I fattori di rischio non tradizionali (NTRF) hanno dimostrato di svolgere un ruolo fondamentale nella prevalenza delle malattie cardiovascolari nelle donne.

Contrariamente ai ben consolidati fattori di rischio tradizionali per le malattie cardiovascolari, possono essere suddivisi in tre categorie principali: fattori di rischio NT correlati al sesso (SR-NT-RF), fattori di rischio NT predominanti nel sesso femminile (SP-NT-RF) e fattori di rischio NT correlati al genere (GR-NT-RF) (Tabella 1).

1. FATTORI DI RISCHIO CORRELATI AL SESSO

SR-NT-RF sono collegati a differenze biologiche e genetiche tra sesso femminile e sesso maschile: le differenze specifiche per sesso nella fisiologia e fisiopatologia cardiovascolare potrebbero essere in parte correlate a differenze endogene ed esogene degli ormoni riproduttivi, sebbene i dati contemporanei mettano in dubbio il ruolo protettivo degli estrogeni. Gli estrogeni mediano gli effetti, attraverso meccanismi sia trascrizionali che non trascrizionali sulle cellule endoteliali, sulle cellule muscolari lisce vascolari e sui miociti cardiaci e sui fibroblasti *[1]*; tuttavia, la terapia con estrogeni esogeni utilizzata per la contraccezione e la menopausa non riduce il rischio *di malattie cardiovascolari [2].*

1.1 Pscad (fare riferimento al paragrafo dedicato)

1.2 L'uso della terapia ormonale:

Una SCAD in seguito all'uso di contraccettivi orali *[3]*, *[4]* e terapie per la pseudomenopausa *[5]* è stato anche ben descritto. La fisiopatologia della SCAD con l'uso di contraccettivi orali è ritenuta simile a quella associata alla gravidanza, con sia un aumento dello stress della parete arteriosa che un'integrità endovascolare compromessa che svolgono un ruolo fondamentale*. [6]*

Per le terapie per la pseudomenopausa, vengono utilizzati agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) come la leuprorelina. *[7]* che si lega ai recettori del GnRH e aumenta transitoriamente i livelli di estrogeni e, successivamente, induce una downregulation dei recettori che porta a una diminuzione dei livelli di estrogeni. Pertanto, la terapia per la pseudomenopausa può modificare i livelli di estrogeni in modo simile a quelli documentati durante la gravidanza. A complicare l'ipotesi ormonale, tuttavia, diversi ampi studi di coorte hanno dimostrato che la SCAD può colpire donne nullipare, incinte, post-partum, pluripare e in post-menopausa *[6]* , e mancano prove conclusive sull'uso di ormoni esogeni e sul rischio di SCAD o della sua recidiva.

2. FATTORI DI RISCHIO PREDOMINANTI PER SESSO

Includono diverse malattie che colpiscono in modo sproporzionato le donne rispetto agli uomini.

2.1. Lupus eritematoso sistemico (LES) e altre malattie infiammatorie e autoimmuni

Una possibile SCAD dovrebbe essere sospettata nei pazienti con LES e SCA, soprattutto nelle donne più giovani senza i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare.

Nei pazienti con LES, sembra esserci una maggiore suscettibilità alla dissezione spontanea attribuita all'infiammazione cronica dei vasi *[8]* Studi recenti indicano le cellule infiammatorie come gli eosinofili e i loro mediatori, in particolare triptasi, cinasi e metalloproteinasi, come causa di SCAD e della dissezione aortica nel LES. *[9]*, *[10]*

2.2. Malattia del tessuto connettivo e predisposizione genetica

Circa il 5% dei pazienti con SCAD presenta disturbi ereditari del tessuto connettivo come le sindromi di Marfan, Ehlers-Danlos e Loeys-Dietz *[11], [12], [13]* Nello studio del registro SCAD multicentrico "Virtual" della Mayo Clinic34, l'1% dei 412 pazienti arruolati con SCAD aveva un familiare con SCAD confermata angiograficamente *[14]* . Modelli di ereditarietà variabili (ad esempio, madre-figlia, sorelle, zia-nipote) suggeriscono correlazioni genetiche complesse *[15].*

2.3. Disturbi della tiroide

Gli ormoni tiroidei influenzano il metabolismo di tutte le cellule e i tessuti del corpo. L'associazione di ipotiroidismo con dissezioni arteriose spontanee "non coronarie" (principalmente aortiche, carotidi e vertebrali) è ben nota, raggiungendo una prevalenza del 31% in alcuni studi. *[16]* Questa maggiore prevalenza potrebbe essere spiegata da un metabolismo alterato dei glicosamminoglicani sia nell'ipotiroidismo che nella dissezione aortica. Le alterazioni della tiroide sono state anche associate a ictus causati da dissezione spontanea dell'arteria cervicale. *[17]* La fisiopatologia sottostante che potrebbe spiegare l'associazione tra ipotiroidismo e SCAD è attualmente sconosciuta. Sebbene non vi siano dati su specifici cambiamenti istologici nella parete coronarica, potrebbe essere coinvolto il mixedema. *[18]* La ritenzione interstiziale di acqua e sodio nella parete vascolare è stata descritta nell'ipotiroidismo, con la deposizione di mucopolisaccaridi idrofili, un numero elevato di fibroblasti, una diminuzione della degradazione dell'acido ialuronico e un aumento della sua sintesi da parte dei fibroblasti. *[19]*

3. FATTORI DI RISCHIO CORRELATI AL GENERE

Comprendono diversi fattori psicosociali poco riconosciuti che possono essere correlati al genere, alla cultura e all'interazione con l'ambiente sociale e fisico di una donna (vedi Table 1). La depressione e l'ansia sono associate a un rischio aumentato di morbilità e mortalità per malattie cardiovascolari. La depressione è un fattore di rischio indipendente e a lungo termine, di malattia coronarica ostruttiva *[20]* e non ostruttiva nelle donne *[21]* Le donne più giovani e di mezza età (18-55 anni), segnalano quantità maggiori di stress percepito rispetto agli uomini durante i primi 12 mesi di recupero dopo un infarto miocardico *[22].* Gli svantaggi psicosociali (ad esempio, disoccupazione, stress cronico, supporto sociale insufficiente e lutto o vedovanza) che contribuiscono sostanzialmente all'aumento di depressione e ansia, sono significativamente più comuni nelle donne che negli uomini. *[23], [24]*.

3.1 Trigger emozionali e stress.

Evidenze crescenti indicano che la SCAD è spesso preceduta da fattori precipitanti che nella donna sono più frequentemente dei fattori emotivi (40-56% dei casi), mentre nell'uomo fattori fisici (un intenso sforzo fisico) (18-24%) *[25] [26]* Quando si esaminano i fattori precipitanti emotivi, i pazienti con SCAD hanno riferito più spesso di essere stati turbati nelle 24 ore precedenti l'evento, rispetto ai pazienti con SCA. Nei pazienti con SCAD, il rischio elevato di sperimentare un fattore precipitante emotivo, rimane significativo quando viene aggiustato per fattori sociodemografici, clinici specifici delle donne e della personalità. *[27]* Per quanto riguarda i fattori psicologici dopo la SCAD, i risultati hanno indicato una percezione di alti livelli di stress e affaticamento da parte delle donne. *[27]*

3.2 Violenza e abuso del partner

L'abuso fisico e psicologico delle donne e, in particolare, la violenza del partner, colpisce il 15-71% delle donne nel corso della loro vita *[28]*. La violenza del partner è associata a un'incidenza maggiore di malattie cardiovascolari *[29], [30] [31]*. Il principale effetto diretto dell'abuso è lo stress cronico, che persiste anche dopo la fine dell'abuso e che, insieme alla depressione, è un noto fattore di rischio per le malattie cardiovascolari. Le donne che denunciano violenza del partner hanno sempre più probabilità di essere

fumatrici abituali, di bere molto o di ubriacarsi e di non cercare cure mediche di routine *[32]* e sono anche affette da obesità addominale, con bassi livelli di colesterolo HDL e trigliceridi elevati. *[33]*

3.3 Stato socioeconomico

Le donne sono colpite in modo sproporzionato dalle disparità nella distribuzione della ricchezza e, in particolare, le donne di etnia minoritaria sono sovrarappresentate tra le persone che vivono in povertà anche nei paesi ad alto reddito, con associati effetti negativi sulla salute e sull'accesso alle cure. Un'ampia meta-analisi ha rilevato che basso reddito, bassi livelli di istruzione e vivere in aree svantaggiate sono fortemente associati al rischio cardiovascolare nelle donne *[34]* nei paesi con un basso indice sociodemografico le donne hanno una mortalità aggiustata per età più elevata rispetto agli uomini. *[35*] Questi fattori sono associati a una scarsa alfabetizzazione sanitaria e possono influenzare comportamenti non sani, come fumo, cattiva alimentazione e scarse quantità di attività fisica. Le donne con basso stato socioeconomico soffrono anche di notevole stress cronico e depressione, sono colpite in modo sproporzionato dalla violenza del partner e dagli abusi domestici e hanno maggiori probabilità di essere madri single con poco tempo per cercare cure mediche e cure preventive, rispetto alle loro controparti maschili. *[36]*

3.4 Ansia e depressione

Per quanto riguarda depressione e ansia nei pazienti con una storia di SCAD rispetto a ACS, gli studi hanno mostrato risultati incoerenti. Krittanawong et al. hanno scoperto che ansia e depressione erano meno spesso presenti nei pazienti con SCAD rispetto ai pazienti con ACS *[37]*, mentre altri studi hanno mostrato una maggiore prevalenza di questi fattori psicologici nei pazienti con SCAD. *[38] [39]*

Un ulteriore approfondimento dei fattori di rischio CV correlati al genere di tipo psico-sociale è possibile visualizzare anche l'allegato 3.

Table 1. Classification of cardio-vascular non-traditional risk factors.

Sex-related Non-Traditional Risk Factors	
Obstetrics disease (including Pregnancy and Peripartum period)	
Hormone therapy (Oral contraceptives and GnRH agonists)	
Sex-predominant Non-Traditional Risk Factors	
Autoimmune disease (Sistemic Lupus Eritematous (SLE) and other Inflammatory and autoimmune diseases)	
Endocrine disease (Hypothyroidism and thyroid autoimmune disease)	
Connective tissue disease (Marfan, Ehlers-Danlos, and Loeys-Dietz syndromes)	
Gender-related Non-Traditional Risk Factors	
Physical/emotional triggers	Anxiety
Intimate partner violence and Abuse	Depression
Socioeconomic status	Health Literacy
Others	
Fibromuscular dysplasia (FMD)	*Cocaine abuse*
Migraine	*Coronary Tortuosity*

Bibliografia

[1] Meyer MR, Haas E, Prossnitz ER, Barton M. Non-genomic regulation of vascular cell function and growth by estrogen. Mol Cell Endocrinol. 2009;308(1-2):9-16..

[2] Yang XP, Reckelhoff JF. Estrogen, hormonal replacement therapy and cardiovascular disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2011;20(2):133-138..

[3] Heefner W. Dissecting haematoma of the coronary artery: a possible complication of oral contraceptive therapy. JAMA 1973;223:550–1..

[4] Pan AL, Fergusson D, Hong R, Badawi RA. Spontaneous coronary artery dissection following topical hormone replacement therapy. Case Rep Cardiol 2012; 524-508..

[5] Kosuke D, Mitsuru I, Kenjiro I, et al. Spontaneous coronary artery dissection in a woman undergoing pseudomenopause therapy with leuprorelin: a case report. Journal of cardiology 2019, 20: 8-10.

[6] Koul AK, Hollander G, Moskovits N, Frankel R, Herrera L, Shani J. Coronary artery dissection during pregnancy and the postpartum period: two case reports and review of the literature. Catheter Cardiovasc Interv 2001;52:88–94..

[7] Kosuke D, Mitsuru I, Kenjiro I, et al. Spontaneous coronary artery dissection in a woman undergoing pseudomenopause therapy with leuprorelin: a case report. Journal of cardiology 2019, 20: 8-10.

[8] Alfonso F, García-Guimaraes M, Bastante T, de la Cuerda F, Antuña P, Cuesta J, Rivero F Spontaneous coronary artery dissection: from expert consensus statements to evidence-based medicine. J Thorac Dis 2018 10(7):4602–4608.

[9] Pitliya A, Datta S, Kalayci A, Kahe F, Sharfaei S, Jafarizade M, Goudarzi S, Chi G. Eosinophilic inflammation in spontaneous coronary artery dissection: A potential therapeutic target? Med Hypotheses 2018, 121:91–94..

[10] Kounis NG, Koniari I, Velissaris D, Soufras G, Hahalis G. Aortic aneurysm and dissection in systemic lupus erythematosus -pathophysiologic and therapeutic considerations. Eur J Rheumatol 2018, 5(3):209–211..

[11] Marysia S, Tweet MD, Sharonne NH et al. Spontaneous Coronary artery dissection associated with pregnancy. JACC 2017; 70 (4):426–35.

[12] Saw J, Humphries K, Aymong E, et al. Spontaneous coronary artery dissection: clinical outcomes and risk of recurrence. J Am Coll Cardiol. 2017;70:1148–1158..

[13] Henkin S, Negrotto SM, Tweet MS, et al. Spontaneous coronary artery dissection and its association with heritable connective tissue disorders. Heart. 2016;102:876–881..

[14] Celik SK, Sagcan A, Altintig A, et al. Primary spontaneous coronary artery dissections in atherosclerotic patients. Report of nine cases with review of the pertinent literature. Eur J Cardiothorac Surg 2001;20:573–6..

[15] Goel K, Tweet M, Olson TM, et al. Familial spontaneous coronary artery dissection: evidence for genetic susceptibility. JAMA InternMed.2015;175:821–826..

[16] Rosenmann E,Yarom R. Dissecting aneurysm of the aorta and hypothyroidism.IsrJ Med Sci. 1994;30:510–513..

[17] Pezzini A, Del Zotto E, Mazziotti G, et al. Thyroid autoimmunity and spontaneous cervical artery dissection. Stroke. 2006;37:2375–2377..

[18] Parving HH, Helin G, Garbarsch C, et al. Acid glycosaminoglycans in myxoedema. Clin Endocrinol. 1982;16:207–210.

[19] Taddei S, Caraccio N, Virdis A, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:3731–3737. .

[20] «O'Neil A, Fisher AJ, Kibbey KJ, et al. Depression is a risk factor for incident coronary heart disease in women: an 18-year longitudinal study. J Affect Disord 2016; 196: 117–24».

[21] «Wheeler A, Schrader G, Tucker G, Adams R, Tavella R, Beltrame JF. Prevalence of depression in patients with chest pain and non-obstructive coronary artery disease. Am J Cardiol 2013; 112: 656–59.».

[22] «Xu X, Bao H, Strait KM, et al. Perceived stress after acute myocardial infarction: a comparison between young and middle-aged women versus men. Psychosom Med 2017; 79: 50–58.».

[23] «Prata J, Ramos S, Martins AQ, Rocha-Gonçalves F, Coelho R. Women with coronary artery disease: dopsychosocial factors contribute to a higher cardiovascular risk? Cardiol Rev 2014;22: 25–29.».

[24] «Anand SS, Razak F, Davis AD, et al. Social disadvantage and cardiovascular disease: development of anindex

and analysis of age, sex, and ethnicity effects. Int J Epidemiol 2006; 35: 1239–45.».

[25] «Hayes SN, Kim ESH, Saw J, et al. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2018; 137: e523–57.».

[26] «Adlam D, Alfonso F, Maas A,et al. European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection, Eur Heart J. 39 (36) 41 (2018) 3353–3368.».

[27] «Smaardijk VR, Mommersteeg PMC, Kop WJ et al. Psychological and clinical characteristics of patients with spontaneous coronary artery dissection: A case-control study. International Journal of Cardiology 323 (2021) 1–6.».

[28] «Garcia-Moreno C, Jansen HAFM, Ellsberg M, Heise L, Watts CH, on behalf of the WHO Multi-country Study on Women's Health and Domestic Violence against Women Study Team. Prevalence of intimate partner violence: findings from the WHO multi-country study on,» *women's health and domestic violence.Lancet 2006; 368: 1260–69..*

[29] «Scott-Storey KA. Abuse as a gendered risk factor for cardiovascular disease: a conceptual model. J Cardiovasc Nurs 2013; 28: E1–8.».

[30] «Wright EN, Hanlon A, Lozano A, Teitelman AM. The association between intimate partner violence and 30-year cardiovascular disease risk among young adult women. J Interpers Violence 2018; published December 7.».

[31] «Wright EN, Hanlon A, Lozano A, Teitelman AM. The impact of intimate partner violence, depressive symptoms, alcohol dependence, and perceived stress on 30-year cardiovascular disease risk among young adult women: a multiple mediation analysis.,» *Prev Med 2019; 121: 47-54.*

[32] «Breiding MJ, Black MC, Ryan GW. Chronic disease and health risk behaviors associated with intimate partner violence—18 US states/territories, 2005. Ann Epidemiol 2008; 18: 538–44.».

[33] «Stene LE, Jacobsen GW, Dyb G, Tverdal A, Schei B. Intimate partner violence and cardiovascular risk in women: a population-based cohort study. J Womens Health (Larchmt) 2013; 22: 250–58.».

[34] «Backholer K, Peters SAE, Bots SH, Peeters A, Huxley RR, Woodward M. Sex differences in the relationship between socioeconomic status and cardiovascular disease: a systematic review and metaanalysis. J Epidemiol Community Health 2017; 71: 550–57.».

[35] «Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. J Am Coll Cardiol 2017; 70: 1–25.».

[36] «Garfield C. Chapter 9—variations in family composition. In: Carey WB, Coleman WL, Crocker AC, Elias ER, Feldman HM eds. Developmental–behavioral pediatrics 4th edn. Philadelphia, PA: Saunders, 2009: 94–102.».

[37] «Krittanawong C, Kumar A, Johnson KW, et al. Conditions and factors associated with spontaneous coronary artery dissection (from a national population-based cohort study). Am J Cardiol 2019 123(2): 249–253.».

[38] «Adams A, Paratz E, J. Somaratne, et al. Different patients, different outcomes: a case-control study of spontaneous coronary artery dissection versus acute coronary syndrome, J. Interv. Cardiol. 31 (1) (2018) 41–47.».

[39] «Saw J.W.L., Starovoytov A, Brinie T, et al. Comparison of psychosocial questionnaires between spontaneous coronary artery dissection (SCAD) and non-SCAD populations undergoing cardiac rehabilitation program after myocardial infarction,,» *J Am Col Cardiol. 67 (2016) 1936.*