapia statinica (-32%) o un regime terapeutico a dosaggi elevati (-24%) quando indicato. Le *surveys "EURO-ASPIRE"* (52) hanno rivelato che, dopo un evento coronarico e indipendentemente dalla terapia farmacologica, le donne hanno meno probabilità di raggiungere i livelli di LDL-C identificati come ottimali dalle linee guida di riferimento rispetto agli uomini, anche qualora siano sottoposte a regimi terapeutici a maggiore intensità (53, 54). Una recente analisi (55) di dati provenienti da cartelle cliniche e da questionari di pazienti adulti affetti da DM

ha dimostrato che, generalmente, gli uomini con malattia CV raggiungono valori di LDL-C <100 mg/dl mentre le donne presentano una minor probabilità di ricevere un'intensificazione della terapia con statine in presenza di valori persistentemente elevati di LDL-C.

Una recente revisione dei trials clinici sulla somministrazione dell'atorvastatina in prevenzione secondaria ha inoltre evidenziato come la risposta alla terapia sia simile in entrambi i sessi, ma leggermente più discontinua nelle donne in seguito all'insorgenza di effetti collaterali (47). La differente risposta delle donne all'intensificazione della terapia con statine potrebbe peraltro avere un ruolo rilevante nel controllo dei valori lipidici e delle sue differenze tra i sessi. La ridotta aderenza terapeutica è stata riportata tra i fattori di fallimento della terapia con statine ad alta intensità; inoltre le donne tendono ad essere meno aderenti degli uomini successivamente all'intensificazione della terapia con statine (55). L'importanza di un'adeguata terapia nella prevenzione secondaria della malattia CV nelle donne è stata messa in risalto dai promettenti risultati dello studio SATURN (56): il sesso femminile è stato indipendentemente associato alla regressione delle placche aterosclerotiche coronariche, documentata con ecografia intravascolare. I progressivi effetti anti-aterosclerotici delle statine ad alta intensità sono stati osservati nelle donne con valori di LDL-C <70 mg/dl. I maggiori livelli di riduzione della placca aterosclerotica sono stati osservati nelle donne trattate con rosuvastatina rispetto alle pazienti trattate con altre statine (57). Ulteriori studi basati sulla farmacogenomica potrebbero essere utili per chiarire i potenziali e differenti effetti delle statine sul distretto vascolare, soprattutto riguardo la riduzione della componente lipidica della placca stessa.

Analisi delle Linee Guida Internazionali

Linee guida sulla prevenzione secondaria della malattia CV

Le più recenti linee guida americane raccomandano una terapia con statine ad alta intensità in tutti gli individui con documentata malattia CV aterosclerotica e non promuovono un target specifico per LDL-C, come precedentemente richiesto dal National Cholesterol Education Panel Adult Treatment Panel III (58) o dalle più recenti linee guida europee (59). Nello specifico, l'ACC/AHA nel 2013 ha pubblicato le linee-guida sui lipidi, in cui si raccomanda una terapia con statine ad alte dosi (atorvastatina 40-80 mg o rosuvastatina 20-40 mg al giorno) in uomini e donne di età ≤75 anni, e una terapia con statine a dose moderata o ad alte dosi nei pazienti più anziani, di età superiore ai 75 anni, con malattia CV aterosclerotica clinica (60). L'esclusione di specifici target di colesterolo, una terapia a dose fissa raccomandata e la superiorità delle statine rispetto ad altri trattamenti ipolipemizzanti, rappresentano le principali novità portate dalle linee guida ACC/AHA del 2013.

Non sono menzionate le specifiche differenze tra i due sessi. Tuttavia, è previsto che le donne saranno trattate opportunamente nel prossimo futuro, dal momento che un crescente numero di esse è ora eleggibile per il trattamento.

Linee guida sulla prevenzione primaria della malattia CV

L'inclusione del genere nel punteggio ACC/AHA 2013 per la determinazione del rischio di malattia CV aterosclerotica è un tentativo di introdurre un approccio sesso-specifico per l'inizio della terapia con statine nella prevenzione primaria delle malattie CV. L'uso di statine è attualmente

suggerito per gli adulti asintomatici tra i 40 e i 75 anni, senza malattia CV, con livelli di colesterolo LDL-C > 189 mg/dl. Nei pazienti con DM e di età compresa tra 40 e 75 anni si consigliano statine a dosi moderate o alte, se i livelli di LDL-C sono compresi tra 70 e 189 mg/dL. Al contrario, la terapia ad alte dosi dovrebbe essere considerata in coloro che hanno un rischio CV a 10 anni $\geq 7,5\%$ (60). Secondo l'aggiornamento delle raccomandazioni della "United States Preventive Service Task Force" sull'uso di statine per la prevenzione primaria delle malattie CV (61), in tutti gli adulti senza una storia di CAD sintomatica, si dovrebbe proporre una regime terapeutico di intensità da bassa a moderata, se hanno un'età compresa tra i 40 e i 75 anni e possiedono più di un fattore di rischio CV e un rischio CV a 10 anni $\geq 10\%$. Un rischio CV decennale calcolato tra il 7,5% e il 10% potrebbe indicare la necessità di un trattamento; la forza di queste raccomandazioni è, tuttavia, bassa.

Le linee guida rivolte specificamente alla prevenzione primaria della malattia CV nelle donne (62) suggeriscono come trattamento iniziale della dislipidemia il cambiamento dello stile di vita, seguito da prescrizione di statine nei pazienti ad alto rischio.

Recentemente, l'ESC ha pubblicato le nuove linee guida per la prevenzione della malattia CV (59). La valutazione sistematica del rischio CV, utilizzando il *Systemic Coronary Risk Estimation* (SCORE), deve essere considerata negli uomini di età >40 anni e nelle donne >50 o post-menopausa senza fattori di rischio CV noti. I pazienti con DM di età superiore a 40 anni o con malattie renali o con singoli fattori di rischio elevati vengono automaticamente classificati come "ad alto rischio" o "rischio molto alto". Le indicazioni ESC indicano che i livelli di LDL-C rappresentano

il *target* primario della strategia di prevenzione. Il beneficio correlato a una terapia mirata alla riduzione dei livelli di colesterolo dipende dal livello iniziale di rischio, con il massimo vantaggio nei pazienti "ad alto rischio" e "a rischio molto alto" (59). È interessante notare che le linee guida ESC tengono conto delle complicazioni ostetriche (ad esempio pre-eclampsia e ipertensione correlata alla gravidanza) come "*red flags*/segni d'allarme" per la prevenzione primaria della malattia CV. Le condizioni di cui sopra sono associate a un rischio di sviluppare malattia CV più alto nelle donne, solo parzialmente spiegato dall'aumentato sviluppo dell'ipertensione arteriosa e del DM.

Conclusioni

Secondo le linee guida, le donne dovrebbero essere trattate con statine per la prevenzione CV primaria e secondaria, quando il beneficio supera il rischio e dopo un'attenta valutazione, individualizzata per tutti i pazienti. Sfortunatamente, l'insieme delle evidenze a sostegno di

Glossario

ACC:	American College of Cardiology
AHA:	American Heart Association
CAD:	Malattia Coronarica (Coronary Artery Disease)
CI:	Cardiopatia Ischemica
CV:	Cardiovascolare
DM:	Diabete Mellito
IMA:	Infarto Miocardico Acuto
NO:	Ossido Nitrico
ESC:	European Society of Cardiology
LDL-C:	Colesterolo LDL
HDL-C:	Colesterolo HDL
MACE:	Major Adverse Cardiovascular Events
SCORE:	Systemic Coronary Risk Estimation

Questionario di auto-apprendimento

- 1) **Quale di questi non è un effetto delle statine?**
 - a) Modulazione della disfunzione endoteliale.
 - b) Inibizione dell'HMG-CoA Reduttasi e riduzione dei livelli di LDL-C.
 - c) Riduzione dello stress ossidativo.
 - d) Sono tutti effetti delle statine.

- 2) **Qual è la percentuale di incidenza di miopatia indotta da statine nella pratica clinica quotidiana?**
 - a) <5%.
 - b) 5-10%.
 - c) 10-15%.
 - d) Circa il 50% delle pazienti.

- 3) **Per ciò che concerne l'incidenza di DM in seguito alla terapia statinica, è corretto affermare che?**
 - a) Gli uomini hanno una tendenza maggiore delle donne a sviluppare DM in seguito a terapia statinica.
 - b) Non esiste alcun dato in letteratura relativo alla correlazione fra terapia statinica e insorgenza di DM.
 - c) Le donne mostrano una tendenza maggiore a sviluppare DM in seguito a terapia statinica.
 - d) Nessuna delle precedenti.

- 4) **In termini di prevenzione secondaria, è corretto affermare:**
 - a) Le statine non hanno mostrato alcuna efficacia nel sesso femminile, ed è corretto non somministrare tali farmaci alle donne.
 - b) Nel sesso femminile le statine non hanno alcun effetto nel modulare i livelli di LDL-C.
 - c) Sebbene sussistano alcune differenze legate al sesso, le statine risultano farmaci efficaci nella prevenzione secondaria cardiovascolare sia negli uomini che nelle donne.
 - d) Le statine si sono rivelate farmaci utili solo nelle donne in pre-menopausa, e non hanno alcun ruolo nella prevenzione secondaria delle donne in post-menopausa.

- 5) **In termini di aderenza prescrittiva alle linee guida internazionali, è corretto affermare che?**
 - a) I medesimi tassi di aderenza prescrittiva alle linee guida internazionali si registrano tra uomini e donne.
 - b) Donne e uomini, sulla base del proprio rischio individuale, hanno la stessa probabilità di ricevere il trattamento più adeguato possibile.
 - c) Gli uomini tendono ad essere sottotrattati rispetto alla popolazione femminile, a parità di profilo di rischio.
 - d) La popolazione femminile tende ad essere sottotrattata rispetto a quella maschile, a parità di profilo di rischio.

Risposte corrette:

1) d; 2) b; 3) c; 4) c; 5) d

questo approccio è lontano dall'essere pienamente conclusivo. In particolare, le differenze sesso-specifiche sull'efficacia della terapia con statina nella prevenzione primaria sono ancora dibattute, mentre i benefici risultano essere bilanciati nei due sessi nell'ambito della prevenzione secondaria. Allo stato attuale i medici dovrebbero valutare attentamente le donne, a causa del recente documentato maggior effetto

che le statine sembrano giocare nella modulazione dell'aterosclerosi rispetto agli uomini. Ulteriori studi, adeguatamente sviluppati, con popolazioni bilanciate per sesso e correttamente reclutate, nonché dotati di analisi stratificate per sesso, risultano essere necessari per definire la reale efficacia delle statine nei due sessi e per evidenziare le eventuali differenze sugli esiti clinici e sui profili di sicurezza.

RIASSUNTO

Le statine rappresentano uno degli approcci terapeutici più efficaci e diffusi nella prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari (CVD), in base all'azione di riduzione del colesterolo e ad altri effetti pleotropici; di fatto, il loro utilizzo è attualmente supportato dalle più importanti linee guida internazionali per la prevenzione e il trattamento delle malattie cardiovascolari. Uomini e donne sono diversamente interessati dalla CVD da diversi punti di vista, compresi gli aspetti epidemiologici, clinici e farmacologici. Il sesso è stato considerato come uno dei fattori che potrebbero influenzare la farmacodinamica e la farmacocinetica delle statine, nonché la loro risposta differente nelle donne e negli uomini. Tuttavia, i meccanismi e le grandezze delle ipotizzate differenze dipendenti dal sesso nell'efficacia e nella sicurezza delle statine sono, finora, ancora da chiarire. Le donne non solo sono sottorappresentate nella maggior parte degli studi delle statine, ma anche sotto-trattate e meno aderenti alla terapia con statine, portando ad una minore riduzione del colesterolo LDL e a disuguaglianze tra i sessi nella gestione delle malattie cardiovascolari. Lo scopo della presente rassegna è di riassumere le prove sull'uso delle statine nella prevenzione primaria e secondaria, specifiche per sesso. Ci siamo anche proposti di valutare le raccomandazioni, specifiche per sesso, delle linee guida internazionali, concentrandoci sulle prospettive future della gestione specifica per sesso della cardiopatia ischemica.

Parole chiave: *Medicina di genere, statine, rischio cardiovascolare, prevenzione cardiovascolare, aderenza terapeutica.*

Bibliografia

1. Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* [Internet]. 2017; 390: 1151-1210.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* [Internet]. 2016; 37: 2999-3058.
3. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J* [Internet]. 2014; 35: 2950-2959.
4. Kulenovic I, Mortensen MB, Bertelsen J, et al. Statin use prior to first myocardial infarction in contemporary patients: Inefficient and not gender equitable. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2016; 83: 63-69.
5. Leening MJG, Ferket BS, Steyerberg EW, et al. Sex differences in lifetime risk and first manifestation of cardiovascular disease: prospective population based cohort study. *BMJ* [Internet]. 2014; 349: g5992.
6. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* [Internet]. 2004, 364: 937-952.
7. Garcia M, Mulvagh SL, Merz CNB, Buring JE, Manson JAE. Cardiovascular disease in women: Clinical perspectives. Vol. 118, *Circulation Research*. 2016; 1273-1293.
8. Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management,

- and outcomes. *Eur Heart J* [Internet]. 2016; 37: 24-34.
9. McConnachie A, Walker A, Robertson M, et al. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. *Eur Heart J* [Internet]. 2014; 35: 290-298.
 10. Gulati M, Merz CNB. Advances in Lipid Therapy: The Role of Lipid Treatment in Women in Primary Prevention. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2016; 59: 178-189.
 11. Tsujimoto T, Kajio H, Sugiyama T. Statin Therapy in Patients With Low Serum Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *Am J Cardiol* [Internet]. 2017; 120: 1947-1954.
 12. Peters SAE, Colantonio LD, Zhao H, et al. Sex Differences in High-Intensity Statin Use Following Myocardial Infarction in the United States. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018; 71: 1729-1737.
 13. Santos RD, Waters DD, Tarasenko L, et al. Low- and high-density lipoprotein cholesterol goal attainment in dyslipidemic women: The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP) 2. *Am Heart J*. 2009; 158: 860-866.
 14. Ladapo JA, Coles A, Dolor RJ, et al. Quantifying sociodemographic and income disparities in medical therapy and lifestyle among symptomatic patients with suspected coronary artery disease: A cross-sectional study in North America. *BMJ Open*. 2017; 7.
 15. Gelosa P, Cimino M, Pignieri A, Tremoli E, Guerrini U, Sironi L. The role of HMG-CoA reductase inhibition in endothelial dysfunction and inflammation. *Vasc Health Risk Manag*. 2007; 3: 567-577.
 16. Beckman JA, Creager MA. The nonlipid effects of statins on endothelial function. *Trends Cardiovasc Med*. 2006; 16: 156-162.
 17. Basili S, Tanzilli G, Mangieri E, et al. Intravenous ascorbic acid infusion improves myocardial perfusion grade during elective percutaneous coronary intervention: relationship with oxidative stress markers. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010; 3: 221-229.
 18. Pignatelli P, Carnevale R, Pastori D, et al. Immediate antioxidant and antiplatelet effect of atorvastatin via inhibition of Nox2. *Circulation*. 2012; 126: 92-103.
 19. Quist-Paulsen P. Statins and inflammation: an update. *Curr Opin Cardiol*. 2010; 25: 399-405.
 20. Lodovici M, Bigagli E, Luceri C, Mannucci E, Rotella CM, Raimondi L. Gender-related drug effect on several markers of oxidation stress in diabetes patients with and without complications. *Eur J Pharmacol*. 2015; 766: 86-90.
 21. Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, Cuomo V. Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res*. 2007; 55: 81-95.
 22. Coban N, Onat A, Guclu-Geyik F, Can G, Erginel-Unaltuna N. Sex- and Obesity-specific Association of Aromatase (CYP19A1) Gene Variant with Apolipoprotein B and Hypertension. *Arch Med Res*. 2015; 46: 564-571.
 23. Mombelli G, Bosisio R, Calabresi L, et al. Gender-related lipid and/or lipoprotein responses to statins in subjects in primary and secondary prevention. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2015; 9: 226-233.
 24. Victor BM, Teal V, Ahedor L, Karalis DG. Gender differences in achieving optimal lipid goals in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2014; 113: 1611-1615.
 25. Arca M, Vega GL, Grundy SM. Hypercholesterolemia in postmenopausal women. Metabolic defects and response to low-dose lovastatin. *JAMA*. 1994; 271: 453-459.
 26. Rosano GMC, Collins P. Gender differences in treatment of cardiovascular disease: a task force on gender of the ESC proposal on gender specific studies in cardiovascular pharmacology. Vol. 24, *Fundamental & clinical pharmacology*. England. 2010; 662-663.
 27. Wolbold R, Klein K, Burk O, et al. Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. *Hepatology*. 2003; 38: 978-888.
 28. Kajinami K, Brousseau ME, Lamon-Fava S, Ordovas JM, Schaefer EJ. Gender-specific effects of estrogen receptor alpha gene haplotype on high-density lipoprotein cholesterol response to atorvastatin: interaction with apolipoprotein AI gene polymorphism. *Atherosclerosis*. 2005; 178: 331-338.
 29. Pirillo A, Catapano AL. Statin Intolerance: Diagnosis and Remedies. Vol. 17, *Current Cardiology Reports*. 2015.
 30. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: Statin-related myopathy. Vol. 150, *Annals of Internal Medicine*. 2009; 858-8568.
 31. Fernandez G, Spatz ES, Jablecki C, Phillips PS. Statin myopathy: A common dilemma not reflected in clinical trials. Vol. 78, *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2011; 393-403.
 32. Schech S, Graham D, Staffa J, et al. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007; 16: 352-358.
 33. Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Cabrera J, Kostis JB. Meta-analysis of statin effects in women versus men. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: 572-582.
 34. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2195-2207.

35. McDougall J a, Malone KE, Daling JR, Cushing-Haugen KL, Porter PL, Li CI. Long-term statin use and risk of ductal and lobular breast cancer among women 55-74 years of age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013.
36. Desai P, Chlebowski R, Cauley J, et al. Prospective analysis of association between statin use and breast cancer risk in the women's health initiative. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013; 22: 1868-1876.
37. Cauley JA, McTiernan A, Rodabough RJ, et al. Statin use and breast cancer: Prospective results from the women's health initiative. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98: 700-707.
38. Islam MM, Yang H-C, Nguyen P-A, et al. Exploring association between statin use and breast cancer risk: an updated meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2017; 296: 1043-1053.
39. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012; 380: 581-590.
40. Lee S, Sung JM, Cho I, Kim HC, Chang J. Risk of new-onset diabetes among patients treated with statins according to hypertension and gender : Results from a nationwide health-screening cohort. 2018; (Ci): 1-9.
41. JE W, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA [Internet]*. 2004; 291: 2243-2252.
42. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009; 338: b2376.
43. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, MacFadyen JG, Genest J, Ridker PM. Statins for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Women With Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein or Dyslipidemia. *Circulation [Internet]*. 2010; 121: 1069 LP-1077.
44. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Barter PJ, Lundman P. Effects of age, gender and statin dose on lipid levels: Results from the VOYAGER meta-analysis database. *Atherosclerosis [Internet]*. 2017; 265: 54-59.
45. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet [Internet]*. 2015; 385: 1397-1405.
46. Mizuno K, Nakaya N, Ohashi Y, et al. Usefulness of Pravastatin in Primary Prevention of Cardiovascular Events in Women. *Circulation [Internet]*. 2008; 117: 494 LP-502.
47. Hsue PY, Bittner VA, Betteridge J, et al. Impact of Female Sex on Lipid Lowering, Clinical Outcomes, and Adverse Effects in Atorvastatin Trials. *Am J Cardiol [Internet]*. 2015; 115: 447-453.
48. Gutierrez J, Ramirez G, Rundek T, RL S. Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events: A sex-based meta-analysis. *Arch Intern Med [Internet]*. 2012; 172: 909-919.
49. Onat A, Can G. Enhanced proinflammatory state and autoimmune activation: a breakthrough to understanding chronic diseases. *Curr Pharm Des*. 2014; 20: 575-584.
50. Schrott HG, Bittner V, Vittinghoff E, Herrington DM, Hulley S. Adherence to National Cholesterol Education Program Treatment goals in postmenopausal women with heart disease. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). The HERS Research Group. *JAMA*. 1997; 277: 1281-1286.
51. Ferrara A, Mangione CM, Kim C, et al. Sex disparities in control and treatment of modifiable cardiovascular disease risk factors among patients with diabetes: Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) Study. *Diabetes Care [Internet]*. 2008; 31: 69-74.
52. Dallongeville J, De Bacquer D, Heidrich J, et al. Gender differences in the implementation of cardiovascular prevention measures after an acute coronary event. *Heart [Internet]*. 2010; 96: 1744-1749.
53. Bugiardini R, Yan AT, Yan RT, et al. Factors influencing underutilization of evidence-based therapies in women. *Eur Heart J [Internet]*. 2011; 32: 1337-1344.
54. Manteuffel M, Williams S, Chen W, Verbrugge RR, Pittman DG, Steinkellner A. Influence of Patient Sex and Gender on Medication Use, Adherence, and Prescribing Alignment with Guidelines. *J Women's Heal [Internet]*. 2014; 23: 112-119.
55. Billimek J, Malik S, Sorkin DH, et al. Understanding Disparities in Lipid Management Among Patients with Type 2 Diabetes: Gender Differences in Medication Nonadherence after Treatment Intensification. *Women's Heal Issues [Internet]*. 2015; 25: 6-12.
56. Puri R, Nissen SE, Shao M, et al. Sex-Related Differences of Coronary Atherosclerosis Regression Following Maximally Intensive Statin Therapy: Insights From SATURN. *JACC Cardiovasc Imaging [Internet]*. 2014; 7: 1013-1022.
57. Bergheanu SC, Reijmers T, Zwinderman AH, et al. Lipidomic approach to evaluate rosuvastatin and atorvastatin at various dosages: investigating differential effects among statins. *Curr Med Res Opin [Internet]*. 2008; 24: 2477-2487.
58. Grundy SM, Cleeman JI, Bairrey Merz CN, et

- al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2004; 44: 720-732.
59. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2016; 23(11): NP1-NP96.
60. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014; 63: 2889-2934.
61. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *JAMA* [Internet]. 2016; 316: 1997.
62. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women - 2011 Update: A Guideline From the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011; 57: 1404-1423.