

Il genere come determinante di salute

Lo sviluppo della medicina di genere per garantire
equità e appropriatezza della cura



Ministero della Salute

Quaderni del Ministero della Salute



Ministero della Salute

Ministro della Salute: Beatrice Lorenzin

Direttore Editoriale: Daniela Rodorigo

Direttore Responsabile: Paolo Casolari

Comitato di Direzione

Silvio Borrello (Direttore Generale Sanità Animale e dei Farmaci Veterinari); **Renato Alberto Mario Botti** (Direttore Generale della Programmazione Sanitaria); **Massimo Casciello** (Direttore Generale della Digitalizzazione, del Sistema Informativo Sanitario e della Statistica); **Giuseppe Celotto** (Direttore Generale del Personale, dell'Organizzazione e del Bilancio); **Gaetana Ferri** (Direttore Generale degli Organi Collegiali per la Tutela della Salute); **Raniero Guerra** (Direttore generale della Prevenzione Sanitaria); **Giovanni Leonardi** (Direttore Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità); **Marcella Marletta** (Direttore Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico); (Direttore Generale Prevenzione sanitaria); **Daniela Rodorigo** (Direttore Generale della Comunicazione e dei Rapporti Europei e Internazionali); **Giuseppe Ruocco** (Direttore Generale della Sicurezza degli Alimenti e della Nutrizione); **Rossana Ugenti** (Direttore Generale delle Professioni Sanitarie e delle Risorse Umane del Servizio Sanitario Nazionale); **Giuseppe Viggiano** (Direttore Generale della Vigilanza sugli Enti e della Sicurezza delle Cure)

Quaderni del Ministero della Salute © 2016

Testata di proprietà del Ministero della salute.

A cura della Direzione generale della comunicazione e dei rapporti europei e internazionali, Lungotevere Ripa 1, 00153 Roma, www.salute.gov.it
Registrato al Tribunale di Roma, Sezione per la stampa e l'informazione, n. 82/2010 del Registro della Stampa, Decreto del 16.3.2010 - Direttore responsabile dr. Paolo Casolari, DM del 12.2.2010

ISSN: 2038-5293

Chiuso e pubblicato on line sul sito www.quadernidellasalute.it nel mese di aprile 2016

Editing, grafica e web: Mediaticamente srl, con la collaborazione di Rosy Bajetti

Riproduzione a stampa: Centro stampa del Ministero della salute

Pubblicazione fuori commercio; tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue; nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatrice, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore

PANEL SCIENTIFICO

Walter Ricciardi (Coordinatore, Presidente dell'Istituto superiore di sanità, Roma), **Maria Luisa Appetecchia** (Direttore di struttura UO di Endocrinologia, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma), **Giovannella Baggio** (Cattedra di Medicina di Genere, Università degli Studi di Padova; Direttore UOC di Medicina Generale, Azienda Ospedaliera di Padova; Presidente Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere), **Renato Botti** (Direttore generale della Programmazione sanitaria, Ministro della salute), **Alessandra Carè** (Dirigente di Ricerca, Dipartimento di Oncologia e Medicina Molecolare, Direttore del Reparto di Oncologia Molecolare, Istituto superiore di sanità, Roma), **Anna Maria Celesti** (Centro Regionale per il Coordinamento della Salute e Medicina di Genere, Firenze), **Claudio Cricelli** (Presidente della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie - SIMG, Firenze), **Carlo Gabelli** (Direttore del Centro Regionale Invecchiamento Cerebrale, Azienda Ospedaliera di Padova), **Federica Finetti** (Dipartimento di Scienze della vita, Università degli Studi di Siena), **Andrea Lenzi** (Direttore della Sezione di Fisiopatologia Medica, Scienza dell'Alimentazione ed Endocrinologia del Dipartimento di Medicina Sperimentale; Presidente del Consiglio Universitario Nazionale, Roma), **Walter Malorni** (Dirigente di Ricerca, Dipartimento del Farmaco, Direttore del Reparto di Medicina di Genere, Istituto superiore di sanità, Roma), **Paolo Marchetti** (Direttore del Dipartimento di Oncologia, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma), **Marta Marino** (Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane, Università Cattolica, Roma), **Paola Matarrese** (Ricercatore, Dipartimento del Farmaco, Istituto superiore di sanità, Roma), **Raffaella Michieli** (Segreteria Nazionale della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie - SIMG, Mestre - VE), **Silvia Migliaccio** (Dipartimento di Scienze Motorie, Umane e della Salute, Università degli Studi di Roma "Foro Italico"), **Alberto Migliore** (Responsabile dell'UOS di Reumatologia, Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli, Roma), **Anna Maria Moretti** (Direttore dell'UOC Pneumologia, Università di Bari, Gruppo Italiano Salute di Genere, Giseg), **Alessandro Nanni-Costa** (Direttore Centro Nazionale Trapianti, Istituto superiore di sanità, Roma), **Elena Ortona** (Primo Ricercatore, Dipartimento di Biologia Cellulare, Istituto superiore di sanità, Roma), **Francesca Puoti** (Ricercatore, Centro Nazionale Trapianti, Istituto superiore di sanità, Roma), **Renato Razzolini** (Professore Associato della Clinica Cardiologica, Università degli Studi di Padova), **Mario Roselli** (Direttore Responsabile dell'UOS di Oncologia Medica, Policlinico Tor Vergata, Roma), **Francesca Rota** (UO di Endocrinologia, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma), **Tiziana Sabetta** (Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane, Università Cattolica, Roma), **Fulvia Signani** (Dirigente Psicologa USL, Università degli Studi di Ferrara), **Guido Valesini** (Direttore del Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma), **Marina Ziche** (Professore Ordinario di Farmacologia, Dipartimento di Scienze della Vita, Università degli Studi di Siena)



Il genere come determinante di salute

Lo sviluppo della medicina
di genere per garantire
equità e appropriatezza
della cura

Indice

Prefazione	pag. VII
1. Medicina di genere e politica sanitaria	pag. 1
2. Programmazione sanitaria ed equità di genere	pag. 3
3. Determinanti di salute e differenze di genere	pag. 9
4. La medicina di genere: stato dell'arte e prospettive legislative	pag. 13
5. La medicina di genere nella medicina generale e delle cure primarie	pag. 19
6. Malattie cardiovascolari	pag. 29
7. Differenze di genere e demenza	pag. 33
8. Le malattie respiratorie croniche	pag. 39
9. Differenze di genere nella malattia artrosica	pag. 47
10. Endocrinologia di genere: differenze biologiche e cliniche	pag. 53
11. Risposta immunitaria e malattie autoimmuni	pag. 59
12. Differenze di genere in oncologia	pag. 63

13. Trapianti d'organo e differenze di genere: interazione tra fattori biologici e socioculturali	pag. 69
14. Farmaci, terapia e genere	pag. 73
15. Obesità e differenze di genere	pag. 77
16. La ricerca biomedica	pag. 81
17. La rete italiana	pag. 87

Prefazione

La medicina di genere si occupa delle differenze biologiche e socioculturali tra uomini e donne e della loro influenza sullo stato di salute e di malattia rappresentando un punto d'interesse fondamentale per il Servizio sanitario nazionale.

Il presente fascicolo affronta questa tematica da vari punti di vista tenendo conto delle peculiarità del nostro sistema-paese, delle varie specialità mediche interessate e delle possibili ricadute per il cittadino.

Già nella IV Conferenza mondiale sulle donne tenutasi a Pechino del 1995 emerse l'esigenza di inserire una prospettiva di genere in ogni scelta politica, particolarmente in materia di salute fisica e mentale, partendo dalla constatazione che la "ricerca medica era basata prevalentemente sugli uomini" (Piattaforma d'azione della conferenza). In tale occasione, si stabilì che tutte le azioni programmatiche di governo dovessero avviare politiche indirizzate a uno sviluppo sociale tendente a promuovere eguaglianza ed equità tra donne e uomini anche in materia di salute. La medicina di genere vuole infatti descrivere le differenze nella prevenzione, nella diagnostica e nella terapia di tutte le malattie, e non necessariamente quelle che prevalgono in un sesso o nell'altro o le patologie dell'apparato riproduttivo. I bisogni sanitari delle donne sono peraltro crescenti, differenti e di particolare complessità. Riuscire a definirli e a sviluppare risposte adeguate è interesse dell'intero Paese. L'attenzione al genere in sanità pubblica è, infatti, una scelta strategica di politica sanitaria che ha come finalità l'appropriatezza sia nella prevenzione che nella diagnosi, sia nella cura che nella riabilitazione ed è indirizzata ad affrontare tutte quelle malattie comuni a uomini e donne, come le malattie cardiovascolari, neurodegenerative, autoimmuni, respiratorie e i tumori, che presentano importanti differenze tra i due sessi non solo nell'incidenza, ma anche nella sintomatologia, nella prognosi e nella risposta ai trattamenti.

Più recentemente, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), in un documento che illustra le politiche sanitarie europee in questo decennio, indica il genere come elemento portante per la promozione della salute finalizzata a sviluppare approcci terapeutici diversificati per le donne e per gli uomini. Per arrivare a questa maggiore

appropriatezza è però necessario orientare gli interventi sanitari, costruire percorsi specifici, organizzare processi formativi e indirizzare la ricerca in questo campo. Va naturalmente sottolineato che le differenze tra uomini e donne non sono solo biologiche, cioè legate al sesso, ma anche relative alla dimensione sociale e culturale, cioè alla dimensione di genere, e le strette interconnessioni tra queste due dimensioni rendono ancor più complesso delineare programmi e azioni, organizzare i servizi, informare e comunicare in maniera corretta e completa con l'utenza. La mancanza o l'insufficienza di dati scientifici in alcuni campi di intervento medico o la mancanza della dimensione di genere in alcune analisi statistiche dei dati rende ancora più difficile la costruzione di una medicina più a misura dell'individuo, vale a dire personalizzata, quindi genere-specifica. La dimensione di genere nella salute è pertanto una necessità di metodo e analisi che può anche divenire strumento di governo e di programmazione sanitaria. Per arrivare a questo obiettivo è però necessario:

- *promuovere un'attività scientifica e di ricerca con un'ottica di genere;*
- *sviluppare attività di prevenzione e individuare fattori di rischio genere-specifici in tutte le aree della medicina;*
- *includere uomini e donne nei trials clinici;*
- *sviluppare percorsi di diagnosi e cura definiti e orientati al genere;*
- *formare e informare il personale sanitario;*
- *includere gli aspetti di genere nella raccolta e nell'elaborazione dei flussi informativi e nella formulazione dei budget sanitari.*

In questa cornice si inserisce la presente monografia pubblicata in occasione della "Giornata Nazionale della salute della donna" che si celebra per la prima volta il 22 aprile di quest'anno, a seguito di direttiva istitutiva della Presidenza del Consiglio dei ministri.

La data, non a caso, coincide con il giorno della nascita del premio Nobel Rita Levi Montalcini, esempio di dedizione e del prezioso contributo che le donne possono fornire alla ricerca e alla medicina.

Il Quaderno, dunque, grazie alla collaborazione di prestigiosi esperti intende sottolineare il contributo della medicina di genere allo sviluppo di una sanità personalizzata, a misura delle donne e degli uomini. È destinato innanzitutto ai medici di famiglia, a coloro quindi che più di ogni altro promuovono e monitorano la salute dei nostri cittadini e possono attuare una medicina che si basi sull'appropriatezza della

diagnosi e della cura in un'ottica di genere. Inoltre, essendo scaricabile in formato elettronico dal portale ministeriale e scritto con uno stile semplice e lineare, pur se scientificamente ineccepibile, risulta godibile peraltro anche da quanti, nel pubblico dei non addetti, vogliano arricchire le proprie conoscenze partendo da fonti autorevoli e sicure. In considerazione della vastità dello scenario descritto, gli argomenti qui brevemente trattati non esauriscono sicuramente tutte le differenti finalità della medicina di genere. Tuttavia, la varietà degli interessi della medicina di genere è ben rappresentata da una serie di brevi articoli che illustrano lo stato dell'arte e le prospettive nell'ambito di alcune malattie di grande rilevanza per il Servizio sanitario nazionale.

Dopo una prima parte sistematica e programmatica che comprende articoli sulle politiche sanitarie in un'ottica di genere, sui relativi determinanti di salute, sull'organizzazione sanitaria, sullo stato dell'arte in ambito legislativo e sul ruolo chiave della medicina di base, nella seconda parte il volume illustra lo stato dell'arte relativo ad alcuni aspetti clinici. Sono infatti trattate alcune malattie come i tumori, le demenze, le malattie cardiovascolari, autoimmuni, endocrine e respiratorie, l'artrosi e l'obesità, descrivendo le principali differenze tra l'uomo e la donna nell'incidenza, nella sintomatologia, nel decorso clinico e nella risposta alle terapie farmacologiche. Un articolo dedicato ai trapianti d'organo mette in luce come le differenze di sesso e genere interagiscano ed entrino in gioco nel trapianto d'organo: le donne sono più spesso donatrici che riceventi mentre i riceventi sono soprattutto uomini. La ricerca biomedica nell'ambito della medicina di genere in quest'ultimo decennio ha fatto grandi progressi, per esempio nei meccanismi patogenetici, e ora sappiamo che anche la cellula isolata ha un sesso e caratteristiche e suscettibilità farmacologica diversa se femminile o maschile. Esiste infine nel nostro Paese una rete di esperti nel settore che con spirito di collaborazione e professionalità sta lavorando affinché la medicina di genere non rimanga una disciplina separata e isolata, ma divenga una dimensione della medicina che attraversa tutte le specialità.

Beatrice Lorenzin
Ministro della salute

1. Medicina di genere e politica sanitaria

La medicina, fin dalle sue origini, ha avuto un'impostazione androcentrica relegando gli interessi per la salute femminile ai soli aspetti specifici correlati alla riproduzione.

Dagli anni Novanta in poi, invece, la medicina tradizionale ha subito una profonda evoluzione attraverso un approccio innovativo mirato a studiare l'impatto del genere e di tutte le variabili che lo caratterizzano (biologiche, ambientali, culturali e socioeconomiche) sulla fisiologia, sulla fisiopatologia e sulle caratteristiche cliniche delle malattie. In medicina, quindi, nella sperimentazione farmacologica e nella ricerca scientifica, il tema delle "differenze di genere" è storia recentissima. Fu nel 1991, infatti, che per la prima volta venne menzionata in medicina la "questione femminile". La dottoressa Bernardine Healy, cardiologa americana e Direttrice del *National Institute of Health*, pubblicò un editoriale sul *New England Journal of Medicine*, intitolato "*The Yentl syndrome*", nel quale evidenziava la differente gestione della patologia coronarica nei due generi, con un numero ridotto di interventi diagnostici e terapeutici effettuati sulle donne rispetto agli uomini, a parità di condizioni e, dunque, un approccio clinico-terapeutico discriminatorio e insufficiente se confrontato con quello praticato nei confronti degli uomini.

Nasce così la medicina di genere, il cui obiettivo è comprendere i meccanismi attraverso i quali le differenze legate al genere agiscono sullo stato di salute e sull'insorgenza e il decorso di molte malattie, nonché sugli *outcomes* delle terapie. Gli uomini e le donne, infatti, pur essendo soggetti alle medesime patologie, presentano sintomi, progressione di malattie e risposta ai trattamenti molto diversi tra loro. Da qui la necessità di porre particolare attenzione allo studio del genere inserendo questa "nuova" dimensione della medicina in tutte le aree mediche. In quest'ottica, quindi, lo studio sulla salute della donna non è più circoscritto alle patologie esclusivamente femminili che colpiscono mammella, utero e ovaie, ma rientra nell'ambito della medicina genere-specifica che, parallelamente al fattore età, tiene conto del fatto che il bambino non è un piccolo adulto, che la donna non è una copia dell'uomo e che l'anziano ha caratteristiche mediche ancora più peculiari. Solo procedendo in questa direzione sarà possibile garantire a ogni individuo, maschio o femmina, l'appropriatezza terapeutica, rafforzando ulteriormente il concetto di "centralità del paziente" e di "personalizzazione delle terapie". Questo campo innovativo della ricerca biomedica, relativamente nuovo per l'Italia, rappresenta una nuova prospettiva per il futuro della salute e

deve essere incluso tra i parametri indispensabili ed essenziali dell'attività clinica e della programmazione e organizzazione dell'offerta sanitaria del nostro Paese.

La medicina di genere è, oggi, un argomento molto "caldo" sul quale si confrontano non solo le Società scientifiche, ma più in generale tutte le Istituzioni che hanno come obiettivo la promozione della salute in tutti i suoi vari aspetti, seguendo le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). L'OMS ha infatti sottolineato l'importanza dell'attenzione al genere nei ruoli e nelle responsabilità delle donne e degli uomini, nell'accesso alle risorse, nella diversa posizione sociale e nelle regole sociali che sottendono e governano i loro comportamenti. Tra le politiche più recenti dell'OMS vi sono, inoltre, il monitoraggio delle disuguaglianze e la revisione delle politiche sanitarie, dei programmi e dei piani delle singole Nazioni, finalizzati ad assicurare gli *outcomes* di salute nel mondo (*Gender, Equity and Human Rights roadmap*).

È per questo che numerose Organizzazioni e Istituzioni dedicano all'argomento importanti progetti di ricerca e finanziamenti e la letteratura sottolinea il bisogno di concentrare gli studi in

questo ambito, per favorire una corretta informazione volta a migliorare le conoscenze riguardanti le diversità.

Attualmente, a livello sia nazionale sia internazionale, le pubblicazioni di studi clinici "*Gender oriented*" sono molteplici e di alto valore scientifico ma, nonostante le consolidate evidenze, le linee guida disponibili nelle varie discipline ancora non inseriscono nei percorsi gestionali delle patologie il determinante "genere".

Anche nell'ambito della formazione sanitaria questa innovativa disciplina medica non è stata finora inserita nei programmi dei corsi di laurea in Medicina e Chirurgia e nelle Scuole di specializzazione, ad eccezione, in Italia, della Facoltà di Padova e, in Europa, delle facoltà di Helsinki, Berlino e Parigi, che hanno istituito la Cattedra in Medicina di Genere.

In conclusione, quindi, senza un orientamento di genere e il riconoscimento di questo essenziale ramo del sapere medico, di una coscienza culturale e scientifica delle implicazioni che tale tema implica per la politica sanitaria nazionale e internazionale, la politica della salute può risultare metodologicamente imprecisa e persino discriminatoria.

2. Programmazione sanitaria ed equità di genere

I fattori biologici e sociali determinano differenze tra uomini e donne in termini di stato di salute e accesso ai servizi sanitari. È per questo che dallo studio delle differenze di tipo biologico, legate al “sesso”, si sta passando a uno studio più complesso che include tutte le implicazioni sociali, psicologiche, politiche e culturali della persona, nonché ambientali, e identifica le cosiddette differenze di “genere”.

Per garantire sia agli uomini sia alle donne la tutela del proprio benessere e il migliore approccio clinico, diagnostico e terapeutico, quindi, non si può prescindere dal considerare il “genere” come determinante.

La medicina di genere, infatti, è una scienza multidisciplinare che si propone, attraverso la ricerca, di identificare e studiare le differenze tra uomo e donna, non solo nella frequenza e nel modo con cui si manifestano le malattie, ma anche nella risposta alle terapie. La finalità di tale studio è quella di impostare dei percorsi preventivi, diagnostici, terapeutici e assistenziali specifici per ciascuno dei due sessi.

Per diffondere questa nuova disciplina medica supportata, nel corso degli anni, da consolidate evidenze scientifiche, tutti gli Enti istituzionali che hanno come obiettivo la promozione della salute hanno promosso numerose iniziative affini-

ché l’appropriatezza delle cure fosse sempre più consona al singolo genere.

A conferma di ciò, già nel 1998 l’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) aveva preso atto delle differenze tra i due sessi e inserito la medicina di genere nell’*Equity Act* a testimonianza che il principio di equità doveva essere applicato all’accesso e all’appropriatezza delle cure, considerando l’individuo nella sua specificità e come appartenente a un genere con caratteristiche definite. In epoca più recente (2015), l’Assemblea Generale dell’Organizzazione delle Nazioni Unite (ONU) ha approvato i 17 obiettivi dello Sviluppo Sostenibile, all’interno dei quali il quinto si propone di “Raggiungere l’uguaglianza di genere ed emancipare donne e ragazze”.

Nel nostro Paese, il primo importante evento genere-specifico, “La salute della donna: differenze, specificità e opportunità”, è stato organizzato presso il Ministero della salute e risale al 2004.

A questo evento ne sono seguiti molti altri organizzati dallo stesso Ministero e da altri Enti quali l’Istituto superiore di sanità (ISS), l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), l’Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AgeNaS) e varie Società scientifiche e Associazioni nate a sostegno, il cui fine era non solo formativo e divulgativo, ma soprattutto di riconoscimento della medicina

di genere come nuova branca medica da inserire nella programmazione e organizzazione dell'offerta sanitaria.

Grazie a questi avvenimenti molte sperimentazioni cliniche dei farmaci e dei dispositivi medici hanno visto l'inserimento delle donne in campioni di popolazione selezionati in base al genere in modo paritetico ed è stata posta attenzione particolare a diverse patologie un tempo ritenute tipicamente maschili come, per esempio, le malattie cardiovascolari, determinando un approccio diverso alle stesse.

Per la programmazione sanitaria, in prospettiva dell'applicazione della medicina di genere, il Ministero della salute coordina i rapporti con tutti i soggetti coinvolti e promuove le iniziative di ricerca scientifica, regionali e/o locali, per l'elaborazione di raccomandazioni e linee guida sulla tematica. Elementi di rilievo sono anche la progettazione dei piani sanitari e di prevenzione nazionali e regionali che tengano conto delle diversità e l'individuazione di specifici indicatori atti a valutare la qualità clinico-organizzativa dell'assistenza sanitaria "di genere", nonché la promozione di azioni informative e di divulgazione scientifica.

Progetti regionali per la promozione dell'approccio di genere in sanità

Lo Stato, le Regioni e le Province Autonome ogni anno, a partire dal Piano Sanitario Nazionale 2003-2005, identificano, con apposito Accordo, gli obiettivi strategici e prioritari da conseguire per garantire il diritto costituzionale alla salute e all'assistenza sociosanitaria. Le Regioni elaborano e presentano progetti per ogni linea di indirizzo strategico, contenuta nell'Accordo, e ricevono una quota del Fondo Sanitario Nazionale accantonata secondo quanto previsto dalla legge 662/1996 e dalla successiva legge 133/2008.

Nell'Accordo del 22 novembre 2012 (Rep. Att. 227/CSR) è stata definita una linea progettuale dal titolo "Misure dirette alla promozione dell'approccio di genere in sanità" e sono state stanziare risorse vincolate per un totale di 10 milioni di euro ripartite tra le Regioni Piemonte, Lombardia, Veneto, Liguria, Emilia Romagna, Toscana, Umbria, Marche, Lazio, Abruzzo, Molise, Campania, Puglia, Basilicata, Calabria e Sicilia. L'obiettivo della linea progettuale era far elaborare e realizzare progetti sperimentali e innovativi che favorissero l'approccio di genere nella valutazione e programmazione dei servizi sanitari regionali, nel rispetto delle esigenze specifiche di ogni singola realtà. La dimensione di genere è stata intesa non solo come differenze biologiche e sessuali, ma anche come diversità sociale, culturale e comportamentale, che spesso sono considerate specifiche dell'uomo e della donna, al fine di ridurre le diseguità esistenti.

Alle Regioni è stato richiesto di adottare programmi che promuovessero stili di vita salutari correlati al genere e di prevedere un'organizzazione dei servizi basata sull'equità di accesso e di fruizione alle cure, per rispondere in maniera appropriata alla domanda di salute differente per genere. La linea progettuale ha previsto anche, in particolare, l'adozione di programmi per la prevenzione attiva dell'infertilità, soprattutto nelle adolescenti e negli adolescenti, e la facilitazione all'accesso e alla presa in carico per la prevenzione, cura e riabilitazione della sindrome metabolica e dell'osteopenia/osteoporosi postmenopausale e delle patologie correlate. Il genere femminile, infatti, per i propri ritmi biologici, per la gravidanza, per la menopausa e per la maggiore longevità, ricorre più frequentemente alle cure sanitarie con conseguente maggiore impegno economico da affrontare. Infine, in relazione alla violenza di genere, le Regioni sono state incoraggiate ad attivare percorsi di sensibilizzazione degli operatori di pronto soccorso, di medicina generale,

di pediatria di libera scelta e di continuità assistenziale e a elaborare specifici progetti inerenti la prevenzione della violenza secondo le buone pratiche già adottate da alcune Regioni, l'individuazione di segni e sintomi ascrivibili alla violenza sessuale, fisica e psicologica, anche mediante schede di rilevazione che valutassero l'entità e l'impatto della violenza subita. Gli altri indirizzi ai quali le Regioni hanno potuto fare riferimento, nell'elaborazione dei progetti, sono stati: l'utilizzo nella pratica clinica di protocolli condivisi e uniformi, in particolare per la definizione di maltrattamento domestico e/o intrafamiliare, l'attivazione di percorsi per l'accoglienza e l'assistenza all'interno delle strutture sanitarie (es. pronto soccorso ospedalieri o ambulatori territoriali) delle vittime di violenza, l'attivazione o l'implementazione di percorsi sanitari e sociosanitari per la presa in carico e la continuità assistenziale alle vittime di violenza e l'attivazione di programmi per il trattamento degli uomini autori di violenze di genere e domestiche e/o intrafamiliari.

I progetti presentati dalle Regioni per l'anno 2012, relativi alla linea progettuale "Misure dirette alla promozione dell'approccio di genere in sanità", sono stati 23. In particolare, sono stati 4 i progetti trasmessi dal Piemonte, 2 dalla Liguria, Marche, Basilicata, Calabria e 1 dalle succitate restanti Regioni. Dall'analisi dei suddetti progetti si evince che 11 di essi promuovono azioni volte a tutelare le vittime della violenza di genere. Nello specifico, in 6 progetti sono state programmate attività per il pronto soccorso, che rappresenta il luogo in cui maggiormente sono accolte e assistite le vittime e che permette, in maniera attendibile, la rilevazione dei tassi di accesso per traumi attribuibili a violenza sulle donne. Inoltre, in 5 progetti sono stati programmati anche percorsi di sensibilizzazione degli operatori del pronto soccorso, della medicina generale, della pediatria di libera scelta e della continuità assistenziale, in quanto un tempesti-

vo riconoscimento dei casi di lesioni, derivanti da maltrattamenti o abuso, permette di poter attuare una più efficace prevenzione e fornisce risposte concrete alle sempre più numerose vittime di violenza. Infine, 4 progetti hanno previsto l'implementazione di percorsi sanitari e sociosanitari per la presa in carico e la continuità dell'assistenza alle vittime di violenza e, in uno, anche l'attivazione di programmi per il trattamento degli uomini autori di violenze di genere.

I restanti progetti regionali prevedono l'adozione di strumenti di valutazione delle politiche sanitarie che tengono conto delle differenze di genere (6 progetti), la promozione di stili di vita salutari correlati al genere femminile (1 progetto), la definizione di percorsi volti alla prevenzione, cura e riabilitazione della sindrome metabolica e dell'osteopenia/osteoporosi postmenopausale e delle patologie correlate (2 progetti) e la promozione dell'equità di accesso alle cure secondo l'approccio di genere, ovvero con un'attenzione particolare alla differenza della domanda di salute che caratterizza uomini e donne (3 progetti).

In conclusione, si evidenzia che le Regioni, per favorire la cultura sanitaria in un'ottica di genere, hanno programmato svariate attività rivolte prevalentemente alle donne e, solo in parte, agli uomini, questi ultimi individuati sia come vittime sia come fautori della violenza di genere.

L'auspicio è che la medicina di genere raggiunga l'obiettivo di promozione di un approccio mirato e differenziato, in modo da ottimizzare le cure in un'ottica di equità. Le specifiche analisi di genere in tutti i campi (clinico, delle scienze di base e sociali, dell'epidemiologia, dei servizi sanitari e della ricerca), la valutazione delle eventuali disparità di genere nelle prestazioni cliniche, nonché l'individuazione dei meccanismi alla base di esse, costituiscono le principali strategie di intervento per un'organizzazione e programmazione sanitaria *ad hoc*.

Programmare in medicina di genere – Rete delle Strutture di Senologia – Breast Unit

Il Ministero della salute considera l'oncologia una priorità di programmazione nazionale, come emerge dai Documenti di indirizzo elaborati secondo una visione di sviluppo per affrontare in maniera sinergica le problematiche connesse all'oncologia, nell'ambito delle diverse patologie oncologiche.

Un'attenzione particolare è stata rivolta al cancro del seno e, pertanto, nell'ambito della cornice generale di programmazione nazionale in tema di oncologia il Ministero della salute ha ritenuto opportuno istituire un gruppo di lavoro, insieme alla Regioni e Province Autonome, al fine di predisporre un Documento di indirizzo nazionale per la definizione di modalità organizzative e assistenziali della rete di strutture di senologia.

Il Parlamento Europeo, già nel 2003, con la Risoluzione sul cancro al seno (2002/2279 INI) ha invitato "gli Stati membri e la Commissione a fare della lotta contro il cancro al seno una priorità della politica sanitaria" e "a sviluppare una rete capillare di centri di senologia", definendo percorsi dedicati per le pazienti affette da tumore della mammella. Sulla base di queste specifiche indicazioni, il Ministero della salute ha ritenuto opportuno pubblicare un documento che è stato ratificato in sede di Conferenza Stato-Regioni il 18 dicembre 2014, relativamente all'organizzazione della rete delle strutture di senologia.

Il tumore del seno costituisce la patologia tumorale più frequente nelle donne, rappresentando la seconda causa di morte in Europa, mentre in Italia è la prima causa di morte nella fascia d'età tra i 35 e i 50 anni. Anche a livello sovranazionale è stata richiamata l'attenzione degli Stati membri, al fine di attuare strategie finalizzate alla tutela delle pazienti affette da tumore della mammella e, a tal fine, sono state fornite ulteriori indicazioni con la Risoluzione P6_TA(2006)0449 sul Cancro al seno nell'Unione Europea, attraverso cui il Parlamento europeo ha invitato tutti gli Stati membri ad assicurare entro il 2016 la costituzione di centri multidisciplinari di senologia su

tutto il territorio nazionale. Le evidenze scientifiche dimostrano che l'attivazione di percorsi dedicati offre significativi vantaggi in termini di sopravvivenza e di complessiva qualificazione delle cure e della qualità di vita.

In una prima fase, è stato predisposto un Gruppo di lavoro dedicato alla definizione di specifiche "Linee di indirizzo sulle modalità organizzative e assistenziali della rete dei Centri di Senologia", con lo scopo di favorire la diagnosi e il processo di cura delle pazienti affette da tumore alla mammella; tale documento, che ha visto il coinvolgimento di esperti di riferimento nazionale, è stato oggetto di Intesa Stato-Regioni nel dicembre 2014. Questo documento non costituisce il punto di arrivo di un processo, ma bensì esso rappresenta il punto di partenza a cui i sistemi sanitari (regionali) dovranno riferirsi affinché siano disponibili a livello territoriale strutture idonee e organizzate, in grado di accogliere le pazienti e offrire loro un adeguato percorso di cura, in una logica di corretta programmazione e riorganizzazione delle strutture a oggi già presenti e disponibili sul territorio nazionale. In particolare, sono stati affrontati i seguenti ambiti: inquadramento e aspetti generali che illustrano la problematica del tumore mammario rispetto alla realtà italiana, oltre a riportare le indicazioni che sono state fornite a livello europeo. Inoltre, è confluita nel documento una raccolta di tutte le iniziative (decreti, delibere o più genericamente atti) che ciascuna Regione ha emanato, con lo scopo di fare fronte alle esigenze delle pazienti affette da tumore mammario. Altri elementi di cui si è tenuto conto sono quelli relativi alla prevenzione e ai programmi di screening già attivi nel nostro Paese e alla terapia del dolore. Il documento prende in considerazione i volumi e gli esiti delle prestazioni, evidenziando una frammentazione delle prestazioni erogate dalle diverse strutture sanitarie italiane e la stretta relazione che sussiste tra alti volumi di attività ed esiti positivi. Il documento risulta, quindi, ancora più fonda-

(Segue)

mentale dal momento che inquadra, nell'ambito di una rete, i centri di senologia, di cui vengono definiti l'articolazione e i requisiti quali/quantitativi, specificando anche i requisiti quali-quantitativi delle strutture di screening, delle strutture dedicate alla diagnostica clinica, dei requisiti rispetto alla comunicazione, dei processi di miglioramento e infine dei requisiti rispetto all'umanizzazione. Un ampio spazio è stato dedicato alla modalità di valutazione e verifica, definendo indicatori specifici e misurabili dai flussi correnti, di cui sono stati stabiliti anche i valori attesi, al fine di offrire uno strumento più utilmente applicabile da parte di tutte le strutture presenti sul territorio nazionale. Stante il crescente interesse da parte dei diversi enti circa il coinvolgimento attivo dei cittadini, un capitolo specifico è stato dedicato alla partecipazione attiva dei pazienti e del volontariato. Al fine di dare piena attuazione a quanto descritto, il documento ha individuato gli strumenti di attuazione e di coordinamento per favorire l'implementazione della rete dei centri di senologia, in coerenza con le politiche nazionali e anche con quelle europee. Il documento del Ministero ha come obiettivo primario una migliore organizzazione dei servizi, non solo nell'ottica di ottimizzare le risorse economiche e di utilizzare al meglio l'esperienza dei professionisti, ma si prefigge anche una migliore pianificazione con l'obiettivo di fornire prestazioni sanitarie di qualità e nel modo più appropriato per le pazienti. Tutto questo si riflette in una migliore qualità della vita delle stesse. L'obiettivo primario è infatti rappresentato da una rete che sia in grado di intercettare completamente la domanda da parte delle pazienti e che offra servizi e prestazioni di qualità. La presenza di una rete assicura non solo il percorso strettamente oncologico, ma anche il coordinamento con i servizi

territoriali, a partire dalla fase di screening, fino all'assistenza domiciliare e ai percorsi riabilitativi. Il documento del Ministero, oltre a indicare i requisiti per un centro di senologia, introduce anche i termini utili per la misurazione del livello delle prestazioni. In tal senso, rappresenta, quindi, un documento completo e innovativo, dal momento che non solo individua i requisiti necessari ma definisce anche una serie di indicatori misurabili dai flussi correnti e quindi omogenei sul territorio nazionale. Il documento di indirizzo evidenzia il complesso percorso di una paziente affetta da cancro della mammella che richiede il coinvolgimento, oltre che di competenze multidisciplinari, anche di livelli organizzativi e setting assistenziali diversificati che dovranno costituire una rete oncologica integrata. È dimostrato, infatti, che un approccio che tenga conto di questi elementi permette il raggiungimento di un'elevata qualità del percorso diagnostico-terapeutico, aumentando le probabilità di sopravvivenza e migliorando la qualità della vita della paziente. La valutazione del livello di implementazione e la reale possibilità di fruire dei servizi per le pazienti sono affidate a un gruppo di esperti con il compito di coordinamento. La stessa valutazione avverrà anche attraverso il sistema di verifica LEA (Livelli essenziali di assistenza), consentendo una visione d'insieme più ampia. L'obiettivo, quindi, del Ministero è stato fornire chiare indicazioni sulla modalità di organizzazione dei servizi, oltre a quello di supporto e monitoraggio nelle varie fasi, in un'ottica di programmazione coordinata e coerente. Il documento del Ministero, in accordo con la Conferenza Stato-Regioni, rappresenta quindi un contributo essenziale allo sviluppo di una programmazione sanitaria che miri all'equità e alla personalizzazione dei percorsi diagnostico-terapeutici.

3. Determinanti di salute e differenze di genere

Il concetto di “salute e medicina di genere” nasce dall’idea che le differenze tra i sessi in termini di salute non sono legate esclusivamente alle peculiarità derivanti dalla caratterizzazione biologica dell’individuo e dalla sua funzione riproduttiva. Con il termine “genere” si intende infatti un’accezione più ampia della “differenza” che include fattori ambientali, sociali, culturali e relazionali. La medicina di genere si pone pertanto come obiettivo quello di realizzare una condizione di “salute” ponendo attenzione non solo alla malattia in quanto tale, ma anche ai determinanti di salute a partire dagli stili di vita quali alcol, fumo, attività fisica, alimentazione e peso corporeo. Questi, infatti, contribuiscono a “determinare” la salute di donne e uomini e a condizionare l’incidenza di alcune malattie croniche: malattie cardiovascolari e respiratorie, tumori e diabete. Si tratta per lo più di scelte individuali, dove però il contesto socioeconomico e ambientale è fortemente limitante la libertà di scelta.

Alcol

Il consumo a rischio di alcol è tra i primi cinque fattori di rischio per malattia, disabilità e decesso nel mondo. L’alcol contribuisce alla “perdita di salute” a partire dalla giovane età. Diversi studi sulle differenze di genere nel consumo di alcol e sul-

le conseguenze sulla salute a esso associate hanno evidenziato che negli adulti gli uomini consumano maggiormente bevande alcoliche e hanno più problematiche alcol-correlate rispetto alle donne. La letteratura sul consumo di alcol negli adulti ha indicato che nelle femmine, fisiologicamente portate ad assumere inferiori quantità di alcol, la maggiore disapprovazione della società nei confronti del bere e l’aumentato rischio di aggressioni fisiche e sessuali rappresentano fattori preventivi rispetto all’uso pesante di bevande alcoliche. Le donne, inoltre, hanno minore probabilità di avere caratteristiche associate al consumo eccessivo di alcol, quali aggressività, utilizzo della sostanza per ridurre lo stress, ricerca di sensazioni forti e antisocialità.

Fumo

L’uso di tabacco rappresenta un rilevante fattore di rischio per la salute. Nel mondo fumano il 31% dei maschi e il 6% delle femmine, con circa 6 milioni di decessi correlati. Nella maggior parte dei Paesi della Regione Europea dell’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la prevalenza di fumatori varia tra il 21% e il 30%. Complessivamente, circa il 41% degli uomini e il 22% delle donne fumano; negli adolescenti le differenze di genere risultano minori: il 20% dei maschi e il 15% delle femmine

di 13-15 anni. L'uso del tabacco nelle donne, giovani e adulte, risulta pertanto un comportamento da monitorare e affrontare con attenzione. Le problematiche nel genere femminile sono legate principalmente ad alcuni aspetti dell'abitudine: il consumo, l'esposizione al fumo passivo di fumatori maschi e l'uso delle risorse della famiglia per l'acquisto dei prodotti del tabacco piuttosto che di altri beni o servizi. In Italia il fumo di tabacco è la terza causa di perdita di anni di vita per disabilità, malattia o morte prematura, dopo malnutrizione e ipertensione. I fumatori di 15 anni di età o oltre sono il 22%, valore intermedio nel panorama europeo. L'abitudine al fumo di tabacco è piuttosto omogenea sul territorio nazionale, con la prevalenza più bassa nei maschi al Nord e nelle femmine al Sud. Le conseguenze sanitarie del fumo in Italia rendono conto nel 2010 di oltre 71.000 decessi (53.000 maschi, 18.000 femmine), pari al 12,5% della mortalità totale, in diminuzione rispetto al 15,1% del 1998.

Attività fisica

L'attività fisica ha effetti positivi significativi per la salute. La letteratura scientifica ha stimato un vantaggio di circa il 30% nella mortalità per tutte le cause negli individui attivi rispetto ai sedentari anche oltre i 65 anni. Un'attività fisica costante incide sulla riduzione della morbidità e mortalità cardiovascolare da danno coronarico, ictus, pressione arteriosa e dislipidemia e sembra proteggere dal diabete di tipo 2, dai tumori della mammella, del colon, del polmone e dell'endometrio. L'inattività fisica, al contrario, rappresenta un fattore di rischio per le malattie croniche, causando il 9% della mortalità prematura nel mondo. A livello globale si stima che nel 2008 il 31% degli adulti di età superiore ai 15 anni non sarebbe sufficientemente attivo (uomini: 28%; donne: 34%). Gli

uomini sono comunque più attivi delle donne. In Italia, il 55% della popolazione di oltre 15 anni non pratica abbastanza attività fisica che contribuisce al 6% della perdita di anni di vita per disabilità, malattia o morte prematura.

Alimentazione e peso corporeo

Si stima che in Italia le abitudini alimentari inappropriate rappresentino oggi il principale fattore di rischio per la salute, causando il 13,4% degli anni di vita persi per disabilità, malattia o morte prematura. Molti sono i fattori intercorrelati che portano alle scelte che si compiono rispetto all'alimentazione e comprendono meccanismi biologici, genetici ed elementi sociali e culturali. La ricerca scientifica ha evidenziato differenze di comportamento nei due generi. Studi condotti nelle moderne società occidentali riportano associazioni tra genere e specifici cibi, in cui carne (specialmente rossa), alcolici e dimensioni abbondanti delle porzioni sono associati al genere maschile, mentre verdura, frutta, pesce e latticini acidi (come yogurt, ricotta) sono associati a quello femminile. Tra le differenze più rilevanti nei due generi vengono riportate la relazione tra abitudini alimentari e consapevolezza rispetto alla salute e la relazione tra comportamento alimentare e controllo del peso. Le donne, generalmente, mostrano una tendenza a dare la preferenza ad alimenti più salutari e sono molto più interessate all'importanza delle scelte e del comportamento rispetto all'alimentazione per mantenersi in buona forma fisica. Tale attitudine si riflette sul pattern nutrizionale. La maggiore assunzione di frutta e verdure rappresenta uno degli elementi che caratterizzano il profilo dietetico del genere femminile. L'eccesso di peso rappresenta un importante fattore di rischio per molte malattie croniche, come quelle cardiovascolari, il diabete e alcuni tipi di neoplasie. Nel mondo dal 1980 si è registrato

un aumento della prevalenza di sovrappeso e obesità, con un maggiore incremento tra il 1992 e il 2002 e rallentamento, con un plateau o più lenta crescita, nell'ultimo decennio soprattutto nei Paesi sviluppati. Secondo i dati dell'*Organisation for Economic Co-operation and Development* (OECD) basati su peso e altezza autoriferiti, in Italia l'obesità interesserebbe il 10,4% della popolazione di 15 anni o più, valore tra i più bassi registrati in Europa. Negli studi con peso e altezza misurati, la prevalenza di obesità in Italia negli adulti, di 20 anni o più, sarebbe il 18,6% nei maschi e il 17,7% nelle femmine, ma sempre inferiori rispetto alla media dei Paesi dell'Europa Occidentale (20,5% nei maschi e 21% nelle femmine).

Se i dati per gli adulti collocano il nostro Paese tra quelli a minore prevalenza, lo stesso non è possibile affermare per la popolazione infantile: il confronto nei bambini di 6-9 anni di 12 Stati europei ha evidenziato per l'Italia una quota di obesità tra le più alte.

Bibliografia

- Agenzia regionale di sanità (ARS) della Toscana. Comportamenti a rischio e stili di vita dei giovani toscani. I risultati delle indagini EDIT 2005-2008-2011. Documenti ARS 2011, n. 64
- Agenzia regionale di sanità (ARS) della Toscana. La salute di genere in Toscana. Documenti ARS 2013, n. 74
- Amos A, Greaves L, Nichter M, Bloch M. Women and tobacco: a call for including gender in tobacco control research, policy and practice. *Tobacco Control* 2012; 21: 236-43
- Arganini C, Saba A, Comitato R, et al. Gender differences in food choice and dietary intake in modern western societies. Edited by Jay Maddock. *Public Health – Social and Behavioral Health*, 2012
- Cipriani F, Baldasseroni A, Franchi S. Lotta alla sedentarietà e promozione dell'attività fisica. Linea guida SNLG, novembre 2011
- Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al.; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9,1 million participants. *Lancet* 2011; 377: 557-67
- Istat. Noi Italia 2014-fumo, alcol, obesità: i fattori di rischio
- Istituto superiore di sanità. Osservatorio Fumo Alcol e Droga – Indagine DOXA-ISS. Rapporto annuale sul fumo 2014
- Nolen-Hoeksema S. Gender differences in risk factors and consequences for alcohol use and problems. *Clin Psychol Rev* 2004; 24: 981-1010
- Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). "Overweight and obesity", in *OECD Factbook 2013: Economic, Environmental and Social Statistics*
- Pacifici R. Rapporto sul fumo in Italia 2012. Osservatorio Fumo Alcol e Droga – OSSFAD
- Schulte MT, Ramo D, Brown SA. Gender differences in factors influencing alcohol use and drinking progression among adolescents. *Clin Psychol Rev* 2009; 29: 535-47
- World Health Organization (WHO). Global recommendations on physical activity for health. 2010
- World Health Organization (WHO). Europe, Tobacco - Facts and figures
- World Health Organization (WHO). Global Status report on noncommunicable diseases 2010. 2011
- World Health Organization (WHO). Global Status report on alcohol and health. 2014

4. La medicina di genere: stato dell'arte e prospettive legislative

È degli anni Settanta la denuncia che la medicina non è una scienza neutra. Da quel momento è diventato sempre più sorprendente constatare come lo sviluppo della medicina fosse avvenuto attraverso studi condotti quasi solo su uomini, in base all'errato pregiudizio scientifico che il corpo della donna, a parte i diversi apparati sessuali e procreativi, è come quello dell'uomo.

Le differenze d'incidenza e decorso delle patologie che interessano tutti gli organi e tutte le parti del corpo, di sintomatologia, andamento clinico, risposta ai farmaci, vissuto e reazione psicologica, nell'uomo e nella donna, riferiti alle caratteristiche di sesso (aspetti biologici) e genere (aspetti psicologici, sociali, storici e culturali legati al sesso) in questi ultimi anni trovano evidenze scientifiche sempre più convincenti – di grande importanza, per esempio, le posizioni delle prestigiose riviste *The Lancet* e *Circulation* – e mettono in luce come, anche in medicina, si possa parlare di disuguaglianze di sesso-genere. Queste ultime, infatti, caratterizzate dall'asimmetria delle relazioni sociali di genere, sono pervasive in tutte le società e strutturate in modi che danneggiano maggiormente la salute di ragazze e donne, ma ne soffrono anche gli uomini. È ormai noto che un impianto di prevenzione, diagnosi e cura che non tenga conto delle differenze e disuguaglianze di sesso e genere

compromette l'equità, l'appropriatezza di cura e il rispetto del diritto di salute.

Dall'attenzione a contrastare queste possibili distorsioni prende le mosse la medicina di genere o *Gender specific*, che sensibilizza a evidenze di nuova acquisizione e si presenta quindi come orientamento recente e innovativo, che non può ancora avvalersi di un patrimonio di cultura sanitaria consolidata in modo condiviso. Come ogni innovazione, anche la medicina di genere incontra ostacoli di conoscenza, accettazione e applicazione.

La breve storia della medicina di genere vede che all'impegno relegato negli anni Novanta a qualche professionista particolarmente sensibile e perspicace (ricordiamo l'apporto di Bernardine Healy, Marianne Legato e Londa Schiebinger) si è aggiunta la rassicurante presa in carico del tema da parte di autorevoli Organismi del mondo sanitario.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) conferma da tempo il genere come uno dei fattori strutturali che determinano la salute e nel 2009 ha organizzato un Dipartimento per la salute delle donne e di genere e con il Report "Donne e salute" ha dimostrato come "dimenticare" la specificità della donna porti a diverse conseguenze. In anni più recenti l'OMS ha stabilito il "genere" come tema base della programmazione 2014-2019.

Nel 1981, l'Organizzazione delle Nazioni Unite (ONU) ha proposto la Convenzione sull'eliminazione di tutte le forme di discriminazione contro le donne (*Committee on the Elimination of Discrimination against Women*, CEDAW), che ha sollecitato gli Stati a prendere "appropriate misure per eliminare discriminazioni verso le donne nel campo delle cure sanitarie, assicurando l'accesso ai servizi sanitari, in base all'eguaglianza tra uomini e donne". La Quarta Conferenza ONU sulle Donne (Pechino, 1995) ha denunciato le disuguaglianze di salute a svantaggio delle donne. L'aggiornamento CEDAW del 1999 nella sezione specifica "Donne e salute" ha affermato che "le differenze biologiche tra uomini e donne possono portare a differenze sullo stato di salute ed esistono fattori della società che sono determinativi dello stato di salute di entrambi". Nel 2009 l'ONU ha esortato gli Stati ad attribuire importanza alla necessità di eliminare le disuguaglianze di salute, in particolare quelle genere-correlate.

Nel 1997, la Comunità Europea ha pubblicato "Lo stato di salute delle donne europee", che ha approfondito il tema degli indicatori di salute attenti alle donne; con "Europa 2020" inquadra l'uguaglianza di genere nell'ambito del progresso sociale. La Comunità Europea ha inoltre curato il "Rapporto 2011 sullo stato di salute degli uomini d'Europa", che ha contribuito a mettere in luce le grandi disparità di salute tra gli uomini di Nazioni diverse. Nel 2007 la Comunità Europea ha fondato lo *European Institute of Women's Health* (EIWH) e nel 2011 lo *European Institute for Gender Equality* (EIGE), che contribuiscono ad affermare che il genere è un'importante variabile per capire salute e malattia. Nel 2010 la Comunità Europea ha presentato la "Carta delle donne", documento con il quale rafforza l'impegno a favore della parità tra uomini e donne e rivendica il rispetto della dignità e integrità delle donne, in

particolare ponendo fine alla violenza di genere, attraverso politiche mirate.

L'*Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) dal 2003 afferma con ancora più forza che l'approccio neutro rispetto al genere, nella politica e nella legislazione, ha contribuito a dedicare meno attenzioni e risorse ai rischi lavoro-correlati delle donne, impedendo azioni di prevenzione. Temi diventati Obiettivo primario del Quadro Strategico in materia di Salute e Sicurezza sul lavoro 2014-2020.

Disposizioni su genere e farmaci

La *European Medicines Agency* (EMA) dal 1998 fornisce indicazioni sull'interfaccia farmaci e differenze sessuali/genere e su "Il genere nei disegni di ricerca clinica", affermandone la necessità di applicazione.

Norme

Nel 2014 la Legge americana "*Public Health Service Act*" demanda al *National Institutes of Health* (NIH) l'impegno a garantire, nelle sperimentazioni cliniche di farmaci e prodotti medicali, una rappresentanza paritetica di quello che viene ancora classificato come "sottogruppo demografico", le donne.

Società scientifiche

Nel 2001 nasce l'*International Alliance for Mental Health* (IAMH), che denuncia come la non conoscenza dei determinanti sociali specifici per la salute dell'uomo crei disuguaglianze di salute. Nel 2005 nasce l'*International Society for Gender Medicine* (IGM) giunta nel 2015 al 7° Congresso Internazionale. L'anno successivo nasce l'*Organization for the Study of Sex Differences* (OSSD)

americana, ora ente no profit. Nel 2009 nasce la *European Society of Gender Health and Medicine* con il supporto della “Giovanni Lorenzini Medical Foundation” che ha sede in Italia (Milano) e in America (Huston).

Sul versante formazione, vengono istituite le cattedre di medicina di genere presso le Università Charité di Berlino e di Vienna; il Progetto “Curriculum europeo in medicina di genere” (2009-2011) EUGIM coinvolge sette università europee già attive sulla medicina di genere – Stoccolma (Svezia), Berlino (Germania), Maastricht e Nijmegen (Olanda), Budapest (Ungheria), Vienna (Austria), Sassari (Italia) – e consente di sperimentare moduli formativi utili a diversi livelli.

Stato dell'arte della medicina di genere in Italia

Nel 1998 le allora Ministre per le Pari Opportunità e della Salute hanno dato avvio al progetto “Una salute a misura di donna” che ha dimostrato una sottovalutazione dei problemi della salute delle donne in tutti i settori osservati. Nel 2005 l'allora Ministro della salute ha organizzato un tavolo tecnico per formulare le linee guida sulle sperimentazioni cliniche e farmacologiche con un approccio di genere. Nel 2007 è nata la Commissione Salute delle Donne, del Ministero della salute e sono usciti i primi bandi della Ricerca Finalizzata del Ministero della salute, focalizzati sulla medicina di genere. Ministero della salute e Commissione sulla Salute delle donne nel 2008 hanno pubblicato tre Rapporti. L'Istituto superiore di sanità (ISS) e la Società Italiana del Farmaco (SIF) nello stesso anno hanno organizzato il Terzo Seminario nazionale sulla salute della donna con la Tavola rotonda “La medicina di genere, un'occasione da non perdere”. Sempre nel 2008 il Comitato Nazionale per la Bioetica

CNB ha pubblicato il rapporto “La Sperimentazione Farmacologica sulle Donne” ed è partito il Progetto “La Medicina di Genere come Obiettivo Strategico per la Sanità Pubblica: l'Appropriatezza della Cura per la Tutela della Salute della Donna” promosso dal Ministero della salute.

Il primo Congresso Nazionale sulla Medicina di Genere si è tenuto a Padova nel 2009 organizzato da Giovannella Baggio, Presidente dell'appena sorto Centro Studi Nazionale su salute e medicina di genere nonché Docente di Medicina di genere all'Università degli Studi di Padova, con il supporto della Fondazione Giovanni Lorenzini (nel 2015 il Congresso è arrivato alla quarta edizione). Nello stesso anno Flavia Franconi, Professore Ordinario di Farmacologia molecolare all'Università degli Studi di Sassari e Coordinatrice del Gruppo Farmacologia di Genere della SIF, ha organizzato a Sassari il Convegno “*Genes, Drugs and Gender*”.

Nel 2010 l'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AgeNaS) ha pubblicato un numero speciale della rivista Monitor su medicina e farmaci genere orientati.

Nel giugno 2014 la Ministro della salute nel corso dell'Audizione alla Commissione Igiene e Sanità del Senato, riferendo sulle politiche sanitarie del semestre italiano di Presidenza UE, in tema di prevenzione, ha ricordato la necessità della valutazione di salute, dei sintomi e della cura delle malattie, con attenzione alle differenze di sesso e genere.

Nel 2011 l'ISS ha affidato a Walter Malorni la dirigenza Reparto Malattie degenerative, Invecchiamento e Medicina di genere e nel 2015 il Regolamento dell'Istituto ha previsto il costituendo “Centro nazionale di riferimento per la medicina di genere”.

Nel 2011 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha introdotto l'equità di genere tra i criteri di valutazione e ha formalizzato il “Gruppo di Lavoro

su Farmaci e genere”. Nel 2013 ha sollecitato le Aziende farmaceutiche a elaborare dati disaggregati per sesso e disegni di ricerca orientati al genere.

Va riconosciuto l’impegno dell’Istituto Nazionale di Statistica (Istat), che nell’elaborazione di statistiche sanitarie e di comportamenti legati alla salute da tempo applica la cosiddetta sesso stratificazione dei dati, cioè dati distinti per sesso, così da facilitare comparazioni e individuare caratteristiche differenziali o similari.

Le disposizioni regolatorie in materia di sicurezza sui luoghi di lavoro introdotte dal D.Lgs. 626/1994 e ampliate dal D.Lgs. 81/2008 introducono una concezione di salute e sicurezza sul lavoro improntata in modo sistematico alle “differenze di genere”. Il Gruppo medicina di genere dell’ISS è attivo da alcuni anni su queste tematiche con il Servizio Prevenzione e Protezione interno e con Enti esterni, anche in collaborazione con l’Istituto Nazionale del Lavoro (INAIL) che dal 2010 ha attivato il progetto “Salute e sicurezza sul lavoro, una questione anche di genere”.

Formazione

La legge n. 107 del luglio 2015 introduce (Comma 16) l’educazione sulla parità tra i sessi, la prevenzione della violenza di genere e di tutte le discriminazioni, nelle scuole di ogni ordine e grado. Nel Decreto del Ministero dell’Università e della Ricerca del 4 ottobre 2000 il “genere” è posto tra gli obiettivi formativi in sei classi di corso di laurea triennale (tra cui scienze delle attività motorie e sportive) su ventisei e in undici classi di laurea magistrale (tra cui medicina e chirurgia e scienze delle attività motorie e dello sport) su cinquanta-due. Norme in buona parte inapplicate. Parte la Cattedra di Medicina di Genere dell’Università degli Studi di Padova (anni 2013-2014) vengono

avviati Corsi nelle Università degli Studi di Siena (anni 2014-2015) e Ferrara (anni 2015-2016). Per quanto riguarda il Servizio sanitario nazionale italiano, esistono alcune esperienze sporadiche, ma dovranno essere attivati corsi di formazione con l’obiettivo di accrescere le conoscenze degli operatori sanitari attivi.

Anche in Italia sono nate alcune associazioni tuttora attive: oltre alle già citate Fondazione Lorenzini (attiva dal 1976), Centro Studi Nazionale su salute e medicina di genere e Osservatorio Nazionale della salute della Donna O.N.Da (2005), il Gruppo Italiano Salute e Genere GISeG (2009). Sul tema della salute e genere sono attive inoltre le Associazioni Fidapa, Soroptimist, l’Associazione Donne Medico, l’Associazione Mogli di Medici, l’Unione Donne Italiane (UDI), il Sindacato CGIL e per la specifica area della medicina e psicologia del lavoro organismi come i CUG, Comitati unici di garanzia del benessere, attivi negli Enti pubblici.

Da qualche anno quasi tutti i Convegni delle varie specialità mediche prevedono almeno una relazione sulla medicina di genere e in diverse reti cliniche vengono istituite Commissioni specificamente orientate ad approfondire le conseguenze dell’orientamento al genere nelle diverse patologie. Nascono così la Commissione di epatologia di genere, di diabetologia di genere ecc. Le sedi provinciali della Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici (FONMCO) dimostrano un’importante attivazione.

In un quadro vivace ma caratterizzato da azioni spesso episodiche e volontaristiche, l’obiettivo di “mettere a sistema” la disseminazione dell’orientamento al genere nella prevenzione e cura potrebbe trovare concretezza in una norma nazionale. Nel 2011 il Decreto di Legge definito “Omnibus” per la prima volta cita il tema della medicina di genere; nello stesso anno nasce l’Intergruppo

parlamentare “Sostenitori della Medicina di Genere”, che nel marzo 2012 ha fatto approvare alla Camera dei Deputati la Mozione Unitaria sulla Medicina di Genere. Sono del 2013 le due Proposte di Legge depositate alla Camera dei Deputati con lo stesso titolo “Norme in materia di medicina di genere” e primi firmatari rispettivamente Murer e Vargiu. Nei testi molto simili, l’auspicio dichiarato è di individuare disposizioni finalizzate al “riconoscimento della medicina di genere”, in un’ottica di appropriatezza, con applicazioni (inserimento nel Piano Sanitario Nazionale, corsi di formazione universitaria, campagne di informazione, Osservatorio nazionale, promozione della ricerca) e un ruolo-guida del Ministero della salute. Entrambe le proposte non hanno completato l’iter parlamentare. È del febbraio 2016 la Proposta di Legge depositata alla Camera dei Deputati con il n. 3603 “Disposizioni per favorire l’applicazione e diffusione della medicina di genere” prima firmataria Paola Boldrini che, nel recepire i contenuti delle precedenti e confermare il ruolo cardine del Ministero della salute e del suo braccio operativo ISS, individua anche l’insieme di Enti nazionali già competenti in materia di salute (AgeNaS, AIFA, ISTAT, MIUR ecc.) cui suggerire un ri-orientamento attento in modo permanente al genere. La Proposta individua nell’Ufficio Nazionale Antidiscriminazioni (UNAR) e a difesa delle differenze l’Ente che può contribuire a garantire l’applicazione della medicina di genere, anche nel rispetto delle norme antidiscriminatorie europee. La Proposta sta avviando il proprio iter parlamentare per l’approvazione.

Bibliografia

- Boldrini P. “Ecco la mia legge sulla medicina di genere”. Dal Patto per la Salute alla ricerca e alla formazione, fino alla cura. *Quotidiano Sanità*, 7 marzo 2016 http://www.quotidianosanita.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo_id=37273. Ultima consultazione: aprile 2016
- Decreto Ministeriale del 4 ottobre 2000 (GU 24 ottobre 2000 n. 249). “Settori scientifici disciplinari” declaratoria. <http://attiministeriali.miur.it/anno-2000/ottobre/dm-04102000.aspx>. Ultima consultazione: aprile 2016
- Frullini A. Come sta crescendo l’interesse verso la medicina di genere, in *La professione. Medicina, scienza, etica e società* (trimestrale della Federazione nazionale degli Ordini dei medici chirurghi e degli odontoiatri) II. MMXIII 2013: 110-22
- Gorelick BP, Farooq MU. Stroke: an emphasis on guidelines. *Lancet* 2015; 14: 2-3
- Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, et al.; American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133: 916-47
- Ministero della salute, Presidenza Italiana del Consiglio della UE, Agenda del Consiglio dei Ministri delle Conferenze e delle Riunioni periodiche. Settore Salute, Luglio-Dicembre, 2014 http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2218_allegato.pdf. Ultima consultazione: aprile 2016
- Signani F. La salute su misura. *Medicina di genere non è medicina delle donne*. Ferrara: Este Edition, 2013
- Signani F. Medicina di genere: a che punto è l’Italia? *Italian Journal of Gender-Specific Me-*

dicine. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore,
2015, pp. 73-7
Signani F. Salute Bene Comune. Domande e Ri-
sposte. Ferrara: Volta la carta, 2015

WHO Roadmap For Actions (2014-2019). In-
tegrating equity, gender, human rights and
social determinants into the work of WHO.
Geneva: WHO Press, 2015

5. La medicina di genere nella medicina generale e delle cure primarie

La figura del medico di medicina generale costituisce per il cittadino il primo contatto con il Servizio sanitario nazionale (SSN) e rappresenta quindi un elemento chiave per la diffusione di una cultura di informazione, prevenzione e benessere.

Uno dei principali problemi affrontati dai medici di famiglia riguarda la gestione di pazienti con patologie croniche e oncologiche. L'incontro con tali pazienti, non essendo limitato a uno specifico episodio di malattia, richiede al medico una continuità di assistenza che dura per anni e che richiede in sostanza una presa in carico del paziente per tutto il suo ciclo di vita, concentrandosi sulla persona e sulla sua storia piuttosto che sulla malattia. Non è possibile però prendersi cura di una persona prescindendo dalle differenze di genere di paziente e professionista: donne e uomini sono diversi nella percezione della salute, nelle malattie e nella risposta ai farmaci. Tenere conto delle differenze e saper agire di conseguenza apre nuove prospettive in termini di appropriatezza, efficacia ed equità degli interventi di prevenzione e cura.

A partire dal 2001 l'*Institute of Medicine* raccomanda di cominciare a distinguere tra il termine "genere", in riferimento al modo di una persona di vedersi come maschio o femmina e al proprio ruolo sociale, e il termine "sesso", utilizzato come una classificazione di maschio o femmina relativa

alle funzioni riproduttive. Con il termine "genere" ci si riferisce a una gamma di ruoli e relazioni sociali, tratti di personalità, attitudini, comportamenti, valori e influenze che la società attribuisce in maniera differenziale ai due sessi.

Alcuni esempi di caratteristiche del "sesso" sono: le donne hanno un ciclo mestruale, gli uomini no; le donne sviluppano un seno in grado di allattare, gli uomini no; gli uomini hanno le ossa più massicce delle donne. Esempi di caratteristiche di "genere" sono invece: negli Stati Uniti le donne guadagnano molto meno degli uomini, a parità di lavoro; in Vietnam molti uomini fumano, mentre ciò non è considerato appropriato per le donne; in Arabia gli uomini guidano le auto, mentre le donne non possono farlo; in tutto il mondo la maggior parte dei lavori domestici viene svolto dalle donne.

Uomini e donne, inoltre, non differiscono solo nella manifestazione delle patologie o nei fattori di rischio, la differenza sta anche nel contesto sociale, e questo significa differenze anche nell'approccio da parte degli operatori sanitari, con ripercussioni sulla qualità degli esiti clinici. Non è quindi possibile continuare a considerare l'uomo, come è stato fatto in passato, come il paradigma di riferimento per la ricerca medica e la pratica clinica.

Per questa ragione, ai fini di una maggiore com-

preensione del ruolo del sesso nei meccanismi fisiopatologici delle malattie, i ricercatori hanno introdotto, a partire dai primi anni Novanta, una chiara distinzione tra il concetto di sesso biologico propriamente detto, rispetto a quello di genere.

Il concetto di genere è relazionale, nel senso che non esiste di per sé, ma può cambiare nel corso del tempo e in base a differenze religiose e culturali (*Tabella 5.1*).

I risultati degli studi basati sul genere potranno avere nel prossimo futuro profonde implicazioni, sia nelle politiche sanitarie sia nella pratica clinica. I medici avranno la necessità di orientare il percorso diagnostico-terapeutico sulla base delle differenze biologiche tra i due sessi, ma dovranno anche considerare un differente profilo di severità clinica in presenza di fattori di rischio simili tra uomini e donne, nonché una potenziale differenza di genere dell'efficacia e degli effetti collaterali dei farmaci o degli stessi trattamenti chirurgici.

Le donne vivono generalmente più a lungo degli uomini: una media che oscilla tra i 6 e gli 8 anni. Secondo l'Istat il tasso di mortalità delle donne alla nascita è pari a 3,1/1000 nati rispetto a 3,8/1000 nati nei maschi. Questo vantaggio si mantiene nel corso di tutta la vita, confermando che esiste una combinazione di fattori biologici e comportamentali che può influenzare questo trend.

Secondo l'Istat le donne rappresentano attualmente il 58% della popolazione di ultra 65enni e il 70% degli ultra 85enni, con una speranza di vita pari a 84,6 anni rispetto ai 79,1 degli uomini. L'aspettativa di vita in Italia al 2050 indica che queste differenze, seppure lievemente attenuate, si manterranno anche nei prossimi anni.

Le donne hanno, inoltre, una maggiore frequenza di accesso ai servizi sanitari, prendono generalmente più farmaci e gestiscono i problemi di salute in ambito familiare. Pertanto, l'attenzione è sempre più diretta verso un miglioramento della loro salute; contestualmente, la comprensione delle differenze tra uomini e donne, sia nella ricerca clinica sia nell'erogazione della salute nell'ambito del sistema sanitario, assume un ruolo sempre più preminente.

Ma questi dati indicano un privilegio e un vantaggio soprattutto in termini di qualità di vita? Secondo i dati dell'Istat, l'8,3% delle donne italiane denuncia un cattivo stato di salute contro il 5,3% degli uomini. Anche la disabilità risulta più diffusa tra le donne (6,1% contro 3,3% degli uomini). Vivono di più, ma non bene, quindi.

L'accesso ai servizi sanitari (58% degli accessi ambulatoriali) non è dovuto solo al loro ruolo di curatrici familiari, ma anche al fatto che si ammalano di più; inoltre, spesso si recano ai consultori, si preoccupano regolarmente della loro prevenzione.

Tabella 5.1 Definizioni del concetto di genere

- **Parità di genere (*gender equality*):** assenza di discriminazione, sulla base del sesso di una persona, nelle opportunità, nell'allocatione delle risorse e dei benefici o nell'accesso ai servizi sanitari
- **Equità di genere (*gender equity*):** si riferisce alla correttezza e all'equità nella distribuzione dei benefici e delle responsabilità tra uomini e donne. Il concetto riconosce le differenti necessità tra uomini e donne e sottolinea che queste differenze dovrebbero essere identificate e revisionate per rettificare lo squilibrio tra uomini e donne
- **Genere:** descrive le caratteristiche degli uomini e delle donne costruite sulla base di determinanti sociali e culturali, mentre il termine SESSO si riferisce alle caratteristiche biologiche
- **Analisi di genere:** sviluppa progetti e azioni indirizzate ad analizzare le differenze di salute determinate dal differente ruolo sociale degli uomini e delle donne, nonché le conseguenze determinate da tale disparità

ne (*Pap test*) e a causa dell'assunzione di farmaci continuativi come la pillola contraccettiva hanno più contatti regolari con i medici di medicina generale. Tra i motivi di consultazione più frequenti figurano le patologie delle vie aeree superiori, le infezioni delle vie urinarie (e in particolare le cistiti), i disturbi gastroenterici, la depressione, l'ansia e, solo da ultimo, motivi legati al sesso femminile come la menopausa, la gravidanza e la prescrizione di terapia estroprogestinica contraccettiva o sostitutiva. Non è nostro intendimento, quindi, parlare di "medicina della donna" cioè di quella legata alle necessità derivanti da un apparato genitale e riproduttivo diverso da quello maschile, ma considerare le stesse malattie che affliggono l'uomo in un individuo di genere diverso, la donna appunto.

La prevenzione in medicina generale

Quali le ricadute di queste premesse in medicina generale? È necessario allenare i medici tutti a sviluppare particolare attenzione alle problematiche di cui le donne possono essere portatrici. Oltre alle normali attività cliniche sarà importante avere un occhio di "genere": per quanto riguarda la prevenzione, uno dei compiti più importanti del medico di famiglia, egli/ella dovrà raccomandare fortemente di:

- stimolare l'astensione dal fumo, fattore di rischio che si è dimostrato più dannoso specificamente per le donne in relazione sia alle patologie cardiovascolari, sia alle patologie dell'apparato respiratorio;
- ricercare strategie di stimolazione degli stili di vita preventivi (fumo/attività fisica/dieta) specifiche per le donne: infatti, le motivazioni per cui esse fumano, non praticano sport, mangiano troppo o bevono sono diverse da quelle degli uomini. Per esempio, ben il 47%

delle donne non pratica alcuna forma di attività fisica e solo il 16% dichiara di fare sport con continuità a causa degli impegni familiari (principalmente la cura dei figli e della casa);

- monitorare le pratiche vaccinali in particolare nelle bambine (HPV/rosolia) e nelle donne fertili sia per verificarne la copertura, sia per somministrare gli eventuali vaccini necessari in piena sicurezza;
- consigliare l'uso di acido folico alle donne in periodo fertile che non usino contraccettivi e quindi potenzialmente gravide;
- valutare l'utilità della supplementazione di iodio nelle donne gravide;
- incentivare la consapevolezza della propria fertilità attraverso l'informazione sull'anatomia e la fisiologia dell'apparato riproduttivo in modo da prevenire le gravidanze indesiderate (e quindi l'interruzione volontaria di gravidanza), e al contrario programmare la gravidanza sottolineando le problematiche presenti nelle gravide attempate;
- mantenere elevata l'attenzione alla contraccezione di barriera per prevenire le malattie a trasmissione sessuale (nelle donne c'è maggiore prevalenza di infezioni sessualmente trasmesse ed esse presentano una sintomatologia più accentuata con un forte rischio di infertilità);
- monitorare l'uso dei farmaci nelle donne fertili che non utilizzano contraccezione sicura ed evitare l'uso di farmaci potenzialmente embriotossici;
- monitorare l'utilizzo di indagini diagnostiche (Rx) embriotossiche;
- incentivare la pratica degli screening (*Pap test* e mammografia) con particolare riguardo alle donne immigrate, che molto spesso non ne sono a conoscenza e necessitano di spiegazioni a riguardo.

Le malattie croniche

Dal 2001 la medicina generale dispone di un database – Health Search-CSD LPD – che raccoglie i dati derivanti dal lavoro quotidiano di 900 medici di medicina generale equamente distribuiti in tutto il territorio nazionale e rappresentanti una popolazione sostanzialmente sovrapponibile con i dati Istat. L'ultimo report pubblicato, che presenta i dati raccolti fino al 2013, evidenzia chiaramente la situazione italiana in relazione all'aumento delle patologie croniche (*Figure 5.1, 5.2, 5.3*) e al carico di lavoro che esse comportano al medico di medicina generale (*Figura 5.4*).

Molte le differenze di genere anche nella cronicità, evidenti soprattutto nelle età più avanzate.

Un esempio per tutte riguarda il calcolo del rischio cardiovascolare: utilizzando la carta del ri-

schio del Progetto Cuore le donne non diabetiche e non fumatrici non raggiungono mai un livello di rischio elevato, mentre per le fumatrici questo viene raggiunto solo nella fascia d'età 60-69 anni, con valori di colesterolemia e di pressione arteriosa sistolica particolarmente elevati.

Questi dati non devono però far sottostimare il rischio assoluto nella popolazione femminile, perché le carte non valutano:

- la familiarità;
- le alterazioni complesse dell'assetto lipidico al di là della colesterolemia totale;
- la presenza di danni d'organo tipo ipertrofia ventricolare sinistra, microalbuminuria e alterazione del filtrato glomerulare, la presenza di placche ateromasiche;
- la presenza di patologie cardiovascolari conclamate;

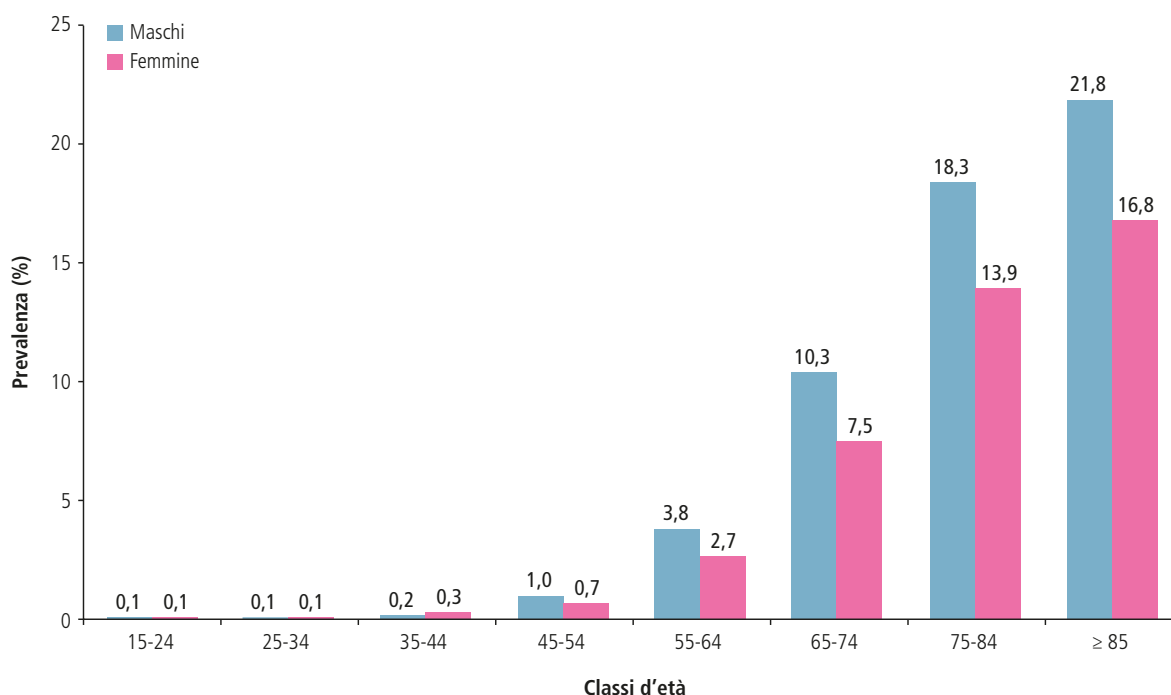


Figura 5.1 Prevalenza (%) *lifetime* di ictus ischemico. Analisi per sesso ed età (Anno 2013).

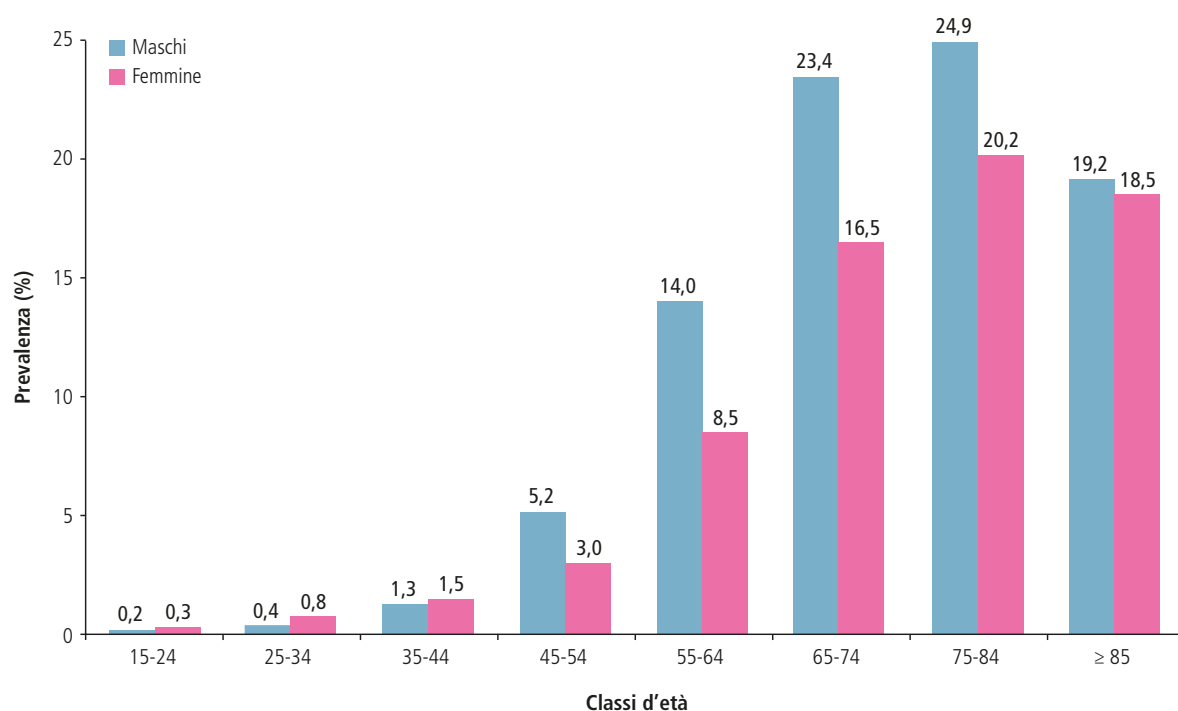


Figura 5.2 Prevalenza (%) *lifetime* di diabete mellito. Analisi per sesso ed età (Anno 2013).

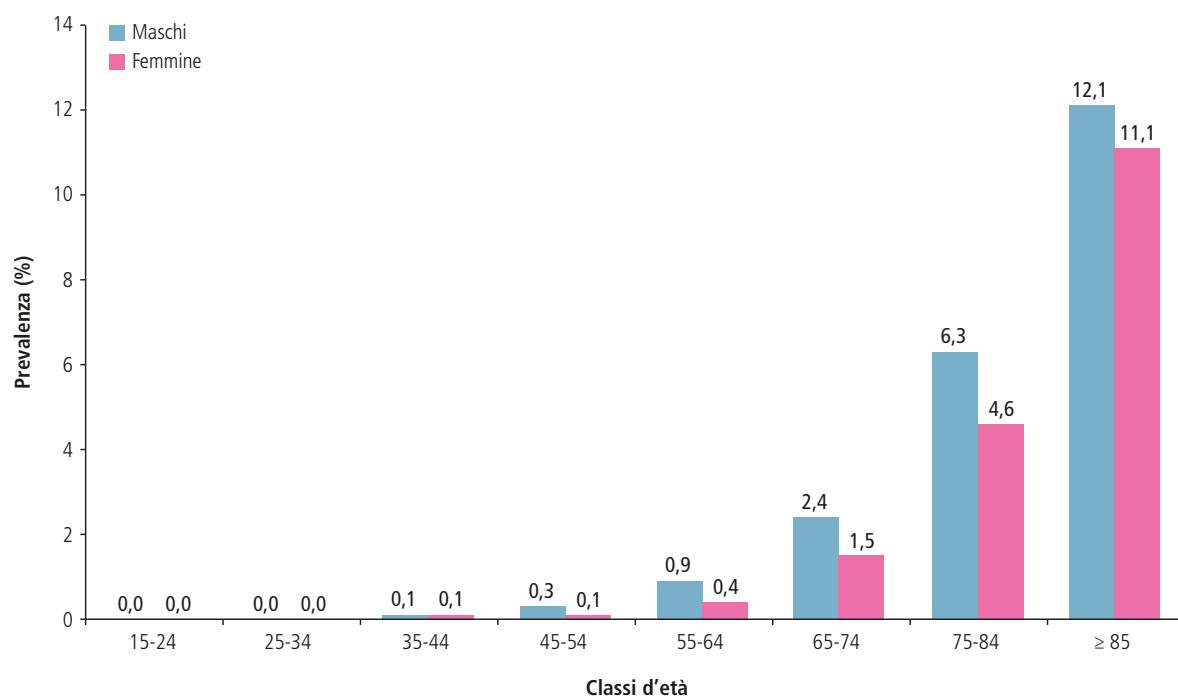


Figura 5.3 Prevalenza (%) *lifetime* di scompenso cardiaco. Analisi per sesso ed età (Anno 2013).

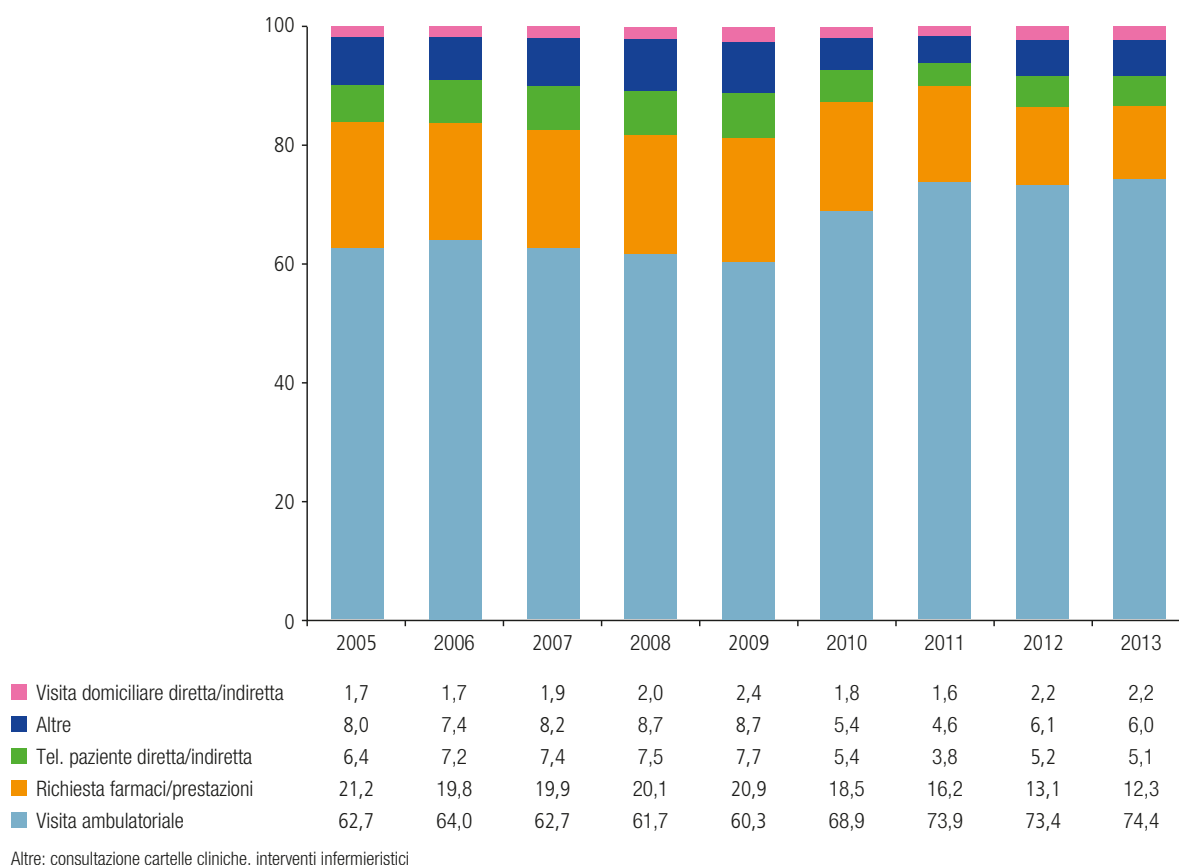


Figura 5.4 Distribuzione percentuale per tipo di visita negli anni 2005/2013.

- l'appartenenza a fasce d'età superiori a quelle considerate nelle carte del rischio, che si fermano a 69 anni.

Considerando queste condizioni, si formulano proiezioni di rischio superiori per entrambi i generi e quindi asserire genericamente che la popolazione femminile presenta un rischio cardiovascolare lieve o moderato salvo pochissime eccezioni è assolutamente fuorviante. Mediamente, infatti, la donna sviluppa le patologie cardiovascolari 10 anni dopo l'uomo. La malattia cardiovascolare resta il killer numero uno per la donna e supera di gran lunga tutte le cause di morte. La diagnosi di questa patologia è sottostimata e avviene in uno stadio più avanzato rispetto agli uomini, la

prognosi è più severa per pari età ed è maggiore il tasso di esiti fatali alla prima manifestazione di malattia.

Nonostante ciò, è sempre stata considerata una malattia maschile e questo ha creato un pregiudizio di genere che riguarda l'approccio ai problemi cardiovascolari delle donne. La conseguenza è che l'intervento preventivo, a differenza degli uomini, non si rivolge verso gli stili di vita delle donne, ma fondamentalmente al controllo di quello che è considerato il responsabile fattore di rischio, e cioè la menopausa, con la somministrazione di ormoni che a lungo hanno esposto le donne ad altri fattori di rischio.

Nelle donne vi è un'elevata frequenza di presen-

tazione della cardiopatia ischemica con sintomi atipici (ansia, dispnea, affaticabilità ecc.) e questo è causa di frequente ritardo diagnostico. Una ricerca svolta nel setting della medicina generale ha dimostrato che nei pazienti con scompenso cardiaco seguiti ambulatorialmente l'esame principale – l'ecocardiogramma – viene richiesto sensibilmente di meno nelle donne che negli uomini. Questo conferma anche il bisogno di formazione da parte della classe medica sul problema.

La donna diabetica ha un rischio particolarmente alto di malattia coronarica e tende a sviluppare un maggior numero di eventi cardiovascolari rispetto agli uomini diabetici. L'impatto del diabete sul rischio di morte coronarica non solo annulla il "vantaggio femminile", ma è significativamente più alto nelle donne rispetto agli uomini.

Per quanto riguarda l'obesità, le sue conseguenze sono peggiori perché tra le donne obese la complicità diabetica è molto più marcata rispetto agli uomini.

Un capitolo a parte, di stampo prettamente femminile, sono le patologie psichiche, purtroppo molto frequenti e in crescita tra le donne. In particolare, la depressione è la principale causa di disabilità delle donne di 15-44 anni: essa presenta una prevalenza dell'11% nei dati di *Health Search* (HS). Una ricerca effettuata tra i medici di medicina generale rivela che il 20% delle donne del campione usa ansiolitici contro il 9% degli uomini e il 15% usa farmaci antidepressivi, SSRI (inibitori del *reuptake* della serotonina) contro il 7% degli uomini. Numerose ricerche hanno evidenziato che i farmaci psicotropi tendono a provocare maggiori effetti collaterali alle donne in considerazione del fatto che le variazioni ormonali cicliche mensili, oltre a quelle indotte dall'uso contemporaneo di terapia contraccettiva o sostitutiva ormonale, possono avere un'azione negativa sul tipo di farmaco, sulla dose necessa-

ria per ottenere l'effetto ricercato e sul tipo di risposta.

Infine, quando si parla di problematiche di genere non si può dimenticare, come purtroppo spesso avviene, l'entità del problema "violenza" a tutti i livelli. La violenza domestica, sessuale, fisica, psicologica, economica contro le donne rappresenta ormai una grande emergenza e una grande questione di civiltà. I dati 2014 dell'Istat dimostrano che in Italia le donne tra 16 e 70 anni vittime di violenza, nel corso della vita, sono stimate in quasi 7 milioni. Il 14,3% delle donne, che abbiano o abbiano avuto un rapporto di coppia, ha subito almeno una violenza fisica o sessuale dal partner. La violenza contro le donne ha una forte rilevanza sanitaria, per le conseguenze immediate delle lesioni fisiche e per gli effetti secondari: depressione, ansia e attacchi di panico, disturbi dell'alimentazione, dipendenze, disturbi sessuali e ginecologici, malattie sessualmente trasmissibili, disturbi gastrointestinali e cardiovascolari.

In relazione a questo drammatico problema che colpisce soprattutto le donne, i medici dovranno ricordare che la percentuale di donne che hanno subito una violenza di un qualche tipo si aggira attorno al 10-14% e per questo va posta maggiore attenzione ai segnali diretti e indiretti che possono permettere di individuarla. Una specifica formazione andrà prevista per sottolineare quanto spesso sintomi cronici privi di evidenze organiche (colon irritabile, cistiti recidivanti, dolori addominali *sine causa*, disturbi della sessualità ecc.) possano essere una manifestazione indiretta di violenza subita. La Società Italiana di Medicina Generale a partire dal 2014 ha prodotto un manifesto da esporre negli studi dei medici di medicina generale per sensibilizzare la popolazione a rivolgersi al proprio medico in caso di problemi di violenza (*Figura 5.5*).

Agenda Settimanale



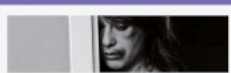
Lunedì
Mi ha dato uno schiaffo, ma è colpa mia.
Mi ha sempre detto di odiare i film romantici.



Martedì
Mi ha spinto contro l'armadio.
Da quando ci siamo sposati mi dice che gli piace la carne al sangue. Mannaggia a me.



Mercoledì
Mi ha sbattuta a terra.
Mi sono dimenticata che aveva un incontro di lavoro domani mattina e non gli ho stirato la camicia.



Giovedì
Mi ha dato un pugno. Sapevo che la gonna era troppo corta per la festa di suo fratello.



Venerdì
Mi ha spinta per le scale.
Non gli ho chiesto il permesso per comprare il vestito blu. Sono soldi suoi alla fin dei conti.



Sabato
Mi ha picchiata fino a farmi svenire.
Lo avevo chiamato perché era molto tardi.
Ho dimenticato che gioca a poker con gli amici.



Domenica
Mi ha picchiata con la cinta. Mi ha lacerato una parte del cervello. Sicuramente non era sua intenzione. Però, per colpa mia, adesso è in carcere.

Non è mai stata colpa tua.
Parlane con il tuo medico prima che sia troppo tardi.

Guido Magaldi & Frank Sacco

Figura 5.5 Manifesto della Società Italiana di Medicina Generale per le donne che hanno subito violenza.

Un ulteriore ambito a cui il medico di medicina generale dovrà porre particolare attenzione è quello dei farmaci.

Secondo dati recenti le donne sono le maggiori consumatrici di farmaci, con consumi superiori, compresi tra il 20% e il 30%, rispetto agli uomini per una serie di motivazioni, tra cui:

- il cosiddetto “paradosso donna”, per cui le donne si ammalano di più nonostante la loro più lunga aspettativa di vita e presentano una maggiore prevalenza di sintomatologie dolorose (emicrania, dolori muscoloscheletrici);
- l'attuale panorama demografico, in cui le donne sono più numerose nella popolazione anziana;

- l'attitudine della donna a prestare maggiore attenzione al proprio stato di salute e la maggiore consapevolezza della propria condizione patologica.

Il genere femminile e l'assunzione di più farmaci sono stati identificati come fattori predisponenti allo sviluppo di reazioni avverse ai farmaci clinicamente rilevanti.

Per questi motivi il medico dovrà porre particolare attenzione nel:

- monitorare l'uso di farmaci in corso di terapia contraccettiva ormonale;
- monitorare l'uso di farmaci in gravidanza;
- monitorare gli effetti collaterali dei farmaci;
- valutare l'uso di alcuni farmaci in prevenzione primaria in relazione al rapporto rischio/beneficio in particolare per i farmaci antiaggreganti.

La medicina generale e le differenze di genere sono un capitolo importante nell'equità dell'erogazione dell'assistenza nelle cure primarie.

Abbiamo piantato i primi semi della consapevolezza di questa problematica, ma nonostante il cammino sia senz'altro lungo come sempre affronteremo questa nuova sfida al meglio delle nostre possibilità.

Bibliografia

- Cancian M, Battaggia A, Celebrano M, et al. The care for chronic heart failure by general practitioners. Results from a clinical audit in Italy. *Eur J Gen Pract* 2013; 19: 3-10
- Doyal L. Sex, gender, and health: the need for a new approach. *BMJ* 2001; 323: 1061-3
- Ferrario M, Chiodini P, Chambless LE, et al. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 413-21
- Fowler RA, Sabur N, Li P, et al. Sex-and age-

- based differences in the delivery and outcomes of critical care. *CMAJ* 2007; 177: 1513-9
- Gerritsen A, Deville W. Gender differences in health and health care utilization in various ethnic groups in the Netherlands: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2009; 9: 109
- Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2000; 23: 962-8
- Pinn VW. Sex and Gender Factors in Medical Studies. *JAMA* 2003; 289: 397-400
- Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 349-51
- VII rapporto Health. [searchhttps://healthse.arch.it/documenti/Archivio/Report/VIIIReport_2013-2014/VIII%20Report%20HS.pdf](https://healthse.arch.it/documenti/Archivio/Report/VIIIReport_2013-2014/VIII%20Report%20HS.pdf). Ultima consultazione: aprile 2016
- Wizemann TM, Pardue ML. Exploring the biological contributions to human health: does sex matter? *J Womens Health Gend Based Med* 2001; 10: 433-9

6. Malattie cardiovascolari

In Italia, la mortalità per malattie cardiovascolari (cardiache e cerebrali) è del 48,4% nelle donne e del 38,7% negli uomini (*Figura 6.1*).

La prima causa di morte della donna in tutti i Paesi industrializzati è l'infarto del miocardio. L'ictus colpisce maggiormente la donna dell'uomo (+55%).

Lo scompenso cardiaco ha caratteristiche diverse nella donna e colpisce nella terza età più donne che uomini. È quindi fondamentale rinforzare

conoscenza e prevenzione genere-specifica delle malattie cardiovascolari sia dei medici sia della popolazione.

Principali fattori di rischio per malattie cardiovascolari

- *Diabete*: è fattore di rischio per aterosclerosi molto più grave per la donna che per l'uomo e la mortalità per malattia cardiovascolare nella

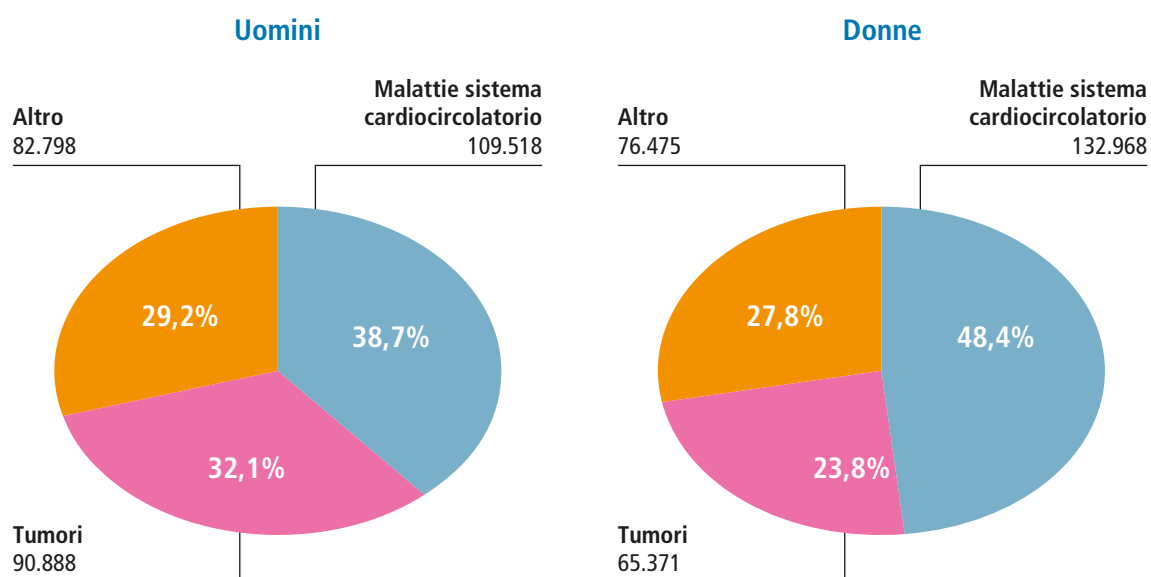


Figura 6.1 Principali cause di morte in Italia (Rapporti ISTISAN).

donna diabetica non sta diminuendo negli ultimi 40 anni come succede per l'uomo. Il diabete è malattia in aumento in tutto il mondo. Inoltre la donna diabetica è meno trattata sia con antidiabetici che con ipolipidizzanti, ipotensivi e acido acetilsalicilico.

- *Ipertensione arteriosa*: con l'invecchiamento la donna sviluppa più ipertensione dell'uomo e l'ipertensione è il fattore di rischio principale per infarto del miocardio anche nella donna. L'ipertensione in gravidanza è predittore di ipertensione negli anni più avanzati e va quindi sempre tenuta sotto controllo.
- *Dislipidemia*: il colesterolo delle LDL (*low density lipoprotein*) dopo la menopausa aumenta e si formano delle LDL piccole e dense molto aterogene; il livello di trigliceridemia è molto più importante nella donna che nell'uomo, inoltre le HDL (*high density lipoprotein*) non devono mai scendere nella donna sotto i 50 mg/dl, pena un importante aumento del rischio per malattie cardiovascolari.
- *Fumo*: l'abitudine al fumo nella giovane donna sta aumentando. Il fumo di sigaretta è fattore di rischio per infarto del miocardio e per ictus più grave nella donna che nell'uomo.
- *Fattori psicosociali*: vi è un maggiore impatto del livello educativo, economico (stipendio) e psicologico (stato depressivo) sulla sopravvivenza delle donne che degli uomini.
- *Sindrome metabolica*: nella donna dopo i 65 anni è il doppio più frequente che nell'uomo. Aumentano con l'età: resistenza insulinica, sovrappeso, dislipidemia, ipertensione e diabete, che costituiscono un cluster a elevatissimo rischio per le donne. La donna inoltre fa meno movimento fisico.
- *Menopausa precoce*: è un fattore di rischio indipendente e deve essere trattata con terapia ormonale sostitutiva fino ai 50 anni circa.

Cardiopatía ischemica

La sindrome coronarica acuta [*ST-elevation myocardial infarction* (STEMI) o *non ST-elevation myocardial infarction* (NSTEMI)] aumenta nella donna con l'età, soprattutto dopo il cambiamento ormonale della menopausa, e ha un ritardo di 10 anni rispetto all'uomo. La mortalità in fase acuta di infarto è maggiore nella donna così come dopo 6 mesi dall'infarto e dopo 6 anni dalla rivascolarizzazione. La sintomatologia clinica dell'infarto può presentare delle differenze nella donna: dolore atipico localizzato non al petto ma all'addome, o zona interscapolare, o alle mascelle oppure anche assenza di dolore ma solo ansia, nervosismo, oppure dispnea lieve, oppure astenia. Per questo le donne arrivano tardi al pronto soccorso e non sempre vanno in area rossa. Inoltre, tutt'oggi in molti centri le donne vengono meno sottoposte a coronarografia, angioplastica, stent, bypass e la terapia farmacologica alla dimissione è spesso meno completa (persone più anziane? scarsa *compliance*?). La donna può anche presentare maggiore e più ampia ipocinesia dell'area infartuata e maggiori gravi crisi aritmiche. Ci sono poi delle complicanze dell'infarto che per il 90% colpiscono le donne, quali la rottura del cuore. Inoltre la sindrome coronarica acuta può essere causata da patologie coronariche più frequenti nella donna; la più importante di queste è la dissezione coronarica, che può intervenire particolarmente in donne giovani, spesso in epoca peripartum. La diagnosi di questa malattia non è facile, nemmeno con l'angiografia, e la terapia controversa deve essere valutata caso per caso. Un'altra malattia tipica del genere femminile è la sindrome di Tako-Tsubo (tipica alterazione della cinetica ventricolare con acinesia medio-apicale con coronarie indenni ma rialzo degli enzimi di miocardio lisi), che è anche in altissima maggioranza solo nelle donne. Un recentissimo numero di *Circulation* ha pubblicato

per la prima volta uno “*statement*” della Società Americana di Cardiologia sull’infarto nelle donne. I test strumentali per la diagnostica non invasiva della cardiopatia ischemica hanno specificità e sensibilità differenti nella donna rispetto all’uomo. La riduzione di specificità e sensibilità deriva da molteplici fattori. Alcuni sono semplicemente dimensionali: le minori dimensioni del cuore della donna – in valori assoluti – diminuisce il potere risolutivo delle tecniche di imaging. Per la miocardioscintigrafia, inoltre, un ruolo gioca pure la mammella, che smorza il segnale simulando una ridotta perfusione e producendo dunque falsi positivi di ischemia. L’accuratezza diagnostica è invece ridotta anche per la probabilità a priori generalmente più bassa, e quindi (per il teorema di Bayes) per un potere predittivo positivo ridotto. In linea di massima nella donna sono preferibili i test di imaging con stress farmacologico, perché la capacità funzionale è di solito ridotta. Ovviamente questi test sono utilizzati nella diagnostica dell’angina stabile da sforzo. Tuttavia, vale la pena ricordare che esiste una condizione, chiamata sindrome X, che è possibile diagnosticare con queste indagini. Si tratta fondamentalmente di un’angina da sforzo stabile, resistente alle terapie, con test elettrocardiografico da sforzo positivo per ischemia inducibile, e anche miocardioscintigrafia positiva, ma ecostress negativo. Alla coronarografia le coronarie risultano esenti da lesioni significative. Non è chiara la patogenesi. Le ipotesi più accreditate attribuiscono la sintomatologia a una malattia del microcircolo, peraltro poco evolutiva.

Ictus

L’ictus può essere emorragico o ischemico, quest’ultimo più frequente, e colpisce più donne che uomini (+55%). I fattori di rischio per ictus che prevalgono nella donna sono: ipertensione

arteriosa, diabete, fibrillazione atriale, sovrappeso e sindrome metabolica, fumo di sigaretta (che incide di più che nell’uomo), e nella donna giovane emicrania con aura, pillola anticoncezionale, preeclampsia. In Italia è la terza causa di morte negli uomini e la seconda nella donna; in quest’ultima in costante aumento. Tale patologia porta in alta percentuale a grave disabilità motoria e cognitiva soprattutto nelle donne. È molto importante la prevenzione sia nella donna anziana che nella donna giovane. In quest’ultima è essenziale la caratterizzazione dello stato coagulativo soprattutto quando assume estroprogestinici, è in gravidanza, ha uno stato di preeclampsia, o è fumatrice.

Scompenso cardiaco

L’incidenza di scompenso cardiaco sembra maggiore negli uomini e sostanzialmente immutata nel tempo, mentre nelle donne tende a diminuire. La prevalenza è però variabile, perché le donne hanno una mortalità minore e sono più longeve. Di conseguenza la prevalenza dello scompenso è maggiore nelle donne in età avanzata.

Come cause dello scompenso nelle donne prevalgono l’ipertensione, le valvulopatie e il diabete. Meno rappresentata la cardiopatia ischemica, anche se è trattata con minore intensità che nel genere maschile.

Le principali differenze fisiopatologiche sembrano legate all’attività degli ormoni estrogeni, che determina:

- aumento preferenziale dell’ipertrofia rispetto al volume, quindi ipertrofia concentrica con poca dilatazione (postmenopausa);
- minore attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone;
- precoce *down-regulation* dei recettori beta-adrenergici;
- più precoce irrigidimento, rispetto al genere

maschile, del sistema ventricolo-vascolare (aumento dell'“*effective afterload*”);

- aumento della disponibilità di ossido nitrico (NO) [premenopausa];
- conseguente aumento della frequenza di scompenso cardiaco con normale frazione di eiezione e normale volume (“da disfunzione diastolica”).

I sintomi sono spesso più importanti nelle donne a parità di compromissione funzionale, frequentemente accompagnati a depressione e a scarsa attivazione di proteina C reattiva ad alta sensibilità (*high sensitivity C-reactive protein*, hs-PCR).

In generale negli studi clinici il genere femminile è ampiamente sottorappresentato, pertanto ogni considerazione riguardo alla terapia può essere fatta solo analizzando sottogruppi *post-hoc*, con tutti i limiti relativi. I dati disponibili consentono di ipotizzare per lo scompenso sistolico nella donna un'aumentata efficacia dei β -bloccanti, una ridotta efficacia degli ACE-inibitori, una probabile aumentata efficacia dei bloccanti del recettore AT-1.

Conclusioni

Il grande capitolo delle malattie cardiovascolari, importantissime per frequenza nei Paesi indu-

strializzati e da poco anche nei Paesi in via di sviluppo, pur avendo molti studi sulle differenze di genere, ha bisogno di ulteriori approfondimenti e soprattutto di linee guida che conducano ad azioni di prevenzione e di cura genere-specifiche.

Bibliografia

- Baggio G, Corsini A, Floreani A, et al. Gender medicine: a task for the third millennium. Clin Chem Lab Med 2013; 51: 713-27
- Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, et al. Acute myocardial infarction in women: a scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2016; 133: 916-47
- Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014; 45: 3754-832
- Ministero della salute. <http://www.salute.gov.it>. Ultima consultazione: aprile 2016
- Razzolini R, Dal Lin C. Gender Differences in Heart Failure. Ital J Gender-specific Med 2015; 1: 15-20

7. Differenze di genere e demenza

La demenza, definita nel DSM-5 come “Disturbo neurocognitivo maggiore”, è un termine generico che comprende diverse condizioni patologiche che causano una disabilità di tipo cognitivo. In questo momento nel nostro Paese soffrono di demenza circa un milione di persone, con rilevanti effetti non solo sanitari, ma anche sociali ed economici. I dati epidemiologici mostrano che, a causa del progressivo invecchiamento della popolazione, la prevalenza della demenza è in crescita in modo preoccupante. Si calcola che il numero globale di persone con demenza sia stato nel 2013 di 44,3 milioni di persone, che nel 2030 saranno 75,6 milioni, per crescere ulteriormente nel 2050 a 135,5 milioni con un incremento del 205%.

La demenza di Alzheimer è la patologia largamente prevalente tra le diverse forme di demenza ed è fortemente influenzata dall'età. Dopo i 65 anni la prevalenza di demenza di Alzheimer tende a raddoppiare ogni 5 anni di età, raggiungendo una prevalenza media di oltre il 20% dopo gli 85 anni. Già dai primi dati epidemiologici era emerso che il numero di donne colpite da demenza di Alzheimer è maggiore rispetto ai maschi, tuttavia la ricerca sulle differenze di genere è relativamente recente e limitata, liquidando questa disproporzione a una diversa sopravvivenza tra i due sessi. Anche in ambito assistenziale il sesso femminile

è maggiormente coinvolto. Si calcola che più del 70% dei *caregivers* sia rappresentato da donne (usualmente mogli o figlie) e nella grande maggioranza dei casi anche il personale di assistenza a domicilio è di sesso femminile.

Genere e funzioni cognitive

Lo sviluppo e la funzione cerebrali sono fortemente influenzati sia dal sesso, inteso come diverso corredo cromosomico XX o XY e degli ormoni gonadici, sia dal genere inteso come influsso degli aspetti psicosociali e culturali. Questi effetti iniziano in età perinatale e si prolungano per tutta l'esistenza dell'individuo. Gli studi di risonanza magnetica evidenziano, per esempio, che gli uomini presentano mediamente un'amigdala e talamo di maggiori dimensioni, mentre nelle donne l'ippocampo appare più sviluppato. Ingallhalikar et al. hanno dimostrato che i sistemi di connessione dell'encefalo, denominati connettomi, sono profondamente diversi nei due sessi: i cervelli maschili sono impostati per una comunicazione intra-emisferica, mentre quelli femminili inter-emisferica. Tali osservazioni suggeriscono che il cervello maschile in età adulta sia strutturato per facilitare la connessione tra percezione e attività motoria coordinata, mentre il cervello femminile per facilitare

la comunicazione tra processi analitici e intuitivi. Questi dati strutturali trovano parallelismi nelle analisi delle performance cognitive. I due sessi mostrano sottili ma significative differenze, per esempio i maschi adulti mostrano mediamente una migliore risposta nei test di memoria spaziale, mentre le femmine eccellono nelle risposte ai test di fluency verbale e localizzazione degli oggetti. Nella donna queste risposte sono ulteriormente modulate dallo stato ormonale legato al ciclo mestruale e all'attività dei farmaci estroprogestinici. Accanto agli aspetti biologici anche le influenze ambientali genere-dipendenti vengono a modulare le attività cognitive. Uno studio europeo che ha coinvolto 14 nazioni e 38.000 persone ultracinquantenni ha dimostrato che le migliori condizioni di vita e il migliore accesso all'istruzione si associano a una divaricazione di alcune differenze a favore della donna (es. la memoria episodica) e a una riduzione delle disparità tra i sessi in altre abilità cognitive.

Demenza di Alzheimer

Date queste premesse, non sorprende che la demenza di Alzheimer abbia una diversa espressione, progressione e risposta ad alcuni approcci terapeutici nei due sessi.

La prevalenza della demenza di Alzheimer è significativamente maggiore nelle donne. Negli Stati Uniti quasi due terzi dei malati con demenza di Alzheimer sono donne. Tradizionalmente il dato è stato attribuito al fatto che il sesso femminile presenta una maggiore aspettativa di vita, ma la correzione dei risultati per gli indici di sopravvivenza conferma una prevalenza femminile.

L'incidenza è una misura più accurata dell'esposizione a una data patologia. I dati epidemiologici di incidenza hanno mostrato in passato risultati contraddittori: alcuni studi non rilevavano una

differenza di genere mentre altri confermavano una maggiore incidenza nelle donne, specie nelle coorti di età più avanzata. Gao et al. (1998) hanno condotto un'ampia metanalisi e hanno concluso che il rischio di demenza di Alzheimer nella donna è aumentato rispetto all'uomo di 1,6 volte. Nello studio epidemiologico di Framingham è stato possibile raccogliere dati longitudinali nel corso di alcuni decenni e si è potuto misurare il rischio di esposizione alla malattia nell'arco dell'intera vita. Si è evidenziato che le donne presentano un rischio quasi doppio di ammalarsi di demenza di Alzheimer: all'età di 65 anni è pari al 17,2% rispetto al 9,1% nei maschi e all'età di 75 anni è pari al 18,5% contro il 10,2% nell'uomo. In un altro studio longitudinale su soggetti affetti da *Mild Cognitive Impairment*, Lin et al. (2015) hanno osservato che nell'arco di 8 anni le donne mostrano una progressione di malattia marcatamente più veloce rispetto ai maschi e che l'andamento della perdita delle facoltà cognitive era molto influenzata dal polimorfismo di apoE. Se si valuta l'espressione clinica/biologica della malattia in termini di atrofia cerebrale o di depositi di beta amiloide, anche qui si notano significative differenze. Nell'*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) è stato raccolto un elevato numero di dati circa il danno provocato dalla demenza di Alzheimer sul tessuto cerebrale. Hua et al. hanno dimostrato con dati di morfometria 3D alla risonanza magnetica che il grado di atrofia cerebrale appare più veloce nel sesso femminile e correla con i dati biologici e genetici (concentrazioni di proteina Tau nel liquor e polimorfismo genetico di apoE).

Determinanti biologici e ambientali nelle differenze di genere

Una prima risposta alla domanda sulle cause della diversa espressione della malattia è stata ricercata

negli ormoni sessuali. Essi esercitano un effetto neurotrofico nel corso di tutta l'esistenza dell'individuo. Gli estrogeni endogeni hanno un'azione protettiva verso la demenza di Alzheimer agendo a diversi livelli: migliorano la perfusione cerebrale e il metabolismo del glucosio, aumentano la formazione delle connessioni sinaptiche e le concentrazioni di acetilcolina a livello dell'ippocampo. Con l'invecchiamento si assiste a una riduzione degli ormoni gonadici. Nell'uomo la riduzione del testosterone è molto graduale, mentre nella donna dopo la menopausa la riduzione degli 17-beta estradiolo e progesterone è rapida.

Le donne che sono sottoposte a ovariectomia bilaterale prima della menopausa presentano una brusca riduzione di estrogeni, progesterone e testosterone e hanno un rischio di demenza di Alzheimer raddoppiato. Tuttavia, se è attuato un trattamento ormonale sostitutivo tempestivo che si prolunga sino all'età della menopausa naturale tale eccesso di rischio viene annullato.

Le esperienze delle diverse sperimentazioni con trattamenti ormonali sostitutivi hanno dimostrato che la terapia estrogenica non è sempre positiva, ma è di fondamentale importanza il tempo dell'intervento. L'uso di estrogeni può risultare addirittura dannoso se attuato tardivamente rispetto alla menopausa. Un trattamento entro 5 anni dall'insorgenza della menopausa è in grado di ridurre il rischio per demenza di Alzheimer del 30%, come dimostrato nel *Cache County Study*.

Un secondo elemento biologico rilevante è legato al polimorfismo del gene APOE. L'apolipoproteina E (apoE) agisce come un trasportatore di colesterolo e beta amiloide tra le cellule del sistema nervoso centrale e la barriera ematoencefalica. L'allele $\epsilon 4$ del gene APOE è il principale fattore di rischio genetico per la malattia di Alzheimer a insorgenza tardiva: soggetti portatori di $\epsilon 4$ sono

esposti a un maggiore rischio di malattia e a un'insorgenza anticipata.

Studi epidemiologici longitudinali e metanalisi di dati condotti in popolazioni diverse hanno potuto evidenziare che nel sesso femminile il rischio conferito da $\epsilon 4$ è molto maggiore rispetto al maschio. Gli effetti biologici del polimorfismo possono essere evidenziati a vari livelli. Donne con $\epsilon 4$ mostrano uno spessore corticale inferiore rispetto al corrispondente maschile, volume ippocampali inferiori e livelli di proteina Tau liquorale superiori. Un terzo aspetto riguarda i fattori ambientali. Educazione scolastica, attività lavorativa, dieta ed esercizio fisico sono fortemente influenzati dagli aspetti sociali legati all'identità di genere.

Bassi livelli di scolarità e attività lavorative più semplici si associano in modo significativo con un maggiore rischio di demenza di Alzheimer. Gli stili di vita di tipo intellettuale (educazione scolastica, occupazione lavorativa e attività intellettuali attuali) spiegano oltre il 10% della variabilità nelle performance cognitive. Tutti questi fattori sono connessi al concetto di "riserva cognitiva". Il meccanismo per cui persone con bassa educazione sono più esposte al rischio di malattia è legato a una ridotta riserva cognitiva.

Le donne anziane di oggi hanno in genere un' inferiore riserva cognitiva rispetto ai maschi, principalmente a causa delle minori possibilità di accedere all'educazione scolastica e di ottenere lavori qualificati nel secolo scorso.

In diversi Paesi occidentali è stato recentemente osservato che il tasso annuale di incidenza di demenza di Alzheimer mostra negli ultimi anni una riduzione. Il dato, sicuramente positivo, è stato attribuito alle politiche di prevenzione dei fattori di rischio cardiovascolari. Sarà interessante valutare se e come le politiche di promozione sociale verso le donne (accesso all'istruzione e al lavoro) modificheranno il rischio di malattia negli anni futuri.

La donna come *caregiver*

Oltre a essere più colpite dalla malattia, le donne sono molto più coinvolte nell'assistenza al malato di demenza di Alzheimer come *caregiver*. Gli studi dimostrano che il 60-70% di quanti si prendono cura del malato di demenza di Alzheimer è rappresentato dal genere femminile e in tutti i Paesi è presente la generale aspettativa che sia una donna a farsi carico di questo ruolo. Molte delle ricerche sull'argomento, dove la maggioranza dei partecipanti è rappresentata da femmine, non prevedono nemmeno di valutare l'effetto del genere lasciando trasparire una distorsione culturale in questo campo.

Negli Stati Uniti si stima siano 15 milioni le persone che lavorano come *caregivers* non pagati per familiari o amici. In Italia si stima che il 70% delle persone con demenza sia assistito a domicilio, con un'assistenza informale erogata nel 70% dei casi da donne. In generale, il peso assistenziale, in termini di tempo giornaliero e di durata globale negli anni, è maggiore per le donne che per gli uomini che svolgono gli stessi compiti.

Tutto questo ha delle ricadute anche sulla salute. È ormai noto che il *caregiver* del paziente con demenza presenta un maggiore rischio per il proprio benessere psichico e fisico; è maggiormente esposto a depressione, insonnia e disturbo d'ansia. In generale, il *caregiver* tende a sottovalutare e a non trattare adeguatamente i propri problemi di salute con effetti molto negativi sul lungo periodo.

Gli effetti del *caregiving* ricadono anche sul lavoro e sugli aspetti economici connessi. Le donne che lavorano e svolgono contemporaneamente il ruolo di *caregiver* hanno minori risorse e maggior peso assistenziale rispetto alla controparte maschile; in alcuni casi sono ancora coinvolte nella cura dei figli con un carico familiare molto rilevan-

te; vengono a definire la cosiddetta "generazione sandwich" stretta tra la richiesta assistenziale dei genitori anziani e dei figli.

Conclusioni

In conclusione, data la prevalenza e la gravità della demenza di Alzheimer tra le donne, e dati gli effetti sociali che la malattia comporta, appare evidente che la demenza acquisti connotati di genere di tale rilievo da porre la patologia come una priorità sanitaria globale per la salute della donna. Parallelamente, i dati sinora accumulati sulle differenze biologiche della demenza di Alzheimer nei due sessi giustificano un'attenzione specifica al genere in tutti gli studi futuri siano essi mirati alla prevenzione o alla valutazione di nuovi trattamenti terapeutici.

Bibliografia

- Andreano JM, Cahill L. Sex influences on the neurobiology of learning and memory. *Learn Mem* 2009; 16: 248-66
- Damoiseaux JS, Seeley WW, Zhou J, et al. Gender modulates the APOE epsilon4 effect in healthy older adults: convergent evidence from functional brain connectivity and spinal fluid tau levels. *J Neurosci* 2012; 32: 8254-62
- Erol R, Brooker D, Peel E. Women and dementia. *Alzheimer Disease International*, 2015
- Gabelli C, Codemo A. Gender differences in cognitive decline and Alzheimer's disease. *Ital J Gender-Specific Med* 2015; 1: 21-8
- Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 809-15
- Hua X, Hibar DP, Lee S, et al. Sex and age differences in atrophic rates: an ADNI study with

- n=1368 MRI scans. *Neurobiol Aging* 2010; 8: 80
- Ingalhalikar M, Smith A, Parker D, et al. Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 823-8
- Lin KA, Choudhury KR, Rathakrishnan BG, et al. Marked gender differences in progression of mild cognitive impairment over 8 years. *Alzheimers Dement (N Y)* 2015; 1: 103-10
- Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, et al. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke* 2006; 37: 345-50
- Weber D, Skirbekk V, Freund I, Herlitz A. The changing face of cognitive gender differences in Europe. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 11673-8
- Whalley LJ, Deary IJ, Appleton CL, Starr JM. Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing Res Rev* 2004; 3: 369-82
- Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K. Timing of hormone therapy and dementia: the critical window theory revisited. *Ann Neurol* 2011; 69: 163-9
- Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA* 2002; 288: 2123-9

8. Le malattie respiratorie croniche

Le malattie respiratorie costituiscono oggi uno degli ambiti di indagine più interessanti rispetto alle differenze di genere. Infatti, alcuni studi hanno evidenziato, sia in America sia in Europa, una “femminilizzazione” di molte patologie che prima costituivano un “primato maschile”.

Le differenze di genere in ambito respiratorio sono presenti già nello sviluppo embrionale. Nei due sessi il polmone e le vie aeree presentano significative differenze in termini di sviluppo embrionale, caratteristiche anatomiche e funzionali. Alcuni indici indiretti di sviluppo polmonare, quali i movimenti buccali (che riflettono il respiro fetale), suggeriscono un più avanzato grado di maturazione nei feti di sesso femminile e una più precoce produzione di surfattante. Alla nascita, le bambine hanno polmoni più piccoli rispetto ai bambini di pari peso e altezza. Inoltre, mentre nel sesso femminile si verifica generalmente uno sviluppo armonico e sincrono del polmone e delle vie aeree, nei maschi i processi di maturazione del polmone e delle vie aeree procedono in maniera differente, con una più rapida maturazione del parenchima polmonare rispetto a quella delle vie aeree. Pertanto le bambine, nell'infanzia e nelle prime fasi dell'adolescenza, pur possedendo polmoni più piccoli, presentano un calibro delle vie aeree maggiore rispetto ai maschi. In termini

di funzionalità respiratoria, questo si traduce in una capacità funzionale nettamente a favore dei soggetti di sesso femminile. Tale differenza tende a ridursi con la crescita.

Nel periodo puberale, al contrario, gli uomini, a parità di peso e di altezza, presentano polmoni di dimensioni e peso maggiori e vie aeree di calibro aumentato rispetto alle donne. Intorno alla quarta decade di vita, ha inizio una serie di modificazioni strutturali del parenchima polmonare che portano a una progressiva perdita di elasticità. Tale fenomeno di “invecchiamento polmonare” si verifica più lentamente nelle donne.

In ambito di differenze di genere a carico dell'apparato respiratorio è fondamentale considerare il ruolo determinante dei fattori di rischio. L'abitudine tabagica (*Figura 8.1*), prima del 1957, era prerogativa maschile: infatti in Italia fumava solo il 6,2% di soggetti di sesso femminile a fronte del 65% di sesso maschile. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) conferma che oggi l'abitudine tabagica è in costante aumento e in tutto il mondo i fumatori costituiscono un sesto della popolazione mondiale. In Italia, un'indagine statistica effettuata nel 2009 (DOXA/ISS-OFAD) ha rilevato un incremento della percentuale di abitudine tabagica nel sesso femminile dal 18% al 22%. Attualmente l'Istituto superiore di sanità (ISS) sti-

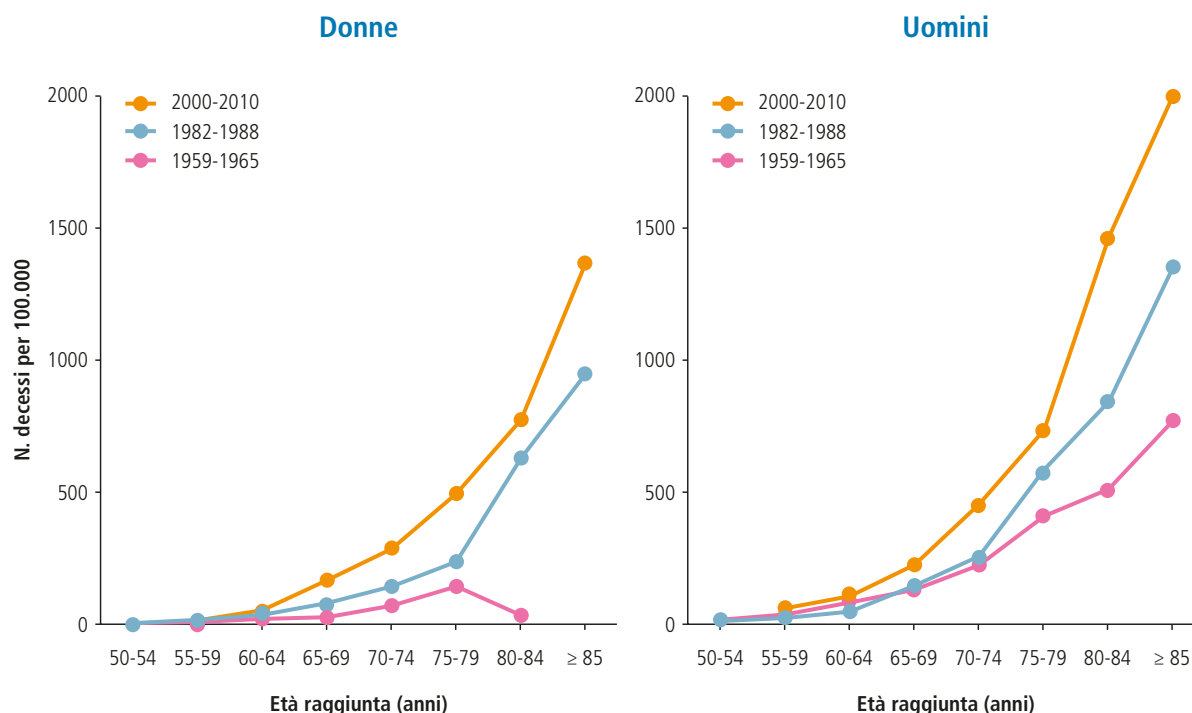


Figura 8.1 Influenza del sesso sul rischio di BPCO ed esito del trattamento (modificata graficamente da N Engl J Med 2013; 368: 351-64).

ma che tale abitudine coinvolga il 22,3% delle donne, soprattutto giovani, a fronte del 28,9% degli uomini. La riduzione nel tempo di tale abitudine nel sesso maschile e la tendenza all'aumento della stessa nel sesso femminile hanno prodotto nelle donne rilevanti problematiche di salute che si manifestano con significativo incremento di incidenza del tumore polmonare, deterioramento della funzione respiratoria, severità del quadro clinico delle patologie respiratorie croniche.

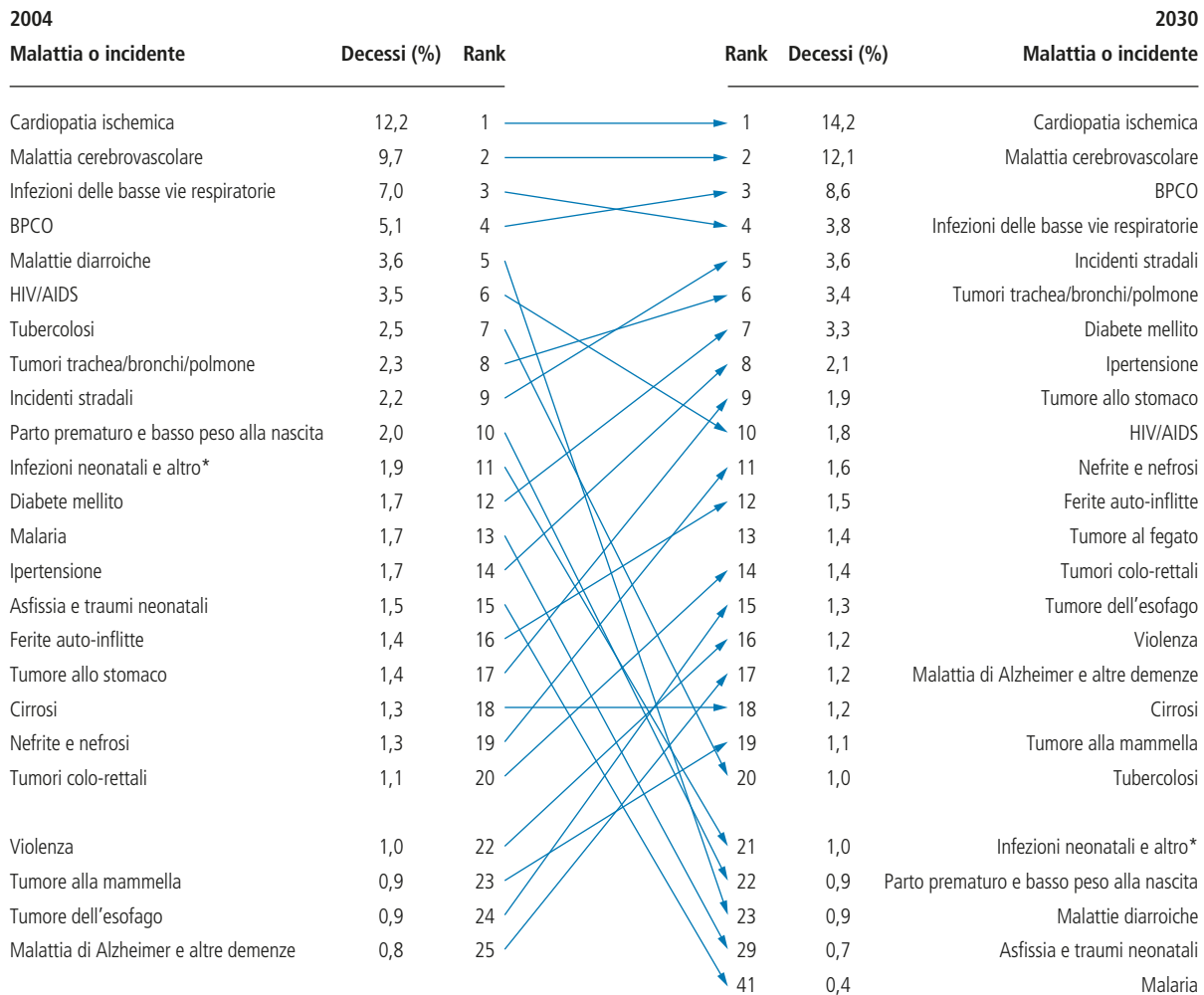
Tra le cause determinanti il danno da fumo è documentata un'attività degli estrogeni capaci di aumentare il metabolismo della nicotina e rallentare l'eliminazione di sostanze tossiche derivate dal fumo.

Le patologie respiratorie croniche manifestano rilevanti differenze di genere in ambito sia clinico sia funzionale.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una malattia respiratoria cronica prevenibile e curabile, associata a numerose comorbidità extrapolmonari che contribuiscono a determinarne la gravità. È caratterizzata da persistente ed evolutiva ostruzione al flusso legata a rimodellamento delle vie aeree ed enfisema determinati da un'abnorme risposta sia locale che sistemica delle vie aeree e del parenchima a numerose noxae esogene, tra le quali il fumo di sigaretta e l'inquinamento ambientale.

Attualmente, la BPCO presenta una prevalenza nella popolazione generale del 5-15% e costituisce (Figura 8.2) la quarta causa di morte nel mondo, con una proiezione stimata nel 2030 alla terza posizione. Tale patologia è stata sempre ri-



*Comprese infezioni neonatali severe e altro, cause non infettive nel periodo perinatale

Figura 8.2 Proiezione stimata al 2030 della prevalenza della BPCO nella popolazione generale.

tenuta caratteristica del sesso maschile, ma stime epidemiologiche dell'ultimo decennio riportano un incremento in termini di prevalenza e di mortalità per BPCO più significativo tra le donne che tra gli uomini. Nell'ambito delle cronicità è inoltre l'unica patologia a presentare un trend evolutivo in ascesa (*Figura 8.3*). Attualmente, un'ostruzione bronchiale cronica moderata-severa è presente nel 14% degli uomini e nel 6% delle donne di età superiore ai 45 anni; si ritiene che

entro il 2020 sarà documentato un incremento di prevalenza pari al 50% negli uomini e al 130% nelle donne. Le cause di tale incremento sono riferibili prevalentemente all'incremento dell'abitudine tabagica tra i soggetti di sesso femminile, oltre che all'accesso delle donne in ambienti di lavoro tradizionalmente maschili. Infatti, numerosi studi condotti su pazienti affetti da BPCO hanno dimostrato che, a parità di esposizione al fumo di sigaretta, le donne presentano rispetto al sesso

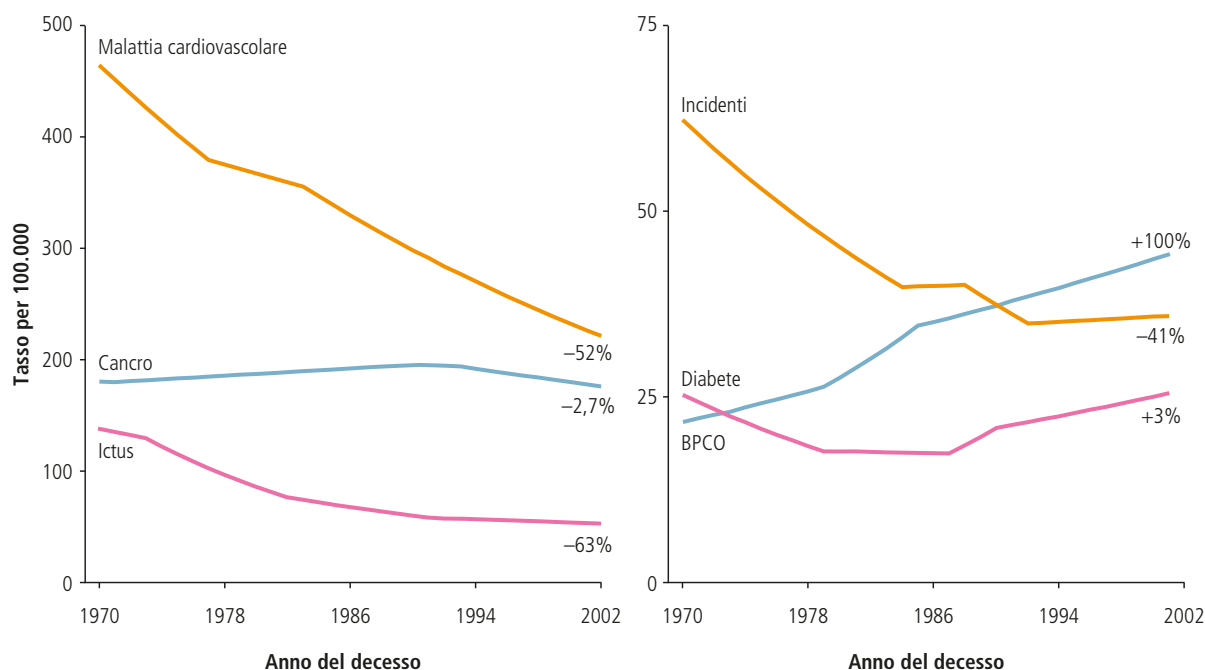


Figura 8.3 Andamento dell'ostruzione bronchiale cronica moderata-severa prevista fino al 2020 (modificata graficamente da JAMA 2008; 294: 1255-59).

maschile un declino più accentuato della funzione respiratoria (in particolare del volume espiratorio massimo nel 1° secondo, VEMS), oltre che uno stadio più grave di patologia. Si ritiene che il minor calibro delle vie aeree e la maggiore reattività bronchiale presenti nel sesso femminile costituiscano le ipotesi più attendibili alla base di tale evidenza, ma sicuramente non va trascurato il ruolo degli estrogeni, capaci di stimolare alcuni enzimi presenti a livello polmonare, responsabili della trasformazione di alcune componenti della sigaretta nella loro forma metabolicamente attiva, con conseguente liberazione di radicali liberi dell'ossigeno e danno polmonare. È ormai dimostrato che circa il 15% dei soggetti con BPCO non riferisce il dato anamnestico di abitudine tabagica e che il sesso femminile costituisca l'80% di tale gruppo. Tali dati suggeriscono una maggiore sensibilità delle donne anche ad altri

agenti causali. In ambito occupazionale, il rischio per le donne è legato all'esposizione a sostanze detergenti, a prodotti sterilizzanti, disinfettanti, gas anestetici, a pesticidi e polveri organiche, a prodotti chimici e solventi, cattiva qualità dell'aria e fumo passivo. Le caratteristiche cliniche della BPCO differiscono nei due sessi. Le donne, anche a parità di VEMS, evidenziano sintomi più gravi presentando tosse, produzione di espettorato e grado di dispnea significativamente più rilevanti rispetto agli uomini; anche la frequenza di riacutizzazioni è maggiore nel sesso femminile. In merito al numero di ospedalizzazioni sono attualmente disponibili dati discordanti, che non confermano significative differenze in termini di accesso all'ospedale, ma evidenziano nei casi di ospedalizzazione tempi di degenza più protratti nel sesso femminile.

La presenza di comorbidità nei pazienti affetti da

BPCO determina un rilevante problema di definizione di gravità e di gestione della malattia. Le condizioni morbose più frequentemente associate alla BPCO sono: malattie cardiovascolari, diabete e disturbi depressivi con significative differenze di genere per depressione e ansia, malattie cardiovascolari.

È noto da tempo che la BPCO è una patologia sottodiagnosticata e sottotrattata, ma recente è l'evidenza che tale sottostima e inappropriatazza di trattamento siano più frequenti nel sesso femminile. Lo scarso ricorso alla diagnostica nel sesso femminile sembra essere legato a un pregiudizio di base del medico, più frequentemente portato a sospettare la presenza della BPCO nel sesso maschile con un conseguente differente accesso al percorso diagnostico e un'elevata inappropriatazza terapeutica.

Asma bronchiale

L'asma bronchiale è una patologia respiratoria infiammatoria cronica molto diffusa. La prevalenza della patologia è maggiore nel sesso maschile in età pediatrica (rapporto M/F 2:1), mentre in età puberale è evidente un'inversione di tale rapporto. È probabile che le modificazioni ormonali presenti nelle donne di età compresa tra 11 e 14 anni e nelle successive variazioni del ciclo mestruale siano responsabili di questa inversione di prevalenza tra i due sessi; infatti è dimostrata l'attività esercitata dagli ormoni sessuali femminili sul rilascio di citochine infiammatorie coinvolte nella patogenesi della reazione asmatica. Un'elevata percentuale di donne affette da patologia asmatica (40-50% circa) manifesta significativo peggioramento della sintomatologia durante la fase preovulatoria, associata a una preponderante secrezione di estrogeni e bassi livelli di progesterone.

L'asma bronchiale può essere inoltre peggiorata

dall'assunzione di contraccettivi orali, gravidanza e menopausa. In gravidanza è stata documentata, nel plasma materno, la presenza di fattori gravidanza-correlati in grado di stimolare il rilascio da parte delle cellule muscolari lisce bronchiali di mediatori infiammatori generalmente coinvolti nella patogenesi dell'asma bronchiale.

Nel periodo postmenopausale, l'asma bronchiale evidenzia un maggiore rischio di insorgenza e un più elevato livello di gravità clinico-funzionale. Attualmente, studi orientati a indagare il rapporto tra asma in periodo menopausale e assunzione di terapia ormonale sostitutiva hanno evidenziato risultati controversi.

Sindrome delle apnee ostruttive durante il sonno (OSAS)

La sindrome delle apnee ostruttive durante il sonno (*obstructive sleep apnea syndrome*, OSAS) è una malattia caratterizzata da episodi ricorrenti di apnea o ipopnea delle vie aeree superiori, con conseguenti disturbi del sonno e presenza di sonnolenza diurna. Tale patologia si manifesta tra i 30 e i 60 anni con una prevalenza del 9% nelle donne e del 24% negli uomini (rapporto M/F 3:1). La maggiore prevalenza nell'uomo sembra essere correlata a fattori endocrini; inoltre è evidente un maggiore livello di androgeni nelle donne affette da tale patologia. In periodo postmenopausale la differenza di prevalenza tra i due sessi non è più evidente e nel sesso femminile è descritto un aumento del rischio di OSAS di almeno 3 volte. L'obesità è frequentemente correlata all'OSAS e ne costituisce il principale fattore di rischio. Infatti, soggetti con un indice di massa corporea (*body mass index*, BMI) ≥ 30 kg/m² evidenziano clinicamente un significativo aumento di grasso in regione perifarinea, che predispone all'occlusione delle vie aeree su-

periori durante il sonno. Tale manifestazione, presente soprattutto nei soggetti di sesso maschile in ogni età, in periodo postmenopausale è evidente anche nelle donne con aumento del grasso corporeo.

Bibliografia

- Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 263-76
- Ancichino C, Rossi E, Fanizza C, et al.; working group ARNO project. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and pattern of comorbidities in a general population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2: 567-74
- Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 661-6
- Cazzola M, Puxeddu E, Bettoncelli G, et al. The prevalence of asthma and COPD in Italy: a practice-based study. *Respir Med* 2011; 105: 386-91
- Celli B, Vestbo J, Jenkins CR, et al. Sex Differences in Mortality and Clinical Expressions of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The TORCH Experience. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 317-22
- Chapman KR, Tashkin DP, Pye DJ. Gender bias in the diagnosis of COPD. *Chest* 2001; 119: 1691-5
- Connett JE, Murray RP, Buist AS, et al. Lung Health Study Research Group. Changes in smoking status affect women more than men: results of the Lung Health Study. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 973-9
- Cote CG, Chapman KR. Diagnosis and treatment considerations for women with COPD. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 486-93
- De Torres JP, Casanova C, de Garcini AM, et al. COPD heterogeneity: gender differences in the multidimensional BODE index. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2: 151-5
- De Torres JP, Casanova C, Hernández C, et al. Gender and COPD in patients attending a pulmonary clinic. *Chest* 2005; 128: 2012-6
- De Torres JP, Cote CG, López MV, et al. Sex differences in mortality in patients with COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 528-35
- Di Marco F, Verga M, Reggente M, et al. Anxiety and depression in COPD patients: the roles of gender and disease severity. *Respir Med* 2006; 100: 1767-74
- Hepper PG, Shannon EA, Dornan JC. Sex differences in fetal mouth movements. *Lancet* 1997; 350: 1820
- Hurd SS. International efforts directed at attacking the problem of COPD. *Chest* 2000; 117 (Suppl. 2): 336S-8
- Liu S, Zhou Y, Wang X, et al. Biomass fuels are the probable risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in rural South China. *Thorax* 2007; 62: 889-97
- Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence and future trends. *Lancet* 2007; 370: 765-73
- Miravittles M, de la Roza C, Naberan K, et al. Attitudes toward the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Arch Broncopneumol* 2006; 42: 3-8
- Moretti AM, Gallone S, Parisi D, et al. Gender differences and hospitalization for COPD: an analysis of data from Puglia (Italy). *Ital J Gender-Specific Med* 2015; 1: 66-72
- National Heart, Lung, and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group.

- NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 34-46
- Paoletti P, Carrozzi L, Viegi G, et al. Distribution of bronchial responsiveness in a general population: effect of sex, age, smoking and level of pulmonary function. *Am J Crit Care Med* 1995; 151: 1770-7
- Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, et al. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization of COPD: results from a Danish longitudinal populational study. *Eur Respir J* 1997; 10: 822-7
- Rey E, Boulet LP. Asthma in pregnancy. *BMJ* 2007; 334: 582-5
- Roche N, Deslée G, Caillaud D, et al.; INITIATIVES BPCO Scientific Committee. Impact of gender on COPD expression in a real-life cohort. *Respir Res* 2014; 15: 20
- Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2152-8
- Sorheim IC, Johannessen A, Gulsvik A, et al. Gender differences in COPD. *Thorax* 2010; 65: 480-5
- Soriano JB, Maier WC, Egger P, et al. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax* 2000; 55: 789-94
- Torday JS, Nielsen HC. The sex difference in fetal lung surfactant production. *Exp Lung Res* 1987; 12: 1-19
- Viegi G, Scognamilio A, Baldacci S, et al. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiration* 2001; 68: 4-19
- Watson L, Vonk JM, Löfdahl CG, et al. Predictors of lung function and its decline in mild to moderate COPD in association with gender: results from the Euroscop study. *Respir Med* 2006; 100: 746-53
- Woloshin S, Schwartz L, Welch HG. The Risk of Death by Age, Sex, and Smoking Status in the United States: Putting Health Risks in Context. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 845-53
- Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1181-5

9. Differenze di genere nella malattia artrosica

L'artrosi è una malattia degenerativa caratterizzata dal progressivo deterioramento delle diverse strutture articolari quali: cartilagine, osso, sinovia e muscoli. La malattia artrosica conduce progressivamente alla disabilità e infine all'insufficienza articolare, con la necessità di sostituzione protesica. I costi diretti e indiretti della malattia sono ingenti e tendono ad aumentare in modo rilevante soprattutto nei Paesi occidentali a causa dell'incremento dei due fattori di rischio più importanti per l'artrosi, che sono l'obesità e l'invecchiamento della popolazione.

Le attività quotidiane divengono progressivamente difficoltose per la maggior parte dei pa-

zienti. Ricerche condotte in Europa indicano che il 57-81% dei pazienti accusa dolore costante e va incontro a limitazioni dell'attività quotidiana e il 38-52% dei pazienti afferma di non riuscire a fare ciò che vorrebbe nelle attività di tutti i giorni.

Non è stato mai affrontato in modo sistematico se esistono differenze di genere per quanto riguarda le caratteristiche della malattia. Nel presente capitolo vogliamo porre all'evidenza dei lettori le differenze di genere su alcuni aspetti della malattia: la prevalenza, la rapidità di progressione, la percezione del dolore e l'esito in chirurgia protesica (*Tabella 9.1*).

Tabella 9.1 Differenze di genere nella malattia artrosica

- Sotto i 45 anni l'uomo è più frequentemente colpito della donna
- Sopra i 55 anni la donna è più frequentemente colpita dell'uomo
- Nella donna è colpito un maggior numero di articolazioni
- Nella donna l'entità del danno articolare è generalmente maggiore
- L'artrosi dell'anca progredisce più rapidamente nelle donne
- Le pazienti con densità ossea più elevata sviluppano più facilmente un'artrosi osteofitaria
- Le pazienti con densità ossea ridotta presentano una più rapida progressione dell'artrosi
- Il rischio di gonartrosi e di rapida progressione è più elevato nelle donne con iperglicemia ed elevata PCR
- Il sesso maschile ha un più basso rischio di mortalità in caso di ipomobilità da artrosi
- Il genere femminile è un fattore di rischio per la protesizzazione di ginocchio
- Le donne presentano maggiore dolore e disabilità funzionale a parità di grado radiologico

Prevalenza

L'uomo è più frequentemente colpito sotto i 45 anni; sopra i 55 anni la donna. Nella donna è colpito un maggior numero di articolazioni e l'entità del danno articolare è generalmente maggiore; invece in ambedue i sessi la gravità del danno strutturale aumenta con l'età e il quadro clinico dei sintomi si attenua nella tarda età. Dopo i 50 anni la prevalenza e l'incidenza della malattia a carico delle ginocchia e delle mani sono significativamente più elevate tra le donne rispetto agli uomini. Al contrario, la frequenza dell'artrosi dell'anca aumenta in modo simile con l'età sia negli uomini sia nelle donne. L'artrosi dell'anca sembra progredire più rapidamente nelle donne, mentre altri studi non hanno riscontrato che il genere sia capace di influenzare la progressione dell'artrosi di ginocchio e delle mani.

Per gli studi di prevalenza dobbiamo distinguere tra la prevalenza sintomatica dell'artrosi, la prevalenza radiologica e quella autoptica. Nel 2003 è stato condotto in Italia uno studio sulla popolazione anziana del Veneto denominato progetto PRO.VA su oltre 3000 pazienti di età superiore a 65 anni residenti in case di riposo ed è stata accertata un'artrosi sintomatica di ginocchio nel 26% delle donne e nel 12% degli uomini, mentre l'artrosi sintomatica dell'anca è risultata essere presente nel 14% delle donne e nell'8% degli uomini. In un altro studio multidisciplinare italiano denominato progetto AMICA sulla cura e diagnosi dell'artrosi è stata condotta un'indagine osservazionale su 29.132 pazienti ambulatoriali di età compresa tra 66 e 70 anni affetti da artrosi a livello sia di anche sia di ginocchia; la diagnosi di artrosi è stata riscontrata in circa il 69-80% delle donne e nel 20-31% degli uomini. La localizzazione più frequente è risultata il ginocchio nel 53% dei casi, seguita dall'anca nel 24% della

popolazione. In uno studio autoptico condotto da Arden nel 2006 è stato riscontrato in una popolazione deceduta nella settima e ottava decade di vita che il 60% di uomini e il 70% delle donne erano affetti da lesioni cartilaginee, ossee subcondrali e osteofitiche a livello delle ginocchia. Gli autori hanno evidenziato che la prevalenza autoptica era più alta rispetto a quella riscontrata dalle indagini radiologiche, in quanto le alterazioni patologiche di grado lieve non risultano evidenti a livello radiografico. Uno studio osservazionale radiologico su una popolazione di 6535 abitanti condotto in Olanda ha dimostrato che il 75% delle donne in età compresa tra i 60 e i 70 anni era affetto da artrosi delle mani, mentre dati epidemiologici provenienti dagli Stati Uniti hanno dimostrato una prevalenza di artrosi delle mani del 29,5% in soggetti di età superiore ai 25 anni. Entrambe le forme di artrosi delle mani e delle ginocchia appaiono essere più frequenti tra le donne rispetto agli uomini, sebbene il rapporto femmina:maschio vari tra 1,5 e 4 nei diversi studi.

Protesizzazione per artrosi e genere

Per valutare i costi di protesi articolari totali eseguite per artrosi sintomatica dell'anca e del ginocchio nella popolazione italiana Piscitelli et al. hanno analizzato i database dei ricoveri nazionali secondo i DRG corrispondenti per calcolare l'incidenza e la variazione percentuale annua tra il 2001 e il 2005.

Negli anni 2001-2005 è stato registrato un totale di 41.816 artroprotesi dell'anca e 44.051 artroprotesi di ginocchio a causa dell'artrosi. Per protesi d'anca, abbiamo calcolato una variazione percentuale annua complessiva (APC) tra i 5 anni presi in esame pari a 5,4, rispettivamente 7,0 per gli uomini e 4,5 per le donne. Per le artroprotesi di ginocchio è stato calcolato un APC generale

tra i 5 anni presi in esame pari al 13,4, rispettivamente 16,6 per gli uomini e 12,4 per le donne. In uno studio prospettico che analizzava i fattori predittivi di protesizzazione del ginocchio, Cicuttini et al. hanno evidenziato che il genere femminile e non l'età era indice predittivo di esito in artroprotesi di ginocchio.

Mortalità per comorbidità e artrosi

Attualmente l'artrosi viene considerata una malattia capace di condizionare in modo sfavorevole l'esito di altre comorbidità. Infatti l'artrosi conduce il paziente a una ridotta mobilità, che può peggiorare diversi stati morbosi tipici dell'età avanzata quali le malattie cardiovascolari, le malattie metaboliche come il diabete ecc. In un interessante studio pubblicato sul British Medical Journal sono state indagate le cause di mortalità e quelle specifiche di malattia nei pazienti con artrosi sia di anca sia di ginocchio. In questo studio di coorte è stato riscontrato che i pazienti con disabilità al cammino avevano una mortalità maggiore per tutte le cause di mortalità e particolarmente per le malattie cardiovascolari, dismetaboliche e respiratorie, mentre non influenzavano la mortalità nei pazienti affetti da tumori, malattie gastrointestinali e demenza. Lo studio ha dimostrato che l'artrosi è capace di incrementare la mortalità nei pazienti affetti da diabete, malattie cardiovascolari e obesità, ma l'aspetto interessante è che anche il genere femminile rappresenta un fattore di rischio statisticamente significativo per l'incremento della mortalità nelle categorie esaminate.

Dolore artrosico e genere

Per quanto riguarda il dolore, lo studio di coorte olandese ha dimostrato che le donne riportano un maggior grado di dolore e di disabilità funzionale

rispetto agli uomini a parità di danno radiologico. Rosina et al. hanno studiato negli Stati Uniti il rischio di malattia e l'età alla diagnosi dell'artrosi sintomatica di ginocchio e hanno dimostrato che le donne obese rispetto agli uomini e in minor misura le donne non obese rispetto agli uomini non obesi hanno un maggiore rischio di malattia con la progressione dell'età. È noto che l'obesità è uno dei fattori di rischio dell'artrosi per quanto riguarda sia il carico meccanico sia il basso livello di infiammazione costante dovuto alla stessa malattia dismetabolica. Studi epidemiologici hanno rilevato che livelli elevati di glicemia e di proteina C reattiva (PCR) nei pazienti obesi sono associati con il rischio di artrosi del ginocchio e la sua progressione particolarmente nelle donne.

Artrosi: ormoni sessuali e osteoporosi

L'aumento legato all'età nell'incidenza di artrosi nelle donne dopo la menopausa ha suggerito un possibile ruolo per la carenza di ormoni sessuali, in particolare gli estrogeni, nella predisposizione sistemica dell'artrosi. Tuttavia non ci sono prove di correlazione tra i livelli di ormoni sessuali o la storia riproduttiva e la prevalenza di artrosi. Esaminando eventuali correlazioni tra l'uso di estrogeni dopo la menopausa e l'incidenza di artrosi, alcuni autori hanno trovato una minore prevalenza e incidenza di artrosi di ginocchio e anca tra i pazienti in terapia estrogenica. Le donne in postmenopausa che utilizzano gli estrogeni hanno anche volumi più grandi di cartilagine del ginocchio, valutati con la risonanza magnetica, rispetto ai non utilizzatori. Gli unici dati provenienti da uno studio randomizzato controllato non hanno indicato alcuna differenza sui sintomi artrosici tra le donne trattate con estrogeno più progesterone rispetto al placebo. Le donne con artrosi dell'anca o del ginocchio

hanno una maggiore densità minerale ossea nei siti scheletrici sia prossimali che distali dalle articolazioni affette da artrosi. Una maggiore densità ossea è più fortemente correlata alla presenza di osteofiti piuttosto che alla perdita della cartilagine. Le donne con alta densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD) dell'anca o della colonna vertebrale hanno una maggiore probabilità di sviluppare osteofiti nel ginocchio. Invece, le donne che hanno avuto una frattura hanno una diminuzione del rischio di sviluppare osteofiti indipendentemente dalla loro densità ossea. Inoltre, recenti studi su modelli animali indicano che le lesioni e la degenerazione della cartilagine precedono le alterazioni sclerotiche dell'osso subcondrale.

Il rapporto tra lo stato di mineralizzazione scheletrica e l'artrosi è complesso e il ruolo dell'osso sembra differire tra lo sviluppo iniziale di artrosi e il suo ruolo nel corso della malattia, una volta stabilita.

L'osso subcondrale è anormale in corso di artrosi, è meno rigido, più poroso, e ha un contenuto di minerali inferiore con una ridotta competenza biomeccanica rispetto all'osso subcondrale delle articolazioni senza artrosi. L'osso periarticolare del paziente artrotico è metabolicamente attivo, come indicato dalla scintigrafia ossea, un dato che è fortemente associato a più rapida progressione strutturale e clinica nel ginocchio.

Presi insieme, questi studi descrivono importanti anomalie dell'osso periarticolare in corsi di artrosi, caratterizzate da un elevato rimodellamento dell'osso sottostante la cartilagine, che svolge un ruolo importante nella guida della progressione strutturale.

Conclusioni

Alcune differenze possono essere riportate tra i due generi nell'ambito della malattia artrosica.

Dal punto di vista della prevalenza si può affermare che sotto i 45 anni l'uomo è più frequentemente colpito della donna, sopra i 55 anni la donna è più frequentemente colpita dell'uomo, così come nella donna è colpito un maggior numero di articolazioni e l'entità del danno articolare è generalmente maggiore. L'artrosi dell'anca progredisce più rapidamente nelle donne. Le pazienti con densità ossea più elevata sviluppano più facilmente un'artrosi osteofitaria. Le pazienti con densità ossea ridotta sia localmente sia a livello sistemico presentano una più rapida progressione dell'artrosi. Il rischio di gonartrosi e di rapida progressione è più elevato nelle donne con iperglicemia ed elevata PCR. Il genere femminile è un fattore rischio che ingenera una maggiore probabilità di necessità di protesizzazione di ginocchio. Le donne presentano maggiore dolore e disabilità funzionale rispetto agli uomini. Il sesso maschile ha un più basso rischio di mortalità in caso di ipomobilità da artrosi.

Bibliografia

- Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 3-25
- Cicuttini FM, Jones G, Forbes A, Wluka AE. Rate of cartilage loss at two years predicts subsequent total knee arthroplasty: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1124-7
- Corti MC, Guralnik JM, Sartori L, et al. The effect of cardiovascular and osteoarticular diseases on disability in older Italian men and women: rationale, design, and sample characteristics of the Progetto Veneto Anziani (PRO.V.A.) study. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1535-40
- Jordan JM, Helmick CG, Renner JB, et al. Prevalence of knee symptoms and radiographic

and symptomatic knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis Project. *J Rheumatol* 2007; 34: 172-80

Nüesch E, Dieppe P, Reichenbach S, et al. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population

based cohort study. *BMJ* 2011; 342: d1165
Piscitelli P, Iolascon G, Di Tanna G, et al. Socio-economic burden of total joint arthroplasty for symptomatic hip and knee osteoarthritis in the Italian population: a 5-year analysis based on hospitalization records. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1320-7

10. Endocrinologia di genere: differenze biologiche e cliniche

Tra le discipline mediche probabilmente l'endocrinologia è quella che rientra a maggior diritto nelle tematiche inerenti la medicina di genere. Gli ormoni, infatti, determinano il sesso, maschile o femminile, ma il loro ruolo è ben più complesso. È ormai chiaro che l'epidemiologia delle malattie, le manifestazioni cliniche, la storia naturale e la risposta alla terapia possono essere molto diverse nel genere maschile e nel genere femminile e sicuramente gli ormoni, insieme ai fattori sociali, economici, culturali e agli altri fattori biologici, contribuiscono a far sì che uomini e donne presentino importanti differenze nell'ambito della salute. In base a queste premesse, non ci meravigliamo se le più diffuse malattie endocrinologiche, ovvero le tireopatie e il diabete, presentano delle spiccate differenze di genere.

Disturbi della tiroide sono presenti nelle donne 5-8 volte più che negli uomini. Ciò vale per le alterazioni della funzione tiroidea, manifeste o subcliniche, per i noduli tiroidei e, come atteso, per le patologie autoimmuni della tiroide, quali la tiroidite di Hashimoto e la malattia di Basedow. È probabile che gli estrogeni e la peculiare ciclicità ormonale presente nel sesso femminile possano essere coinvolti nel determinismo della maggiore prevalenza nel sesso femminile di patologia tiroidea. Anche il cancro della tiroide, la più comune

neoplasia endocrina, è più frequente nelle donne. Secondo i dati dell'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM) 2014, il 78% dei pazienti con cancro della tiroide è rappresentato da donne, il 22% da uomini. La "prevalenza completa" (numero totale di sopravvissuti al cancro della tiroide) è del 62% negli uomini, dell'81% nelle donne, con una "frazione di cura" (proporzione di pazienti in cui è attesa la stessa mortalità della popolazione generale) maggiore nelle donne rispetto agli uomini in ogni fascia di età (99% *vs* 96% nella fascia di età 0-44, 95% *vs* 84% nella fascia di età 45-59, 74% *vs* 50% nella fascia di età 60-74, 38% *vs* 35% nella fascia di età superiore a 75 anni). Pertanto il cancro della tiroide è più frequente nelle donne, ma ha una prognosi peggiore negli uomini. Le ragioni di queste differenze epidemiologiche non sono note, ma storicamente è stato proposto che gli estrogeni abbiano un ruolo importante. Ciò troverebbe conferma nella maggiore incidenza di cancro della tiroide nelle donne in età fertile. È stata anche proposta un'associazione con il numero di figli. Secondo una recente metanalisi, le donne con figli hanno un rischio aumentato di cancro della tiroide rispetto agli uomini, ma non è dimostrata una relazione lineare tra il numero di figli e l'aumento del rischio. Le recenti linee guida dell'*American Association of*

Clinical Endocrinologists e dell'*American College of Endocrinologists* del 2015 ritengono le evidenze derivanti da studi clinici insufficienti a supportare il ruolo degli estrogeni come fattore di rischio per lo sviluppo di cancro della tiroide o per l'aumento della sua incidenza.

Sono, invece, ampiamente riconosciuti gli effetti degli estrogeni sull'asse GH/IGF-1 (*growth hormone/insulin-like growth factor 1*). Il dimorfismo sessuale dell'asse somatotropo è correlato all'inibizione della secrezione epatica di IGF-1, stimolata dal GH, da parte degli estrogeni. Già in età puberale i livelli sierici di GH correlano positivamente con i livelli di estrogeni. In età adulta, le concentrazioni di GH sono più alte nelle donne che negli uomini, variano durante il ciclo mestruale e sono dipendenti dallo stato pre- e postmenopausale. Nel primo trimestre di gravidanza, come conseguenza del fisiologico aumento di estrogeni, i livelli di IGF-1 diminuiscono senza variazione dei livelli di GH. A partire dalla sesta-ottava settimana di gestazione, i livelli sierici di IGF-1 aumentano progressivamente per il progressivo incremento del GH placentare, con conseguente riduzione dei livelli di GH.

Gli effetti degli estrogeni sull'asse somatotropo sono evidenti anche nelle patologie determinate dalla carenza di GH (deficit di GH) o dall'eccesso di GH (acromegalia). Donne con deficit di GH in terapia sostitutiva con GH ricombinante (rhGH) richiedono dosi più elevate rispetto agli uomini. In donne con deficit del settore somatotropo e del settore gonadotropo è richiesta una dose di rhGH più elevata nelle pazienti che assumono estrogeni per via orale rispetto a quelle che effettuano terapia per via transdermica. Le donne affette da acromegalia presentano livelli di IGF-1 più bassi rispetto agli uomini. In alcune donne acromegaliche è stata riportata una riduzione dei livelli di IGF-1 durante il primo trimestre di gravidanza,

in conseguenza dell'aumento degli estrogeni, e ciò potrebbe spiegare il miglioramento dei sintomi e segni di acromegalia. Anche la maggior parte delle alterazioni metaboliche dell'acromegalia è genere-specifica. Da uno studio multicentrico italiano è emerso che nelle donne acromegaliche rispetto agli uomini acromegalici si riscontra una maggiore frequenza di sindrome metabolica e insulino-resistenza, mentre i livelli di glicemia e HbA_{1c} non presentano differenze significative tra i due sessi. Nelle donne in età postmenopausale il fenomeno è ancora più evidente, con maggiore prevalenza di sindrome metabolica, adiposità viscerale e diabete mellito conclamato rispetto alle donne in età premenopausale e agli uomini. Come conseguenza di questi dati, nella donna acromegalica, soprattutto in età postmenopausale, dovrebbe essere prestata maggiore attenzione alla diagnosi e alla terapia della sindrome metabolica e delle sue componenti, al fine di ridurre il rischio cardiovascolare.

Le differenze di genere sono evidenti anche nel diabete, una malattia con impatto socio-economico importante per la sua diffusione e per l'aumento della morbilità e della mortalità a esso associate. In Italia, in base ai dati Istat 2010, la prevalenza del diabete è pari al 4,9%. La prevalenza sale a circa il 13% nella fascia d'età tra i 65 e i 74 anni, mentre oltre i 75 anni la prevalenza è del 19,8%. La prevalenza del diabete è inoltre in aumento: dal 2000 al 2012 la percentuale di malati è passata dal 3,7% al 5,5%. Nella fascia d'età 45-74 anni la prevalenza è maggiore tra gli uomini, mentre nella fascia d'età oltre i 75 anni è molto più alta tra le donne. Nel 4% di tutte le gravidanze è presente diabete gestazionale, che per definizione è una malattia di genere, che aumenta la morbilità materna e fetale e il rischio futuro di sviluppare diabete. Dati italiani derivati dagli annali AMD (Associazione Medici Diabetologi) indicano che, su 415.294 soggetti con diabete

mellito di tipo 2 visitati nell'anno 2009 in 236 Servizi di Diabetologia, 188.125 erano di sesso femminile (45,3%), mentre 227.169 erano di sesso maschile (54,7%), con maggiore prevalenza del sesso maschile nelle classi d'età < 55 anni, 55-65 anni, 65-75 anni e del sesso femminile (30,5% *vs* 20,8%) nella classe d'età > 75 anni. Le donne avevano inoltre una durata della malattia lievemente più lunga e un indice di massa corporea (*body mass index*, BMI) più alto. Ciò che colpisce dai dati ricavati dagli annali AMD è che nelle donne la quota di soggetti scompensati era maggiore, qualunque fosse il parametro considerato: la probabilità di avere $HbA_{1c} > 9\%$ era nelle donne del 14% più alta che negli uomini, indipendentemente dalla terapia con insulina, la probabilità di avere colesterolo LDL (*low density lipoprotein*) ≥ 130 mg/dl era nelle donne del 42% più alta che negli uomini, indipendentemente dalla terapia con ipolipidizzanti, la probabilità di avere BMI ≥ 30 kg/m² era nelle donne del 50% più alta che negli uomini. In alcuni casi queste differenze erano attribuite alla diversità fisiopatologica tra i sessi, in altri alla diversa propensione dei medici o dei pazienti a determinati comportamenti, soprattutto terapeutici (impiego di approcci meno aggressivi, ridotta aderenza al trattamento), in altri casi ancora ad ambedue i fattori. Il quadro metabolico negativo può in parte spiegare l'aumento del rischio cardiovascolare nelle donne diabetiche e la mancata protezione degli estrogeni dal rischio di infarto nella donna in età fertile: le donne con diabete, indipendentemente dallo stato menopausale, hanno un rischio di cardiopatia ischemica aumentato di 4-6 volte, il 50% in più rispetto agli uomini. Inoltre, le donne con diabete hanno una prognosi peggiore dopo infarto del miocardio e una mortalità totale per malattie cardiovascolari più alta degli uomini. Uno studio canadese ha dimostrato che la tera-

pia con statine dopo infarto riduce la mortalità totale e la mortalità cardiovascolare e tale effetto aumenta nel tempo in entrambi i sessi. Tuttavia, l'entità di riduzione del rischio è inferiore nelle donne rispetto agli uomini. Questo studio conferma l'esistenza di differenze di genere nella risposta ai farmaci, legata alla diversa farmacocinetica e farmacodinamica.

In pazienti con diabete, secondo uno studio tedesco, non soltanto il genere del paziente ma anche quello del medico influenza la qualità della cura. Berthold et al., in un ampio studio su 51.053 pazienti, hanno riscontrato che pazienti seguiti da medici di sesso femminile raggiungevano più frequentemente di pazienti seguiti da medici di sesso maschile valori target di HbA_{1c} , colesterolo LDL e pressione arteriosa. La migliore qualità delle cure fornite da medici di sesso femminile potrebbe essere spiegata dalla maggiore empatia che le donne riuscirebbero a stabilire con i pazienti. Il medico di sesso femminile riuscirebbe, secondo tale interpretazione, a motivare maggiormente i pazienti e a coinvolgerli nel processo di cura più dei colleghi di sesso maschile, il che è di importanza fondamentale in una patologia dal trattamento complesso, che richiede anche profonde modifiche nello stile di vita.

Fino a qualche anno fa, la medicina ha manifestato una "cecità" (*blindness*) rispetto al genere, poiché la ricerca è stata fatta per lo più su soggetti di sesso maschile e i risultati sono stati poi estesi alle donne, assumendo che l'innegabile diversità biologica non avesse ripercussioni significative sulle malattie. Ciò ha determinato lo sviluppo di una medicina androcentrica o *male-biased*, con poche eccezioni. Una di queste eccezioni è costituita dall'osteoporosi, un disordine scheletrico caratterizzato da una riduzione della resistenza ossea che predispone a un aumento del rischio di fratture. L'osteoporosi è ancora oggi una patologia

percepita come caratteristica del sesso femminile, in cui è legata alla carenza di estrogeni che si verifica in età postmenopausale, nonostante gli studi epidemiologici dimostrino come essa sia frequente anche nel sesso maschile. La stessa definizione di osteoporosi della *World Health Organization* (WHO) si basa, sia nelle donne sia negli uomini, sul confronto tra la densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD) del soggetto in esame e la BMD di una popolazione femminile di riferimento di 20-29 anni, la NANHES III, ed è stata elaborata e validata per le donne in postmenopausa. La WHO definisce l'osteoporosi utilizzando il parametro *T-score*, che rappresenta la densità ossea del paziente espressa come numero di deviazioni standard (DS) al di sopra o al di sotto rispetto alla densità minerale ossea media di un soggetto giovane adulto. Si parla di osteoporosi quando il *T-score* è $< -2,5$ DS e di osteopenia quando il *T-score* è tra -1 e $-2,5$ DS, mentre la normalità è definita per un *T-score* > 1 . L'osteoporosi si definisce grave quando sono presenti una o più fratture da fragilità.

Il principale studio epidemiologico italiano che ha fornito i dati sulla prevalenza dell'osteopenia e dell'osteoporosi è lo studio ESOPPO (*Epidemiologic Study On the Prevalence of Osteoporosis*), in cui è stato studiato un campione di italiani rappresentativo della popolazione generale. Il campione era costituito da 11.011 donne, di età compresa tra 40 e 80 anni, e 4981 uomini, di età compresa tra 60 e 80 anni, afferenti a 1532 medici di medicina generale. A questi ultimi è stato chiesto di contattare tutti i loro pazienti e di indirizzarli al centro più vicino per la valutazione dell'osteoporosi tra gli 83 centri partecipanti allo studio. In tali centri il rilievo dei fattori di rischio e delle fratture è stato affidato a questionari, mentre per la valutazione della BMD è stata utilizzata l'ultrasonografia del calcagno. Lo studio è stato condotto da marzo a

giugno del 2000 e i dati sono risultati disponibili per 10.428 donne e 4741 uomini.

Nelle donne la prevalenza di osteoporosi (età 40-79 anni) è stata circa del 18,5%, mentre la prevalenza di osteopenia è risultata del 44,7%; negli uomini (età 60-79 anni) la prevalenza è stata rispettivamente del 10% e 36%. In entrambi i generi la prevalenza di osteoporosi è aumentata con l'età. I dati sulle fratture insorgenti dopo i 50 anni sono risultati disponibili per 7055 donne e 4376 uomini: sono state riscontrate 1238 (17,6%) fratture nella donne e 764 (17,5%) negli uomini; sia negli uomini sia nelle donne le sedi di frattura più frequenti sono risultate l'avambraccio, le vertebre, il bacino, l'anca. In entrambi i generi la prevalenza di fratture è aumentata con l'età.

Dallo studio ESOPPO emerge chiaramente che l'osteoporosi è una condizione sicuramente più frequente nel sesso femminile, ma molto diffusa anche nell'uomo. Estendendo i dati ottenuti all'intera popolazione italiana, si stima che 4 milioni di donne, ma anche 800.000 uomini, soffrano di questa patologia e siano pertanto più esposti al rischio di fratture. Si calcola che 1 uomo su 8 con più di 50 anni avrà una frattura da fragilità nel corso della vita. Inoltre, per motivi ancora non noti, gli uomini che hanno subito una frattura di femore hanno una mortalità 2-3 volte più alta rispetto alle donne.

Anche la fisiopatologia dell'osteoporosi presenta differenze nel sesso maschile e nel sesso femminile. L'osteoporosi si distingue in primaria, postmenopausale e senile, e secondaria, dovuta a malattie non ossee e farmaci. Mentre nella donna una delle principali cause di osteoporosi è la deficienza estrogenica postmenopausale e il 20-40% dei casi di osteoporosi è secondario, nell'uomo le osteoporosi secondarie raggiungono il 65%.

Nell'ambito dell'osteoporosi, a differenza di quanto avviene nella maggior parte dei casi, per-

sino gli studi che hanno valutato l'efficacia delle terapie sono stati effettuati sulle donne e i risultati sono stati ritenuti validi anche per l'uomo. In particolare, spesso sono state studiate nell'uomo le variazioni della BMD determinate dai farmaci, ma non la riduzione del rischio di fratture, assumendo che, a parità di miglioramento della BMD nell'uomo e nella donna, ci sia parallelamente una riduzione del rischio di fratture.

In numerose altre patologie endocrine sono rilevabili differenze di genere, molte delle quali ancora non sono state sufficientemente indagate. Le patologie trattate sono comunque esplicative del fatto che, anche in ambito endocrinologico, non si può prescindere dalle differenze di genere. È auspicabile che la sensibilizzazione alla medicina di genere sia innanzitutto capillare nella classe medica e si estenda alle nuove generazioni di medici e operatori sanitari a partire dalla formazione universitaria. Lo scopo finale è conoscere le differenze tra uomo e donna, rispettarle e valorizzarle nella sperimentazione dei farmaci come nell'accesso alle terapie, senza generare disuguaglianze.

Bibliografia

- Berthold HK, Gouni-Berthold I, Bestehorn KP, et al. Physician gender is associated with the quality of type 2 diabetes care. *J Intern Med* 2008; 264: 340-50
- Ciresi A, Amato MC, Pivonello R, et al. The metabolic profile in active acromegaly is gender-specific. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E51-9
- D'Amelio P, Isaia GC. Male osteoporosis in the elderly. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 907689
- Davies L, Morris LG, Haymart M, et al.; AACE Endocrine Surgery Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review: the increasing incidence of thyroid cancer. *Endocr Pract* 2015; 21: 686-96
- Karp I, Chen S, Pilote L. Sex differences in the effectiveness of statins after myocardial infarction. *CMAJ* 2007; 176: 333-8
- Leung KC, Johannsson G, Leong GM, HO KK. Estrogen regulation of growth hormone action. *Endocr Rev* 2004; 25: 693-721
- Maggi S, Noale M, Giannini S, et al. Quantitative heel ultrasound in a population-based study in Italy and its relationship with fracture history: the ESOPPO study. *Osteoporos Int* 2006; 17: 237-44
- Rossi MC, Cristofaro MR, Gentile S, et al.; AMD Annals Study group. Sex disparities in the quality of diabetes care: biological and cultural factors may play a different role for different outcomes: a cross-sectional observational study from the AMD Annals initiative. *Diabetes Care* 2013; 36: 3162-8
- Zhu J, Zhu X, Tu C, et al. Parity and thyroid cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Med* 2016; 5: 739-52

11. Risposta immunitaria e malattie autoimmuni

L'insieme dei meccanismi di difesa che ci proteggono dall'esposizione a sostanze estranee quali virus, batteri, parassiti, allergeni e tossine, rappresenta la risposta immunitaria. Le cellule del sistema immunitario di una donna si comportano tuttavia in modo diverso da quelle di un uomo. Infatti, in generale, le donne sono in grado di attivare risposte immunitarie sia umorali (mediate da anticorpi) sia cellulari (mediate dai linfociti) più forti rispetto agli uomini. In particolare, nelle donne sono stati descritti una più efficace fagocitosi e presentazione antigenica, una più forte

produzione di citochine in risposta alle infezioni, un più alto numero assoluto di linfociti T e più alti livelli di anticorpi circolanti sia a livello basale sia dopo stimolazione (es. in seguito a vaccinazione). La maggiore attivazione della risposta immunitaria può però costituire un'arma a doppio taglio, perché rende le donne più resistenti alle infezioni ma più suscettibili a malattie mediate dal sistema immunitario quali le malattie autoimmuni. Diversi fattori correlati al genere (fattori socioambientali) e al sesso (fattori biologici) interagiscono nello sviluppo della risposta immunitaria (*Figura 11.1*).

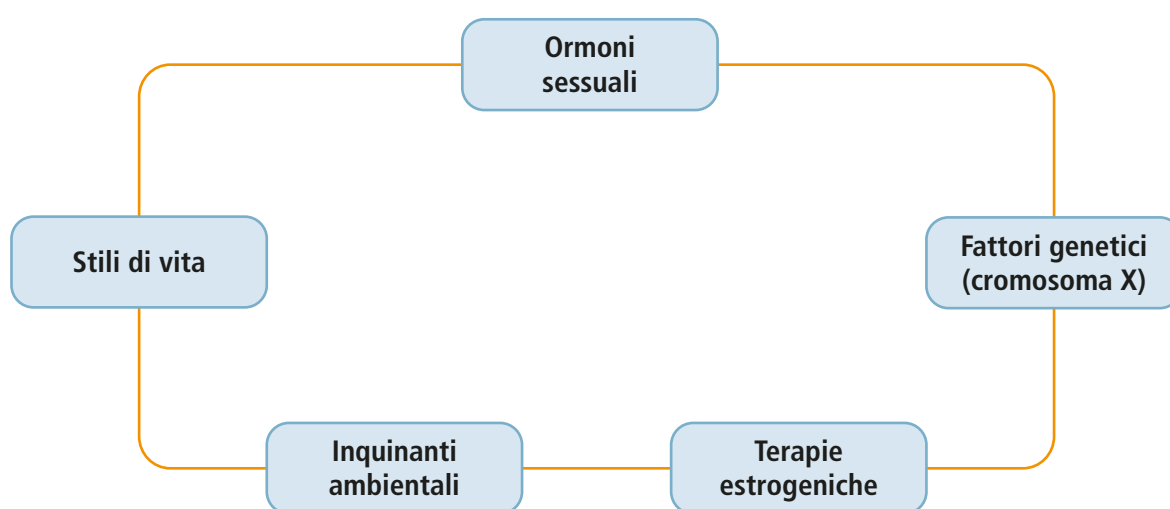


Figura 11.1 Fattori legati al genere e al sesso che interagiscono sulla risposta immunitaria.

Fattori correlati al sesso e risposta immunitaria

La ricerca sulle differenze di sesso nella risposta immunitaria si è focalizzata su due aspetti principali: l'aspetto endocrinologico, cioè l'effetto degli ormoni sessuali (*Figura 11.2*), e l'aspetto genetico, cioè l'effetto dei cromosomi sessuali, in particolare del cromosoma X. Gli ormoni sessuali modulano la risposta immunitaria innata e acquisita attraverso l'interazione con specifici recettori, sia intracellulari sia di membrana, espressi dalle cellule del sistema immunitario interferendo con la trascrizione di specifici geni che regolano la risposta immunitaria. In generale, gli estrogeni attivano la risposta umorale e la produzione di anticorpi a concentrazioni sia basse (es. quelle osservate durante la fase luteinizzante del ciclo mestruale) sia alte (es. quelle osservate in gravidanza, ma anche durante il picco peri-ovulatorio del ciclo mestruale). Gli estrogeni a basse concentrazioni sono in grado di indurre una risposta immunitaria cellulare e pro-infiammatoria, mentre quando sono presenti a elevate concentrazioni attivano una risposta antinfiammatoria e immunosoppressiva. Il progesterone e gli androgeni,

in generale, hanno effetti immunosoppressivi e antinfiammatori.

In questo contesto, è interessante sottolineare che durante la gravidanza la risposta immunitaria si modifica a causa degli elevati livelli di estrogeni e progesterone che favoriscono un ambiente antinfiammatorio e immunosoppressivo necessario per l'impianto dell'embrione e per il successo della gravidanza. Inoltre, è stato recentemente evidenziato un ruolo del microbiota intestinale, cioè dell'insieme di microrganismi simbiotici che si trovano nel tubo digerente, nel dimorfismo legato al sesso della risposta immunitaria. Da una parte è stato dimostrato che gli ormoni sessuali sono in grado di modificare la composizione del microbiota intestinale e dall'altra il microbiota intestinale stesso influenza i livelli ormonali dell'ospite mediante la produzione di enzimi coinvolti nella sintesi degli ormoni sessuali (es. l'enzima che media la conversione dei glucocorticoidi in androgeni).

Per quanto riguarda i cromosomi sessuali, il cromosoma X contiene molti geni coinvolti nella risposta immunitaria. Le donne possiedono due copie del cromosoma X in ciascuna cellula a differenza dei maschi, che possiedono un X e un Y.

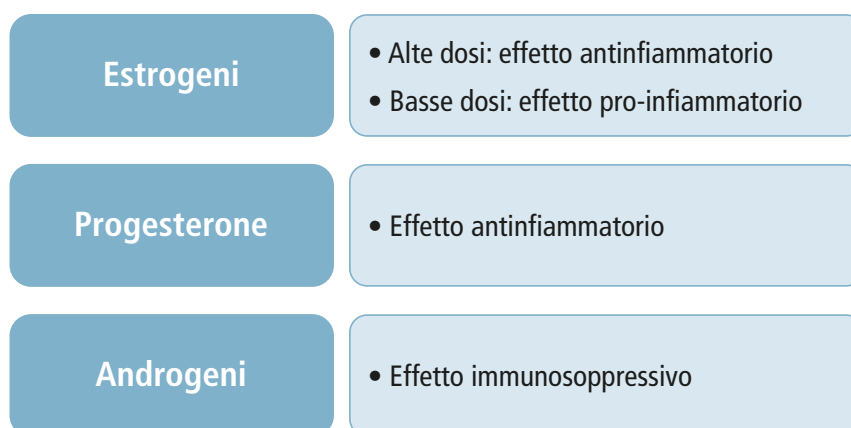


Figura 11.2 Fattori legati al genere e al sesso che interagiscono sulla risposta immunitaria.

La trascrizione dei geni presenti in entrambi i cromosomi X porterebbe a un pericoloso aumento dell'espressione dei loro prodotti, che viene però evitata mediante l'inattivazione casuale di uno dei due. Tuttavia, talvolta circa il 15% del cromosoma X sfugge a questa inattivazione causando un'eccessiva attivazione del sistema immunitario che favorisce lo sviluppo di malattie autoimmuni. È interessante notare che la presenza di due o più cromosomi X nell'uomo (sindrome di Klinefelter) si associa a un rischio maggiore di sviluppare malattie autoimmuni tipicamente femminili, quali il lupus eritematoso sistemico (LES), rispetto alla popolazione maschile generale, mentre l'assenza totale o parziale del cromosoma X nelle donne (sindrome di Turner) si associa a un rischio inferiore di sviluppare il LES rispetto alla popolazione femminile generale.

Fattori correlati al genere e risposta immunitaria

Per quanto riguarda i fattori correlati al genere che hanno un'influenza sulla risposta immunitaria, hanno un ruolo primario i fattori occupazionali che comportano l'esposizione di molecole di diversa natura, sia chimiche che biologiche. Per esempio, sono stati descritti effetti immunomodulatori di alcuni pesticidi utilizzati in agricoltura come il metossicloro che ha un'attività simil-estrogenica e la cui esposizione è più frequente nei lavoratori di sesso maschile. Al contrario, tradizionalmente le donne trascorrono più tempo a casa e sono quindi più esposte ad antigeni presenti nell'ambiente domestico (muffe, acari, detersivi ecc.) in grado di interferire sulla risposta immunitaria. Le donne sono inoltre esposte agli effetti immunomodulanti degli ormoni esogeni contenuti nelle pillole anticoncezionali e nella terapia sostitutiva.

Le malattie autoimmuni

Le malattie autoimmuni sono costituite da più di 80 diverse patologie croniche che colpiscono quasi il 5% della popolazione nei Paesi occidentali. Queste malattie sono caratterizzate da un'alterata risposta immunitaria nei confronti di componenti proprie dell'organismo che comporta danno e disfunzione di organi e apparati specifici. Le cause che portano all'instaurarsi delle malattie autoimmuni sono ancora sconosciute, ma evidenze scientifiche suggeriscono che interazioni tra fattori genetici, fattori ambientali e stili di vita contribuiscano allo sviluppo della malattia. Le malattie autoimmuni hanno in genere una maggiore prevalenza nelle donne rispetto agli uomini e sono considerate tra le principali cause di disabilità per il sesso femminile. In particolare, a tale riguardo, una forte disparità di genere si osserva in alcune malattie come la sindrome di Sjögren, il LES, le malattie autoimmuni della tiroide e la sclerodermia, che presentano una frequenza 7-10 volte più elevata nelle donne rispetto agli uomini. Meno significativa, anche se sempre a svantaggio delle donne, è la prevalenza di malattie quali l'artrite reumatoide, la sclerosi multipla e la miastenia grave, che sono 2-3 volte più frequenti nelle donne rispetto agli uomini. Altre malattie sempre di eziologia autoimmune, quali malattie infiammatorie intestinali e diabete di tipo 1, non presentano importanti differenze legate al sesso per quanto riguarda la loro prevalenza. Tuttavia, le differenze tra uomini e donne per quanto riguarda le malattie autoimmuni non sono solo rappresentate dalla diversa prevalenza, ma significative differenze sono state descritte anche per quanto riguarda la gravità dei sintomi, il decorso della malattia, la risposta alla terapia e la sopravvivenza. Per esempio, studi epidemiologici evidenziano che:

- nel LES alcune manifestazioni come quelle renali risultano essere più severe negli uomini che nelle donne;
- nell'artrite reumatoide gli uomini rispondono in maniera più efficace al trattamento farmacologico;
- nelle malattie cronico-intestinali gli uomini hanno un maggiore rischio di sviluppare il carcinoma del colon-retto e una conseguente più alta mortalità per questa malattia, mentre le donne presentano una più elevata mortalità per complicanze polmonari.

Conclusioni

In conclusione, fattori legati al sesso e al genere interagiscono a più livelli per determinare l'entità e l'efficacia della risposta immunitaria e lo sviluppo di malattie autoimmuni e quando possibile dovrebbero essere considerati in concerto. Ulteriori indagini sull'influenza del sesso e del genere e sulle loro interazioni nello sviluppo e nella progressione delle malattie autoimmuni potrebbero ampliare in modo sostanziale le nostre conoscenze, permettendo di individuare sia strategie preventive sia nuovi approcci terapeutici personalizzati nell'uomo e nella donna per il trattamento di queste patologie immuno-mediate.

Bibliografia

- Brandt JE, Priori R, Valesini G, Fairweather D. Sex differences in Sjögren's syndrome: a comprehensive review of immune mechanisms. *Biol Sex Differ* 2015; 3: 6-19
- Colasanti T, Maselli A, Conti F, et al. Autoantibodies to estrogen receptor α interfere with T lymphocyte homeostasis and are associated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 778-87
- Markle JG, Fish EN. Sex matters in immunity. *Trends Immunol* 2014; 35: 97-104
- Maselli A, Pierdominici M, Vitale C, Ortona E. Membrane lipid rafts and estrogenic signaling: a functional role in the modulation of cell homeostasis. *Apoptosis* 2015; 20: 671-8
- Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol* 2014; 35: 347-69
- Oertelt-Prigione S. The influence of sex and gender on the immune response. *Autoimmun Rev* 2012; 11: A479-85
- Ortona E, Margutti P, Matarrese P, et al. Redox state, cell death and autoimmune diseases: a gender perspective. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 579-84
- Pierdominici M, Maselli A, Colasanti T, et al. Estrogen receptor profiles in human peripheral blood lymphocytes. *Immunol Lett* 2010; 132: 79-85
- Quintero OL, Amador-Patarroyo MJ, Montoya-Ortiz G, et al. Autoimmune disease and gender: Plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity. *J Autoimmun* 2012; 38: J109-19
- Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Defining and analyzing geoepidemiology and human autoimmunity. *J Autoimmun* 2010; 34: J168-77
- Zandman-Goddard G, Peeva E, Shoenfeld Y. Gender and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 366-72

12. Differenze di genere in oncologia

Il tumore è una patologia che ha accompagnato l'uomo per tutta la sua storia. Attualmente, rappresenta la principale causa di morte nel mondo sviluppato e la seconda causa di morte nei Paesi in via di sviluppo. Infatti, come riportato dal *Global Health*, Osservatorio dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il 13% di tutte le morti annuali è imputabile a un tumore.

La trasformazione cellulare che conduce al tumore è determinata da alterazioni del patrimonio genetico, ma il tumore viene considerato principalmente una malattia ambientale, con il 90-95% dei casi attribuibili a fattori ambientali e il 5-10% alla genetica ereditaria. Per fattore ambientale si intende qualsiasi fattore eziologico che non venga ereditato geneticamente, non solo l'inquinamento. Alcuni comuni fattori ambientali che costituiscono fattori di rischio per lo sviluppo del cancro includono il fumo (25-30%), l'alimentazione e l'obesità (30-35%), le infezioni (15-20%), l'alcol, le radiazioni ionizzanti, lo stress, la mancanza di attività fisica e gli inquinanti ambientali.

Incidenza e prognosi

Differenze di genere sono, ovviamente, alla base di alcuni tipi di tumore esclusivi (prostatico e ovarico) o quasi (mammario) di un solo genere.

Recentemente, però, studi epidemiologici hanno evidenziato significative differenze di genere anche nell'incidenza, nell'aggressività, nella progressione, nella prognosi e nella risposta alla terapia in molte tipologie di tumori comuni ai due sessi. Nella *Tabella 12.1* sono riportati i dati relativi ai nuovi casi di tumore stimati per il 2014 nella popolazione italiana residente ed espressi come percentuale in funzione del genere.

I termini sesso e genere sono ben distinti. Sesso fa riferimento alle caratteristiche biologiche che contraddistinguono maschi e femmine (es. la morfologia, interna ed esterna, il corredo cromosomico, le caratteristiche ormonali). Genere, invece, si riferisce a comportamenti, ruoli, aspettative e attività svolte dall'individuo nella società. In altre parole, il genere fa riferimento a una sfera socioculturale dell'individuo. L'attuale distinzione tra sesso e genere è stata criticata come fuorviante, soprattutto nel campo della medicina. Pertanto, abbiamo deciso di utilizzare di seguito i due termini indistintamente.

Recenti studi hanno dimostrato un vantaggio del genere femminile in diversi tipi di cancro. Lo studio EURO CARE-4 ha registrato, in Europa, un significativo vantaggio delle donne per 16 dei 26 tipi di cancro analizzati. Esempi rappresentativi in tal senso sono il cancro del colon-retto,

Tabella 12.1 Nuovi casi di tumore stimati per il 2014 nella popolazione italiana residente espressi come percentuale in funzione del genere (elaborati da dati Istat – www.demo.istat.it)

	Maschi	Femmine
Vie aereodigestive superiori	77,4	22,6
Esofago	70	30
Colon-retto	56	44
Fegato	69	31
Colecisti e vie biliari	45,6	54,4
Pancreas	47,2	52,8
Polmone	72,1	27,9
Osso	57,1	42,9
Cute (melanomi)	51,8	48,2
Cute (non melanomi)	58,4	41,6
Mesotelioma	72,2	27,8
Sarcoma di Kaposi	66,7	33,3
Tessuti molli	52,6	47,4
Rene, vie urinarie, pelvi e uretere	65,9	34,1
Parenchima	65,4	34,6
Vescica	81	19
Sistema nervoso centrale	55,2	44,8
Tiroide	25,2	74,8
Linfoma di Hodgkin	56,5	43,5
Linfoma non-Hodgkin	53,9	46,1
Mieloma	51,9	48,1
Leucemie	55,7	44,3

dell'urotelio, del rene e il melanoma. Al contrario, il sesso femminile sembra rappresentare un fattore prognostico negativo nella sopravvivenza al cancro della vescica.

Nel cancro coloretale, terzo tumore più comune nel mondo, si è osservata un'incidenza più alta negli uomini rispetto alle donne. Di questa differenza potrebbero essere responsabili, almeno in parte, fattori ormonali. Infatti, gli estrogeni

costituiscono un fattore protettivo contro lo sviluppo del cancro coloretale, come dimostrerebbe l'aumento del rischio riscontrato nelle donne in postmenopausa. In accordo con questo, altri studi riferiscono che donne in postmenopausa sottoposte a terapia ormonale sostitutiva mostravano una riduzione del 40% del rischio di cancro del colon-retto. Le donne, però, appaiono più inclini degli uomini a sviluppare un tumore nel lato destro del colon, una forma più aggressiva di questa neoplasia. Infatti, a seconda del sito di sviluppo, il tumore è associato a caratteristiche molecolari e patologiche differenti che lo rendono più o meno aggressivo. In questo tipo di tumore, oltre a differenze sessuali nell'anatomia e fisiologia del colon, potrebbero avere un peso notevole differenze socioculturali, legate cioè al genere più che al sesso, come i fattori dietetici.

Studi eseguiti sia in Europa sia negli Stati Uniti hanno dimostrato che il caso più eclatante di differenza di genere in oncologia è rappresentato dal melanoma. I primi dati risalgono al 1960, quando Clark osservò come il melanoma cutaneo fosse più aggressivo negli uomini. Il recente studio EURO CARE-4 riporta che le donne presentano un rischio relativo stimato complessivo di morire di melanoma del 2% in meno rispetto agli uomini e la sopravvivenza al melanoma è superiore del 50% nelle donne rispetto agli uomini. Tuttavia, il/i fattore/i responsabile/i di questa protezione rimane/rimangono ancora sconosciuto/i. Al contrario di quanto osservato per il carcinoma coloretale, l'incidenza e la progressione del melanoma non sembrano influenzate dagli estrogeni, come suggerito dal persistere del vantaggio di sopravvivenza femminile in età postmenopausale. I melanomi hanno una minore propensione a metastatizzare nelle donne, le quali presentano un rischio significativamente più basso di sviluppare sia metastasi linfonodali sia a distanza in confron-

to agli uomini. Il processo di metastatizzazione è profondamente legato alle modalità di interazione tumore-ospite orchestrate, in larga misura, dal sistema immunitario. Il melanoma è un tumore altamente immunogenico e oggi sappiamo che il genere influenza notevolmente il funzionamento del sistema immunitario.

Un altro esempio in cui appare particolarmente evidente la differenza di genere è rappresentato dal tumore del polmone. Dati epidemiologici evidenziano una crescita esponenziale di questo tumore nelle donne, in particolare della sua incidenza e mortalità, anche a causa dell'aumento del consumo di tabacco nella popolazione femminile. È stato comunque osservato che, a parità di fattori di rischio, le donne sviluppano più frequentemente degli uomini il tumore polmonare, in particolare l'adenocarcinoma, indipendentemente dall'abitudine al fumo. Inoltre, le donne si ammalano in età più giovanile e sono, più frequentemente degli uomini, portatrici di varianti genetiche che condizionano, in senso peggiorativo, il rischio di sviluppare il carcinoma del polmone. Anche in questo caso gli ormoni steroidei, in particolare gli estrogeni, potrebbero contribuire alla genesi del tumore polmonare attraverso la proliferazione cellulare indotta dall'interazione degli estrogeni con i loro recettori (ER) e il *cross-talk* tra i recettori per gli estrogeni e i recettori di alcuni fattori di crescita cellulare. Inoltre, studi *in vitro* hanno evidenziato che estrogeni e progesterone agiscono in sinergia promuovendo la secrezione del fattore di crescita vascolare (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) che aumenta l'angiogenesi associata al tumore. Comprendere l'impatto dei fattori ormonali sullo sviluppo e la progressione dei tumori potrebbe avere importanti risvolti terapeutici, così come già accaduto per i tumori della prostata e della mammella.

Nella *Tabella 12.2* è riportata la percentuale dei

Tabella 12.2 Mortalità e genere. Percentuale dei decessi per tipo di tumore e per genere osservati in Italia nel 2011 (elaborati da dati Istat – www.demo.istat.it)

	Maschi	Femmine
Labbra, cavità orale e faringe	68,8	31,2
Esofago	75,6	24,4
Stomaco	57,8	42,2
Colon-retto e ano	53,7	46,3
Fegato e dotti biliari intraepatici	64,9	35,1
Pancreas	48,7	51,3
Laringe	88,7	11,3
Trachea, bronchi, polmoni	74,6	25,4
Melanomi	58,3	41,7
Reni	65,1	34,9
Vescica	68,2	31,8
Sistema nervoso centrale	54,8	45,2
Tiroide	40,1	59,9
Linfomi	52,5	47,5
Leucemie	54,7	45,3
Totale tumori	56,4	43,6

decessi per tipo di tumore e per genere osservati in Italia nel 2011.

Risposta alla terapia ed effetti collaterali

Relativamente poco si conosce circa le differenze di genere nella terapia antitumorale e il loro impatto nella gestione clinica della malattia. La bassa rappresentazione delle donne negli studi clinici rappresenta certamente un fattore cruciale che ha limitato, fino a oggi, la raccolta dei dati.

Inoltre, a causa della natura retrospettiva di questi studi, ci sono numerosi fattori confondenti (età, stadio di malattia, co-morbilità ecc.) che possono influenzare i risultati, tanto che i dati che emergono

no dalla letteratura sulle differenze di genere sono parziali, frammentari e talvolta contraddittori.

In generale, è stato osservato che alcuni chemioterapici hanno un tasso di risposta migliore nelle donne che negli uomini, senza un aumento significativo della tossicità (es. cisplatino e irinotecan), mentre in altri casi una maggiore tossicità nelle donne non si associa a un aumento della risposta (es. 5-fluorouracile).

Nonostante l'introduzione di farmaci innovativi e agenti biologici nella terapia del cancro, le antracicline rimangono tra i più potenti farmaci antitumorali impiegati in numerosi protocolli chemioterapici, sia nei tumori ematologici, sia in quelli solidi. Tuttavia, il loro impiego si associa a un rischio di grave cardiotossicità. Infatti, un recente studio riporta che l'uso clinico delle antracicline può portare a una cardiomiopatia progressiva che può evolvere in insufficienza cardiaca. Per quanto riguarda la differenza di genere, è stato osservato che le femmine sviluppano meno frequentemente dei maschi cardiomiopatia e nefropatia in seguito a trattamento con antracicline e che i livelli degli ormoni riproduttivi nelle donne sono inversamente correlati con la salute cardiaca. Questo è in accordo con il fatto che il miocardio è funzionalmente sensibile agli ormoni riproduttivi circolanti e che il tessuto cardiaco esprime sia i recettori per gli androgeni che per gli estrogeni. È stata osservata una disparità di genere anche nell'attività antitumorale esercitata dalle antracicline. In particolare, studi condotti su modelli murini hanno evidenziato una riduzione del tumore significativamente maggiore negli animali maschi trattati con antracicline rispetto alle femmine.

Tra i più recenti farmaci biologici, un anticorpo monoclonale con attività anti-angiogenetica contro il VEGF è stato approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per l'uso in combina-

zione con paclitaxel e carboplatino per i pazienti con stadio avanzato di tumore del polmone non squamoso (*non-small cell lung*, NSLC). I soggetti trattati con l'anti-VEGF sperimentano, quali effetti collaterali principali della terapia, ipertensione ed emottisi. Confrontando maschi e femmine si è però osservato che le donne trattate con anticorpo anti-VEGF avevano avuto un più alto tasso di ipertensione di grado ≥ 3 rispetto ai maschi, mentre l'emottisi e altri eventi di sanguinamento e proteinuria si sono verificati in modo simile nei due sessi. È importante sottolineare che, mentre la sopravvivenza libera da progressione e il tasso di risposta sono stati migliorati dall'aggiunta di questo anticorpo ai protocolli chemioterapici sia nei maschi che nelle femmine, l'anti-VEGF è stato in grado di aumentare significativamente la sopravvivenza globale solo nelle femmine. Questo è in accordo con l'osservazione che gli anticorpi hanno spesso un'emivita più lunga nelle donne, nelle quali si osserva una migliore risposta alla terapia. Al contrario, altri studi condotti sul tumore del colon in stadio avanzato hanno dimostrato un beneficio sia nei maschi sia nelle femmine trattati con anti-VEGF.

Una migliore risposta alla chemioterapia è stata anche riportata nelle donne con melanoma trattate con dacarbazina o con un'associazione di dacarbazina e tamoxifene.

Anche nei bambini e negli adolescenti sono state riportate differenze di genere sia nell'efficacia antitumorale sia nella tossicità di alcuni farmaci. In uno studio su 352 bambini trattati con gli agenti alchilanti ciclofosfamide e ifosfamide per linfoma anaplastico a grandi cellule, si sono osservati nelle femmine tassi più elevati di tossicità ematologica di grado 4 e di stomatite di grado 3-4. Queste differenze potrebbero essere attribuite a differenze di genere nel metabolismo di ifosfamide e ciclofosfamide. Infatti, ifosfamide e ciclofosfamide

sono pro-farmaci inattivi che vengono idrossilati a composti attivi a opera di CYP3A4 e CYP2B6, due isoforme del citocromo P450 che presentano una diversa attività nel maschio e nella femmina. Il sesso femminile sembra anche rappresentare un fattore di rischio per le sequele cognitive nei bambini dopo trattamento del cancro del sistema nervoso centrale. Il tasso di declino del quoziente intellettivo durante la terapia antitumorale è associato a diversi fattori di rischio, tra cui la giovane età al momento del trattamento, la durata del trattamento, variabili cliniche come l'idrocefalo, l'uso di radioterapia e il volume del cervello che ha ricevuto trattamento. In ogni caso, alcuni studi hanno riportato che, a parità di fattori di rischio, le femmine presentano una vulnerabilità significativamente più alta di declino del quoziente intellettivo rispetto ai maschi.

Gli effetti collaterali dei farmaci antineoplastici sono fortemente dipendenti dalle peculiarità che i vari tessuti e organi presentano nei due sessi. Per esempio, le donne hanno una maggiore incidenza di mucosite orale, ma tassi più bassi di tossicità intestinale rispetto agli uomini. Le donne sono anche maggiormente soggette a nausea e vomito a causa della minore attività dei farmaci antiemetici.

Mentre i meccanismi molecolari alla base di queste differenze non sono ancora noti, o solo in parte, l'aumento della tossicità spesso correla con una differente farmacocinetica. Le differenze di genere nella farmacocinetica e farmacodinamica svolgono un ruolo chiave sia nell'efficacia sia nel profilo di sicurezza dei farmaci. Il fegato, principale organo deputato al metabolismo dei farmaci, presenta differenze fisiologiche tra maschio e femmina. In particolare, sono state descritte differenze nel trasporto epatico, nelle attività enzimatiche di disintossicazione dei farmaci e nel metabolismo lipidico. Per esempio, molti enzimi

detossificanti appartenenti alla superfamiglia del citocromo P450 (CYP) sono espressi nel fegato in un modo sesso-dipendente e due di questi, CYP3A4 e CYP2B6, responsabili del metabolismo di oltre il 50% dei farmaci terapeutici, presentano una maggiore attività nelle donne che negli uomini. Per queste ragioni le donne sono particolarmente sensibili al danno epatico indotto dai farmaci e appaiono generalmente più suscettibili alle reazioni avverse in seguito a trattamento con antineoplastici.

Ancora una volta i livelli ormonali giocano un ruolo chiave nelle differenze di genere osservate nel metabolismo e nell'eliminazione dei farmaci. A complicare ulteriormente la questione anche il fatto che il metabolismo dei farmaci nelle donne è influenzato da fattori sesso-specifici come la menopausa, la gravidanza e le mestruazioni.

Anche se ci sono considerazioni etiche specifiche per quanto riguarda l'inclusione delle donne nelle sperimentazioni di farmaci e il loro inserimento nei *trials* clinici comporterebbe un aggravio economico, il rapporto tra tossicità dei farmaci antineoplastici e influenze ormonali meriterebbe di essere approfondito.

Conclusioni

Nel corso degli ultimi decenni, gli studi oncologici sono stati squilibrati in termini di genere. Dall'analisi dei dati di letteratura appare evidente che il genere influenza la fisiopatologia, i segni clinici, l'esito e la terapia dei tumori. Pertanto, la variabile sesso dovrebbe rappresentare un importante fattore di stratificazione ed essere inclusa in tutte le sperimentazioni sia cliniche sia pre-cliniche. Una migliore comprensione delle differenze biologiche tra maschi e femmine può orientare le strategie terapeutiche verso cure sempre più personalizzate (quella che l'oncologo Umberto

Veronesi definisce come medicina di precisione) e, conseguentemente, una più efficace gestione clinica della malattia neoplastica. Tuttavia, questa nuova dimensione dell'oncologia necessita di ulteriori investimenti nella ricerca, di una riforma dell'insegnamento medico e, soprattutto, della determinazione politica a cambiare l'approccio alla salute.

Bibliografia

- Donington JS, Colson YL. Sex and gender differences in non-small cell lung cancer. *Seminars Thoracic Surgery* 2011; 23: 137-45
- Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 391-400
- Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, Cuomo V. Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res* 2007; 55: 81-95
- Gonzalez Y, Pokrzywinski KL, Rosen ET, et al. Reproductive hormone levels and differential mitochondria-related oxidative gene expression as potential mechanisms for gender differences in cardiosensitivity to Doxorubicin in tumor-bearing spontaneously hypertensive rats. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 76: 447-59
- Gupta A, Driscoll MS. Do hormones influence melanoma? Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 287-92
- Hajdu SI. A note from history: landmarks in history of cancer, part 1. *Cancer* 2011; 117: 1097-102
- Maccalli C, Volontè A, Cimminiello C, Parmiani G. Immunology of cancer stem cells in solid tumours. A review. *Eur J Cancer* 2014; 50: 649-55
- Marquez-Garban DC, Mah V, Alavi M, et al. Progesterone and estrogen receptor expression and activity in human non-small cell lung cancer. *Steroids* 2011; 76: 910-20
- Micheli A, Ciampichini R, Oberaigner W, et al.; EUROCare Working Group. The advantage of women in cancer survival: an analysis of EUROCare-4 data. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1017-27
- Rampen FH. Malignant melanoma: sex differences in response to chemotherapy? *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982; 18: 107-10
- Reddick WE, Taghipour DJ, Glass JO, et al. Prognostic factors that increase the risk for reduced white matter volumes and deficits in attention and learning for survivors of childhood cancers. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 1074-9
- Ritenbaugh C, Stanford JL, Wu L, et al. Conjugated equine estrogens and colorectal cancer incidence and survival: the Women's Health Initiative randomized clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 2609-18
- Schmetzer O, Flörcken A. Sex differences in the drug therapy for oncologic diseases. *Handb Exp Pharmacol* 2012; 214: 41-2
- Shapiro BH, Agrawal AK, Pampori NA. Gender differences in drug metabolism regulated by growth hormone. *Int J Biochem Cell Biol* 1995; 27: 9-20
- Wang J, Yang DL, Chen ZZ, Gou BF. Associations of body mass index with cancer incidence among populations, genders, and menopausal status: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2016; 42: 1-8
- Wrobel G, Mauguén A, Rosolen A, et al.; European Inter-Group for Childhood, Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL). Safety assessment of intensive induction therapy in childhood anaplastic large cell lymphoma: report of the ALCL99 randomised trial. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 1071-7

13. Trapianti d'organo e differenze di genere: interazione tra fattori biologici e socioculturali

Il trapianto rappresenta oggi una terapia consolidata per la cura delle gravi insufficienze di organi quali rene, fegato, cuore, polmone e pancreas. L'organo malato del paziente, non più funzionante, viene sostituito con un organo sano proveniente da un donatore che, nel caso di trapianto di un rene o di una parte del fegato o del polmone, può anche essere vivente. Dal punto di vista delle differenze di genere, un dato appare ben evidente: le donne sono più spesso donatrici che riceventi, mentre i riceventi sono soprattutto maschi.

È dimostrato che il trapianto migliora in modo significativo la sopravvivenza e la qualità della vita del ricevente, tuttavia va perseguito continuamente un miglioramento delle strategie terapeutiche da adottare, compresi i trattamenti immunosoppressivi, nonché della comprensione dei meccanismi patogenetici che conducono al successo o meno del trapianto. Molte evidenze sperimentali suggeriscono che il risultato del trapianto dipenda da un insieme di fattori tra i quali non mancano i fattori correlati al sesso, cioè biologici, e fattori dipendenti dal genere, ossia aspetti riguardanti l'ambito socioculturale. L'analisi dei dati disponibili in letteratura su questo argomento evidenzia chiaramente come le differenze di sesso e genere interagiscano ed entrino in gioco nel trapianto d'organo.

Impatto del genere sul trapianto d'organo

Le donne sembrano avere più spirito di sacrificio e senso di responsabilità rispetto agli uomini e, di conseguenza, sono più predisposte a donare i propri organi; infatti, nella donazione da vivente, volontaria e gratuita, i due terzi di tutti gli organi sono stati donati da donne. Al contrario, le donne sembrano meno disposte ad accettare un trapianto. È infatti decisamente minore il numero dei riceventi di genere femminile. Diverse motivazioni possono causare queste evidenti disparità: esistono ancora differenze tra uomini e donne per ruolo sociale, situazione economica e livello culturale. Si deve però considerare anche il fatto che gli uomini presentano una maggiore incidenza di malattie per cui si rende necessario un trapianto e hanno una maggiore inclinazione all'ipertensione o alla cardiopatia ischemica, che non li rende adatti a essere donatori.

Per quanto riguarda il risultato del trapianto, i riceventi maschi sembrano avere una prognosi peggiore rispetto alle donne e questo potrebbe essere spiegato con l'osservazione che le donne presentano una migliore *compliance* terapeutica e una maggiore attenzione alle cure e allo stile di vita necessario per salvaguardare la funzionalità dell'organo trapiantato.

Impatto del sesso biologico sul trapianto di organi

Diversi studi clinici dimostrano che gli organi femminili rappresentano un fattore di rischio per l'esito del trapianto. I reni femminili hanno una peggiore sopravvivenza a 5 anni che potrebbe essere spiegata dal minor numero di nefroni presenti nei reni femminili rispetto a quelli maschili e diversi esperimenti su animali suggeriscono che i reni delle femmine esprimano più antigeni HLA, importanti per la compatibilità dell'organo, e siano maggiormente antigenici. Inoltre, i reni dei donatori maschi sembrano essere meno suscettibili agli effetti nefrotossici di alcuni immunosoppressori. D'altro canto, studi retrospettivi a lungo termine sul trapianto renale hanno anche rivelato che i riceventi maschi mostrano una peggiore sopravvivenza rispetto al genere femminile ed è stata ipotizzata un'azione protettiva svolta dagli ormoni femminili sugli organi che migliora la sopravvivenza del trapianto.

Le differenze di genere nei trapianti in Italia

Nel nostro Paese l'attività di donazione e trapianto è coordinata dal Centro Nazionale Trapianti (CNT) che, operando all'interno della Rete Nazionale dei Trapianti, garantisce la qualità e la tracciabilità dell'intero processo di donazione, prelievo e trapianto su tutto il territorio nazionale. A questo scopo il Sistema Informativo Trapianti (SIT) registra tutta l'attività effettuata e colleziona molteplici informazioni relative a donatori, pazienti, trapianti e follow-up. La *Tabella 13.1* riassume l'attività di trapianto per gli anni 2002-2015 suddivisa in base al genere dei donatori e dei riceventi. Confermando quanto riportato dai dati già descritti, è evidente la maggiore capacità di donare del genere femminile, per cui due terzi

dei donatori viventi sono donne (66%). Questa percentuale è ribaltata se si guardano i dati riferiti ai pazienti. Infatti, il 69% dei trapianti ha interessato riceventi di sesso maschile e, di conseguenza, meno di un terzo dei riceventi totali è rappresentato da donne e solo un quarto dei trapianti di fegato e di cuore. Ciò potrebbe rappresentare una criticità dovuta alle diverse caratteristiche morfofunzionali degli organi maschili e femminili da trapiantare.

Per meglio comprendere i motivi della disparità di genere nei pazienti trapiantati, è importante considerare le principali diagnosi riscontrate nei trapianti effettuati nel nostro Paese. Per il rene: glomerulonefrite cronica e malattia di Berger (rispettivamente 67% e 80% nel sesso maschile); per il fegato: cirrosi da epatite C, cirrosi alcolica e carcinoma epatocellulare (rispettivamente 77%, 86% e 85% nel sesso maschile); per il cuore: cardiomiopatia dilatativa idiopatica (78% nel sesso maschile). È importante notare come queste percentuali siano paragonabili alla differenza di genere nella distribuzione delle stesse patologie nella popolazione generale. Di conseguenza la differenza di genere nell'accesso al trapianto, cioè il fatto che i riceventi siano maggiormente maschi, riflette la differenza di genere nelle patologie correlate al trapianto, disparità che può essere ricondotta sia a fattori biologici sia ad aspetti socioculturali.

Il tema della "valutazione dell'*outcome*" in ambito sanitario è un tema centrale nelle politiche di gestione della Sanità Pubblica e il CNT pubblica annualmente, dal 2002, le valutazioni degli esiti dei trapianti sul portale del Ministero della salute. Le analisi effettuate a questo scopo prendono in considerazione molteplici variabili che riguardano, tra l'altro, la qualità dell'organo e la gravità dei pazienti, compresa la diagnosi al trapianto. Infatti, solo analisi multivariate possono permettere

Tabella 13.1 Attività di trapianto in Italia per gli anni 2002-2015

TRAPIANTI DA DONATORE VIVENTE

Donatori						
Riceventi	Femmine		Maschi		Totale	
Femmine	507	18%	498	17%	1005	35%
Maschi	1379	48%	467	16%	1846	65%
Totale	1886	66%	965	34%	2851	100%

TRAPIANTI DA DONATORE CADAVERE

Tutti i trapianti

Donatori						
Riceventi	Femmine		Maschi		Totale	
Femmine	6636	16%	6102	15%	12.738	31%
Maschi	11.477	28%	16.254	40%	27.731	69%
Totale	18.113	45%	22.356	55%	40.469	100%

Trapianti di cuore

Donatori						
Riceventi	Femmine		Maschi		Totale	
Femmine	616	16%	309	8%	925	23%
Maschi	853	22%	2188	55%	3041	77%
Totale	1469	37%	2497	63%	3966	100%

Trapianti di fegato

Donatori						
Riceventi	Femmine		Maschi		Totale	
Femmine	2039	15%	1532	11%	3571	26%
Maschi	4065	30%	5956	44%	10.021	74%
Totale	6104	45%	7488	55%	13.592	100%

Trapianti di rene

Donatori						
Riceventi	Femmine		Maschi		Totale	
Femmine	3603	17%	4105	19%	7708	36%
Maschi	6271	29%	7613	35%	13.884	64%
Totale	9874	46%	11.718	54%	21.592	100%

una corretta valutazione dell'influenza del sesso (gli aspetti biologici) e del genere (gli aspetti socioculturali) sui risultati del trapianto, anche considerando l'estrema complessità di questo evento. In conclusione, sia la donazione sia la possibilità di ricevere un trapianto e l'esito del trapianto stesso possono essere influenzati da fattori correlati sia al genere che al sesso e l'interazione tra questi fattori è una questione fondamentale in grado di influenzare le possibilità di trapianto e il risultato stesso del trapianto.

Bibliografia

- Chen PD, Tsai MK, Lee CY, et al. Gender differences in renal transplant graft survival. *J Formos Med Assoc* 2013; 112: 783-8
- Ge F, Huang T, Yuan S, et al. Gender issues in solid organ donation and transplantation. *Ann Transplant* 2013; 18: 508-14
- Głyda M, Czapiewski W, Karczewski M, et al. Influence of donor and recipient gender as well as selected factors on the five-year survival of kidney graft. *Pol Przegl Chir* 2011; 83: 188-95
- Kasiske BL, Umen JA. The influence of age, sex, race and body habitus on kidney weight in humans. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 55-60
- Legato MJ. Gender-Specific Issues in Organ Transplantation. In: Sanfey IH, FrCSI F (Eds). *Principles of gender-specific medicine*. 1st edition. New York: Academic Press, 2004, pp. 1116-27
- Muller V, Szabo A, Viklicky O, et al. Sex hormones and gender-related differences: their influence on chronic renal allograft rejection. *Kidney Int* 1999; 55: 2011-20
- Rosenberger J, Geckova AM, van Dijk JP, et al. Prevalence and characteristics of noncompliant behaviour and its risk factors in kidney transplant recipients. *Transpl Int* 2005; 18: 1072e8
- Shibue T, Kondo K, Iwaki Y, Terasaki PI. Effect of sex on kidney transplants. *Clin Transplant* 1987; 351-60
- Steinman JL. Gender disparity in organ donation. *Gend Med* 2006; 3: 246-52
- Taioli E, Venettoni S, Pretagostini R, et al. Quality evaluation of solid organ transplant in Italy for the period 2000 to 2002 data from the national transplant center. *Transplant Proc* 2005; 37: 4163-9
- Zeier M, Döhler B, Opelz G, Ritz E. The effect of donor gender on graft survival. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2570-6

14. Farmaci, terapia e genere

La farmacologia di genere è la branca della farmacologia che evidenzia e definisce le differenze di efficacia e sicurezza dei farmaci in funzione del genere, includendo anche le differenze derivanti dalla complessità dei cicli e delle fasi della vita riproduttiva della donna.

Lo studio dei farmaci in relazione al genere è un problema complesso in cui si fa riferimento a una interazione articolata tra il sesso e il comportamento psicologico e culturale del singolo individuo che deriva dalla sua formazione educativa, sociale e religiosa, e la risposta al trattamento farmacologico. Donne e uomini hanno per esempio un atteggiamento diverso nei confronti della salute e della terapia. In particolare, sono le donne che si occupano dell'acquisto e della gestione domestica dei medicinali e sono più attente a tenere sotto controllo patologie e fattori di rischio.

Aspetti biologici di genere e farmaci

Le donne rispondono in maniera diversa rispetto all'uomo ai farmaci e questo è principalmente connesso a differenze fisiologiche, anatomiche e ormonali. Le donne mostrano un profilo farmacocinetico diverso rispetto all'uomo sia per assorbimento, sia per distribuzione, metabolismo ed eliminazione del farmaco. Hanno un peso corporeo medio in-

feriore, una percentuale di massa grassa più alta, un minore volume plasmatico e un profilo di legame tra farmaco e proteine plasmatiche diverso. È quindi intuibile come nello studio dei farmaci tutti questi parametri dovrebbero essere considerati.

Genere e interazioni tra farmaci

È importante nella scelta e nell'uso dei farmaci distinguere tra i generi? Certo, perché le donne sono le maggiori consumatrici di farmaci (es. di antidolorifici) e perché un terzo delle donne pratica la contraccezione ormonale in età fertile o la terapia ormonale sostitutiva in menopausa. I livelli plasmatici degli estroprogestinici possono essere per esempio ridotti da alcuni comuni antibiotici, da rifampicina, rifabutina, lamotrigina e griseofulvina o determinare interazioni con gli inibitori di proteasi nella terapia dell'HIV.

Non va inoltre dimenticato che le donne fanno un grande uso di rimedi naturali a scopo salustico o cosmetico e corrono più rischi di interazioni tra farmaci rispetto agli uomini, determinando una condizione inconsapevole di "politerapia", fattore di rischio per reazioni avverse e per interazioni farmacologiche. Alcuni esempi sono i prodotti erboristici (es. l'iperico, utilizzato come antidepressivo, interagisce pericolosamente con il metabolismo di

molti farmaci normalmente prescritti), gli integratori alimentari (le fibre interferiscono sull'assorbimento dei farmaci) o i prodotti di bellezza (problematiche legate all'eccesso di carotenoidi o vitamina A). Da notare che le donne in gravidanza, mentre evitano farmaci, sono più disposte all'uso di preparati erboristici o integratori fitoterapici.

Genere e reazione avverse ai farmaci

La pratica clinica e i dati epidemiologici hanno evidenziato come le donne siano maggiormente esposte a possibili reazioni avverse ai farmaci. Responsabile è spesso il diverso metabolismo e destino del farmaco nella donna rispetto all'uomo e può dipendere da vari motivi, come la classe farmaceutica del medicinale, il tipo di effetto avverso, l'età e lo stato fisiologico della donna. Il complesso di attività finalizzate a valutare in maniera continuativa le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci e ad assicurare, per tutti i medicinali in commercio, un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione, evidenzia la necessità di impostare anche per la farmacovigilanza un'ottica di genere.

Alcuni esempi importanti si ritrovano nella farmaco-terapia oncologica, dove il diverso profilo farmacocinetico nelle donne determina una maggiore frequenza e intensità degli effetti avversi a carico del tratto gastrointestinale, mielotossicità, mucositi e cardiomiopatie. Questo è stato documentato per farmaci molto utilizzati quali i chemioterapici (come il 5-fluorouracile), ma anche per farmaci biologici innovativi con importanti conseguenze terapeutiche e farmaco-economiche. Analogamente, l'abuso di farmaci o di sostanze illecite determina nelle donne la comparsa di effetti tossici superiori rispetto all'uomo. In questo caso, esempi importanti sono costituiti dai farmaci antidepressivi, tra i quali gli inibitori del *re-uptake* della serotonina (*selective serotonin reuptake inhi-*

bitors, SSRI), ma anche dall'alcol, dal tabacco o dalle droghe di abuso.

"Gender pharmacology"

Al momento pochi prodotti riportano indicazioni su differenze di genere nelle schede tecniche, perché i dati disponibili e le metodiche di valutazione non sono adeguati a fare emergere differenze statisticamente significative nell'uso dei farmaci e solo criteri di buona pratica clinica possono garantire la scelta ottimale della terapia farmacologica per uomini e donne.

La conoscenza delle influenze correlate al sesso/genere sull'attività dei farmaci può consentire di "confezionare su misura" i farmaci per uomini e donne. Recentemente il farmaco zolpidem, ipnotico non benzodiazepinico, con deboli proprietà sedative e miorilassanti, ha marcato una tappa importante nella farmacologia di genere. Nel 2011 la *Food and Drug Administration* (FDA) ha approvato, rispetto alle precedenti formulazioni di zolpidem, la formulazione a basso dosaggio con dose massima consigliata distinta per genere: 1,75 mg per la donna contro i 3,5 mg nell'uomo. Episodi di ridotta capacità nella guida nelle donne dopo l'assunzione del farmaco hanno imposto per l'approvazione uno studio farmacocinetico *ad hoc*, che ha evidenziato ridotta eliminazione del farmaco nel sesso femminile. Uno dei primi casi di "gender pharmacology".

Genere e sperimentazione clinica

Finora le donne sono state sottorappresentate nelle sperimentazioni cliniche in senso sia quantitativo (numero di donne arruolate rispetto al numero di uomini) sia qualitativo (analisi dei dati rispetto al genere). Il farmaco viene studiato su un tipo di maschio ideale per lo più giovane, bianco e sui 70 kg di peso. L'approccio cautelare

legato alla sperimentazione clinica nelle donne è legato a ragioni sociali, ambientali, economiche e soprattutto biologiche (variazioni ormonali come ciclo mestruale, gravidanza, allattamento, menopausa o assunzione di anticoncezionali). Di fatto tutte queste condizioni sono caratteristiche costanti della popolazione femminile che utilizzerà il farmaco una volta in commercio.

L'evidenza che molti farmaci non garantissero alle donne gli stessi risultati di beneficio documentati negli uomini ha aperto un dibattito sulla necessità di modificare l'approccio nella sperimentazione clinica dei medicinali. In Europa, la *European Medicines Agency* (EMA) ha indicato nelle proprie linee guida per l'arruolamento negli studi clinici la necessità di utilizzare campioni rappresentativi di popolazione, includendo il genere. Anche l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha istituito un gruppo di lavoro specifico su "Farmaci e genere" con l'intento di valutare i modelli sperimentali pre-clinici e clinici volti a indagare le differenze di genere e definire le linee guida per la sperimentazione farmacologica di genere. Negli Stati Uniti, il *National Institutes of Health* (NIH) ha istituito dal 1993 l'Ufficio per la Ricerca sulla Salute delle Donne (*Office of Research on Women Health*, ORWH). Nell'ultimo documento di programmazione, valido fino al 2020, il NIH si propone di aumentare gli studi di base sulle differenze di genere e traslarli nella ricerca e nell'applicazione di nuove tecnologie, dispositivi medici e farmaci e di creare alleanze strategiche internazionali e nuovi network che si occupino di salute femminile.

Conclusioni

L'obiettivo principale della moderna farmacoterapia è rappresentato da un approccio terapeutico

individuale, votato a ottenere una risposta clinica completa con minimi effetti avversi. Un numero crescente di farmaci viene infatti sviluppato per popolazioni di pazienti sempre più caratterizzate. La farmacologia di genere rappresenta un aspetto più generale ma anche più esemplificativo di questo approccio. Resta tuttavia ancora un obiettivo da raggiungere. Risulta chiaro che in tutto il percorso di studio e sviluppo clinico dei farmaci è arrivato il momento di considerare il genere, sia nell'accezione biologica del termine, sia nella parte sociale/culturale. La nuova impostazione degli studi potrebbe portare a un'innovazione dei trattamenti terapeutici e ridurre il tempo necessario per il passaggio dei dati dalla ricerca di base alla pratica clinica, aumentando il profilo di maggiore efficacia e tollerabilità delle terapie nella donna con una maggiore sostenibilità del sistema salute.

Bibliografia

- Clayton JA, Collins FS. Policy: NIH to balance sex in cell and animal studies. *Nature* 2014; 509: 282-3
- Farkas RH, Unger EF, Temple R. Zolpidem and driving impairment--identifying persons at risk. *N Engl J Med* 2013; 369: 689-91
- Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, Cuomo V. Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res* 2007; 55: 81-95
- Franconi F, Campesi I. Sex and gender influences on pharmacological response: an overview. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014; 7: 469-85
- Graziani M, Nencini P, Nisticò R. Genders and the concurrent use of cocaine and alcohol: Pharmacological aspects. *Pharmacol Res* 2014; 87: 60-70

15. Obesità e differenze di genere

L'obesità è descritta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come uno dei principali problemi di salute pubblica a livello mondiale. La *World Health Organization* (WHO) definisce l'obesità come una condizione clinica complessa contraddistinta da un'eziopatogenesi multifattoriale e caratterizzata da un eccesso di tessuto adiposo nell'organismo tale da aumentare il rischio di sviluppare patologie metaboliche croniche che contribuiscono a un incremento della morbilità e della mortalità in ambedue i generi. Infatti si ritiene che sovrappeso e obesità siano responsabili del 44% dei casi di diabete di tipo 2, del 23% dei casi di cardiopatia ischemica, ma anche di molteplici tumori (40% circa). L'obesità presenta un'eziopatogenesi multifattoriale che coinvolge molteplici aspetti, quali fattori genetici, fattori di regolazione dell'appetito e del metabolismo energetico, fattori ormonali, così come fattori ambientali, psicosociali e culturali. Di fatto, uno stile di vita scorretto (alimentazione e attività fisica) condiziona in maniera determinante tutti gli elementi sopra riportati, rappresentando l'elemento che più di tutti incide sulla comparsa dell'obesità. L'indice di massa corporea (*body mass index*, BMI) permette di definire le condizioni di sovrappeso oppure obesità: il BMI è il valore numerico che si ottiene dividendo il peso (espresso in kg) per il

quadrato dell'altezza (espressa in metri). Sulla base di questo si possono definire varie classi di sovrappeso e obesità: un BMI da 25 fino a 29,99 kg/m² definisce una situazione di sovrappeso, mentre un BMI uguale o superiore a 30 kg/m² permette di definire una situazione di obesità. Tuttavia, anche se il BMI permette di acquisire un'informazione veloce sulla condizione dello stato del peso corporeo di un soggetto, questa informazione risulta incompleta in quanto non permette di avere indicazioni sulla quantità di massa magra e massa adiposa del soggetto, né tantomeno permette di avere indicazioni sulla distribuzione del grasso corporeo. Infatti molteplici studi hanno evidenziato come l'incremento di patologie metaboliche croniche sia legato in maniera specifica all'aumento di tessuto adiposo a livello addominale, che rappresenta il tessuto metabolicamente attivo e che correla con uno stato infiammatorio cronico e con la presenza di diverse adipochine e citochine che risultano tra i fattori di rischio per la patogenesi delle patologie metaboliche croniche.

L'obesità è influenzata da una serie di variabili quali l'etnia, lo status socioeconomico e di istruzione, che rende difficile negli esseri umani determinare se realmente esista una differenza biologica di per sé per quanto riguarda una possibile diversa propensione ad aumentare di peso tra uomini

e donne. Questo punto è molto importante in quanto anche se l'incidenza dell'obesità non vede una prevalenza di genere, essendo presente in ambedue i sessi in maniera sovrapponibile, tuttavia possono essere riscontrate differenze significative nella distribuzione del tessuto adiposo corporeo e in alcune caratteristiche peculiari. Infatti la funzione del tessuto adiposo e la sua deposizione differiscono in base ai due generi. I soggetti di sesso femminile hanno un contenuto di grasso corporeo complessivamente superiore rispetto ai soggetti di sesso maschile. Inoltre, è importante sottolineare come anche la distribuzione del tessuto adiposo corporeo differisca nei due generi: soggetti di sesso maschile tendono ad accumulare maggiori quantità di tessuto adiposo viscerale (addominale), che porta alla classica forma di obesità androide, fortemente correlato a un aumentato rischio cardiovascolare; invece i soggetti di genere femminile, prima della menopausa, accumulano maggiori quantità di tessuto adiposo a livello sottocutaneo, con il caratteristico modello di distribuzione del tessuto adiposo definito ginoide o gluteo-femorale, associata a una protezione dalle conseguenze negative associate all'obesità addominale quali malattie metaboliche croniche e minore mortalità. Inoltre il calo di estrogeni circolanti dopo la menopausa induce un cambiamento nella deposizione di tessuto adiposo che favorisce il deposito viscerale anche nelle donne. È stato ben caratterizzato che le riduzioni di estrogeni circolanti di oltre il 90% porta a sintomi quali vampate di calore e un aumento delle malattie associate alla prevalenza della sindrome metabolica correlate a un'elevata presenza di tessuto adiposo viscerale. Sembra inoltre che gli estrogeni possano diminuire il senso di fame modulando diverse adipochine e segnali anoressizzanti. Il grasso viscerale è infatti fonte di citochine proinfiammatorie che contribuiscono anche alla resistenza all'insulina spesso

presente nei soggetti di ambedue i sessi affetti da obesità addominale. L'elevato tasso lipolitico di grasso viscerale genera anche grandi quantità di acidi grassi liberi, che vengono depositati a livello epatico causando un aumento della produzione epatica di glucosio, iperinsulinemia, e altre caratteristiche peculiari della sindrome metabolica. Inoltre sembra che gli estrogeni non solo influenzino la distribuzione e l'iperplasia e/o ipertrofia del tessuto adiposo, ma modulino l'attività metabolica del tessuto adiposo regolando, per esempio, il "*Browning*" del tessuto adiposo, migliorando l'attività metabolica generale. Infatti dati recenti hanno dimostrato anche nell'adulto non solo la presenza di tessuto adiposo bianco, ma anche tessuto adiposo bruno, metabolicamente più attivo a causa del maggior numero di mitocondri. Dati recenti suggeriscono come il tasso metabolico per il tessuto adiposo per chilogrammo sia maggiore nelle donne rispetto agli uomini a causa di livelli più elevati di tessuto adiposo bruno nelle donne prima della menopausa, presumibilmente per un'aumentata espressione di geni coinvolti nella funzione mitocondriale potenzialmente modulata dai livelli di estrogeni mediante i recettori specifici alfa e beta ($ER\alpha$ e β).

Che esista una diversità di genere presumibilmente modulata da una differenza ormonale è suggerito dal fatto che anche l'apporto calorico sembra subisca delle variazioni a seconda del momento del ciclo mestruale; infatti alcuni studi suggeriscono vi sia un minore senso di fame durante la fase preovulatoria, quando l'estradiolo raggiunge il suo picco, rispetto ad altre fasi del ciclo mestruale. Infine, dati recenti rivelano anche un dimorfismo sessuale nella modalità con la quale il cervello risponde a una dieta ricca di grassi. Questi risultati suggeriscono che negli uomini vi siano degli effetti metabolici avversi che si sviluppano in seguito al consumo di una dieta ad alto contenuto

di grassi che non vengono osservati in soggetti di sesso femminile. Inoltre, in seguito al consumo di una dieta ricca di grassi, il tessuto cerebrale di soggetti di genere maschile rispecchia la composizione in acidi grassi della dieta, mentre in soggetti di genere femminile questo evento non sembra verificarsi.

Ulteriori recenti evidenze suggeriscono come gli estrogeni aumentino il tono simpatico in modo diverso nei due generi, favorendo l'accumulo di lipidi nei depositi di tessuto adiposo sottocutaneo nelle donne e la deposizione di grasso viscerale negli uomini.

In conclusione, ancora non sono completamente ben compresi e caratterizzati tutti i meccanismi alla base di questo dimorfismo e delle differenze di genere dell'obesità. Capire come e perché i processi metabolici differiscono nei due generi consentirà ai medici di indirizzare e personalizzare le terapie basate sul genere. Infatti, come esposto in precedenza, i due generi si differenziano per quanto riguarda la distribuzione del tessuto adiposo: i maschi tendono ad accumulare più grasso viscerale, che porta alla classica forma del corpo androide che è stato fortemente correlato a un aumentato rischio cardiovascolare, mentre le femmine maturano più grasso sottocutaneo nel deposito prima della menopausa, caratteristica che offre una protezione contro le conseguenze negative associate con l'obesità e la sindrome metabolica. Dopo la menopausa, la deposizione di grasso è sovrapponibile a quanto accade nel genere maschile e si accompagna anche a un parallelo aumento del rischio metabolico.

Una piena comprensione dei meccanismi fisiologici alla base di questi eventi e di come questi depositi differiscano metabolicamente nei due generi è importante per un approccio corretto per la prevenzione di obesità e malattie croniche in maniera mirata nei due generi.

Bibliografia

- Greco EA, Fornari R, Rossi F, et al. Is obesity protective for osteoporosis? Evaluation of bone mineral density in individuals with high body mass index. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 817-20
- Hu FB. Overweight and obesity in women: health risks and consequences. *J Women Health (Larchmt)* 2003; 12: 163-72
- Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995; 333: 677-85
- Palmer BF, Clegg DJ. The sexual dimorphism of obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 402: 113-9
- Report of a WHO consultation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894: 1-253
- Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 1117-27
- Rossner S. Obesity: the disease of the twenty-first century. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26 (Suppl. 4): S2-4
- Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med* 2014; 371: 1131-41
- Tanko LB, Bagger YZ, Alexandersen P, et al. Central and peripheral fat mass have contrasting effect on the progression of aortic calcification in postmenopausal women. *Eur Heart J* 2003; 24: 1531-7
- Van Pelt RE, Evans EM, Schechtman KB, et al. Contributions of total and regional fat mass to risk for cardiovascular disease in older women. *Am J physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: E1023-8

16. La ricerca biomedica

Lo studio delle differenze tra i sessi e lo sviluppo di una medicina specifica per donne e uomini rappresentano oggi una pietra miliare di grande importanza nel progresso delle scienze della vita. La medicina di genere consiste nello studio dell'influenza del sesso, cioè l'aspetto biologico delle differenze, e del genere, termine che ha un'accezione più vasta e comprende anche aspetti socioculturali, sulla fisiologia e sulle patologie umane che colpiscono sia gli uomini sia le donne. La ricerca biomedica in questo campo studia quindi quelle patologie che, pur presentandosi sia nelle donne sia negli uomini, hanno differenze nell'incidenza, nelle caratteristiche cliniche o nelle risposte alle terapie, come le malattie degenerative, metaboliche, infettive, immunitarie e tumorali. Tutti i maggiori organismi internazionali, compresi gli organismi istituzionali europei, hanno infatti raccomandato che le attività di ricerca, sia preclinica che clinica, tengano conto di queste differenze promuovendo lo sviluppo di una medicina di precisione e personalizzata, di una medicina quindi sempre più "su misura" per ciascun individuo.

La ricerca epidemiologica, che studia la differente distribuzione e frequenza delle malattie e di eventi di rilevanza sanitaria in una popolazione, ha svolto un ruolo fondamentale nell'evidenziare

quante e quali difformità siano riscontrabili tra uomini e donne. I dati derivanti da questo tipo di ricerche, effettuate negli anni in tutti i Paesi occidentali, indicano chiaramente come le differenze tra donne e uomini nell'incidenza della maggior parte delle patologie siano rilevanti (*Tabella 16.1*). Alcune patologie potrebbero essere affrontate e prevenute tenendo in maggior conto gli stili di vita e le componenti specifiche di genere. Un esempio rappresentativo è quello dei comportamenti alimentari. Un recente studio condotto tra gli studenti universitari negli Stati Uniti ha per esempio evidenziato una significativa differenza di genere riguardo al peso corporeo, essendo la percentuale di sovrappeso/obesi maschi più del doppio rispetto alle femmine. Questa situazione potrebbe essere almeno in parte spiegata dal fatto che, in generale, le donne sono più preoccupate del loro peso corporeo in un ambiente socioculturale che promuove la magrezza come criterio per la bellezza. Per converso, gli uomini tenderebbero a consumare più bevande zuccherate, vino, birra e alimenti ad alto contenuto di proteine. Tutto ciò rappresenta un fattore importante che può influire sulla minore insorgenza di alcune patologie nelle donne e, in ultima analisi, sulla loro maggiore longevità. La ricerca in questo campo è tuttavia molto complessa perché coinvolge in

Tabella 16.1 Patologie e differenze di genere

Condizioni di salute	Differenze di genere			
	Incidenza	Decorso	Sintomatologia	Esempio
Malattie cardiovascolari	Sì	Sì	Sì	Infarto
Malattie neurodegenerative	Sì	No	No	Alzheimer
Malattie autoimmuni	Sì	Sì	No	Lupus
Malattie infettive	Sì	Sì	No	Epatite B
Tumori	Sì	Sì	No	Melanoma
Malattie respiratorie	Sì	No	No	BPCO, asma

maniera molto rilevante sia il sesso sia il genere: è cioè il risultato di una stretta interazione tra le due componenti biologica e sociopsicologica.

La questione “differenze di genere” non è però stata affrontata solo dall’epidemiologia. Le raccomandazioni istituzionali, per esempio della *World Health Organization* (WHO), indicano già da tempo una strada complessa: quella di tenere in considerazione, nella ricerca biomedica, entrambi i sessi. Negli Stati Uniti, per esempio, il *National Institutes of Health* (NIH) ha richiesto di monitorare le differenze e le similitudini “sesso-dipendenti” per tutte le malattie umane che colpiscono entrambi i sessi e fare in modo che la ricerca scientifica presti attenzione e sviluppi metodologie che tengano conto delle differenze tra maschi e femmine. È stato cioè sottolineato che, al di là delle differenze più ovvie legate agli organi riproduttivi, le malattie cui vanno incontro entrambi i sessi, ma che presentano differenze significative tra uomini e donne, dalle malattie del sistema immunitario ai tumori, dalle malattie cardiovascolari a quelle infettive, vanno studiate per capire sia “i perché” delle differenze sia per dare risposte nella quotidiana pratica medica. Sulla base di queste richieste istituzionali, stimolata dagli articoli pubblicati da riviste scientifiche importanti come *Science* e *Nature*, dalla nascita di riviste scientifiche speci-

fiche come *Biology of Sex Differences* negli Stati Uniti e l’*Italian Journal of Gender Specific Medicine* qui da noi, dalla creazione di siti dedicati e grazie a una forte attività di formazione anche in ambito clinico, la ricerca biomedica ha di fatto prodotto risultati di grande interesse nel campo della ricerca preclinica e clinica. Ciò ha portato a un crescente numero di pubblicazioni scientifiche sulle differenze di sesso e/o genere negli ultimi anni (*Figura 16.1*). Molti gruppi di ricerca hanno iniziato a sviluppare nuovi studi sia *in vitro* sia *in vivo* su modelli animali tenendo conto di entrambi i sessi e molti ricercatori clinici hanno posto maggiore attenzione alle differenze tra donne e uomini nella diagnostica e nella terapia. Grazie a questi sforzi molte questioni sono state individuate e/o chiarite. La maggioranza dei problemi rimane però aperta: dalle cause di malattia nella donna e nell’uomo, talvolta diverse, all’appropriatezza delle diagnosi fino alla differente efficacia delle terapie. I differenti campi di indagine presentano tuttavia delle differenze di conoscenze molto significative. Per esempio, la ricerca biomedica ha sì affrontato alcune questioni chiave, come il ruolo degli ormoni sessuali nel determinare differenze tra uomini e donne nell’insorgenza e progressione delle malattie cardiovascolari o neurodegenerative che intervengono a più tarda

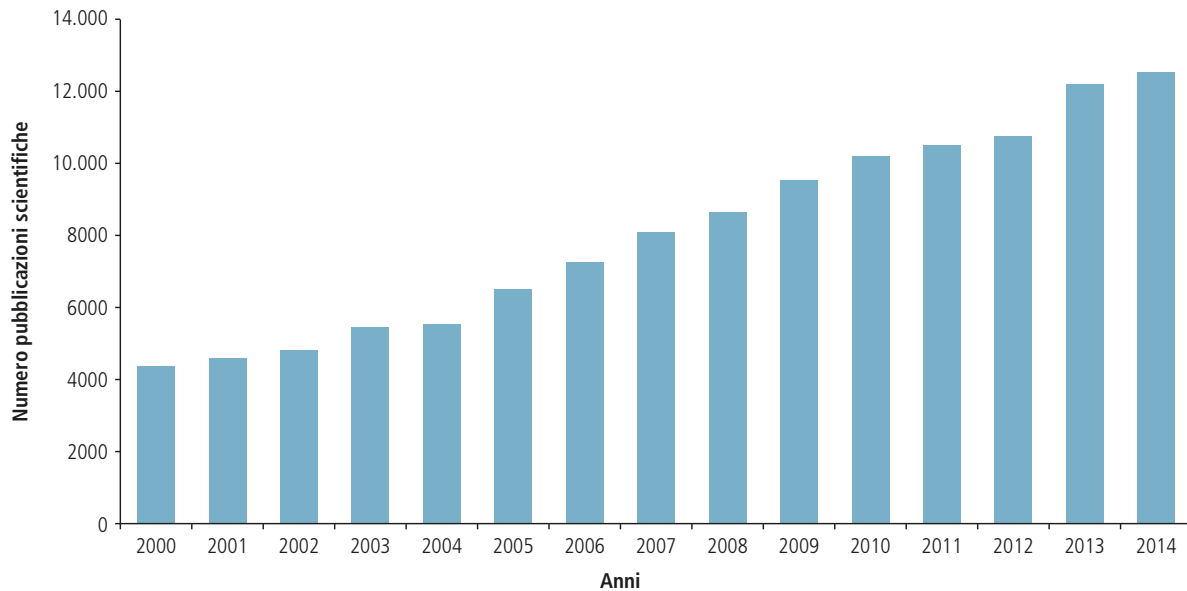


Figura 16.1 Pubblicazioni scientifiche sulle differenze di sesso/genere negli ultimi 15 anni.

età nella donna, ma è lungi dal capire come si può intervenire efficacemente su queste disparità. Sono stati individuati alcuni possibili marcatori diagnostici specifici per uomini e donne e alcuni effetti avversi dei farmaci associati al genere, ma siamo ben lungi dall'istituire percorsi terapeutici differenziali standardizzati. Va altresì sottolineato che gli ormoni sessuali, anche se di importanza cruciale, non sono gli unici "primi attori": le differenze di genere sono infatti presenti anche in età pediatrica (per alcuni tumori, per esempio), età in cui il ruolo degli ormoni dovrebbe essere trascurabile. Il NIH ha infatti raccomandato che la ricerca con una prospettiva di genere inizi "dalla culla" e non sia quindi finalizzata solo allo studio delle differenze negli adulti.

La ricerca preclinica

La ricerca preclinica effettuata su modelli cellulari *in vitro* e su modelli animali *in vivo* rappresenta una fase importante e indispensabile prima

dell'eventuale possibile passaggio agli studi clinici nell'uomo. Nonostante la crescente importanza associata all'utilizzo di campioni organizzati secondo una distribuzione bilanciata e rigorosa tra maschi e femmine, ancora oggi la gran parte del lavoro sperimentale non tiene conto della rilevanza del sesso e delle possibili conseguenze derivanti dall'ignorare questa variabile biologica. Poiché sono numerose le patologie che mostrano differente suscettibilità in maschi e femmine nonché risposte diverse ai trattamenti terapeutici, già da qualche tempo sono emersi problemi relativi a un utilizzo non bilanciato di cellule e animali dei due sessi negli studi preclinici e, sia in Europa sia negli Stati Uniti, sono state proposte regole che possano portare a risultati più controllati sia negli studi di base che nella ricerca traslazionale.

Cominciando dagli studi *in vitro* o *ex vivo* su cellule o linee cellulari derivate da tessuti normali e patologici di diversa origine va infatti detto che il sesso del donatore viene ignorato addirittura nel 99% dei casi. Inoltre, molte linee cellulari sono in

coltura ormai da decenni ed è noto come il tempo stesso possa portare a modifiche del patrimonio genetico, inclusa la perdita o la presenza di cromosomi sessuali soprannumerari. A conferma dei possibili artefatti derivanti da anni di manipolazioni, in molti casi la stessa linea cellulare è risultata diversa tra un laboratorio e l'altro. Un'analisi che tenga conto del sesso del donatore è certamente importante, poiché è noto che cellule maschili e femminili rispondono diversamente a stimoli chimici e stress del microambiente a causa di differenze intrinseche, sia indipendenti sia dipendenti dagli ormoni sessuali. Le differenze cellulari determinate dalla presenza dei cromosomi sesso-specifici (XX, XY) hanno mostrato come le cause delle differenze nell'insorgenza o nella progressione di molte malattie possano risiedere nei meccanismi associati a risposte diverse delle cellule XX e XY: a parità di "stress" le cellule femminili sono più capaci di reagire, sono più plastiche e sanno adattarsi. Un buon esempio sono le spiccate differenze tra maschi e femmine associate a patologie neurologiche, per le quali anche gli studi effettuati su colture cellulari di laboratorio hanno mostrato risposte specificamente associate al sesso. Poiché l'utilizzo di linee cellulari rappresenta uno strumento indispensabile per gli studi di laboratorio, per esempio per lo "screening" di nuovi farmaci, sarà importante rianalizzare e riorganizzare le cellule disponibili, nonché stabilizzare nuove linee, rigorosamente controllate a livello genetico e molecolare.

Ancora più importante è la parte di studi preclinici effettuata nei modelli animali. Purtroppo, anche in questo caso, la maggior parte dei risultati pubblicati su riviste scientifiche internazionali risulta ottenuta su gruppi di animali di un unico sesso, con rapporti sbilanciati maschio:femmina che arrivano a 4:1 nell'ambito delle neuroscienze e dell'immunologia. A tale proposito di recente è stata pubblicata un'analisi aggiornata al febbraio

2015, effettuata su un totale di 15.311 articoli (PubMed Central Open Access) usciti tra il 1994 e il 2014, con il 50% pubblicato dopo il 2011. Questo studio valuta l'accuratezza dei vari studi e delle informazioni riportate negli articoli riferita in modo specifico a sesso ed età degli animali utilizzati in 4 aree fondamentali di ricerca preclinica: genetica, immunologia, fisiopatologia, terapia. I risultati che emergono sono molto interessanti e indicano che c'è ancora molta strada da fare. Infatti, non solo siamo ben lontani da una distribuzione bilanciata dei due sessi nei modelli sperimentali preclinici, ma lo sbilanciamento varia in modo significativo da una patologia all'altra, spesso in modo non casuale. Per esempio, negli studi sul cardiovascolare viene utilizzata una percentuale maggiore di animali maschi, mentre si verifica il contrario per gli studi relativi al cancro e alle malattie infettive (*Figura 16.2*). Proprio quest'ultimo caso è rappresentativo dei possibili errori e non riproducibilità dei risultati derivanti da studi non rigorosi: il sistema immunitario femminile è maggiormente efficiente e ciò determina, come effetto secondario, risposte proinfiammatorie più forti e un maggiore rischio di malattie autoimmuni. Un altro esempio da citare è rappresentato dai dati relativi alla funzione dei linfociti T nella genesi dell'ipertensione pubblicato da Guzik nel 2007. Infatti, in lavori successivi è emerso il diverso ruolo svolto dai linfociti T maschili e femminili poiché i primi inducono ipertensione attraverso l'induzione dell'angiotensina II solo in un ospite maschio, mentre i secondi sono in grado di svolgere un ruolo protettivo in ospiti di entrambi i sessi. In pratica, non è raro il caso in cui per valutare l'efficacia di un farmaco per una patologia essenzialmente maschile vengono utilizzati topi femmine e viceversa. In generale quindi, i risultati biologici ottenuti non consentono spesso l'estrapolazione da un sesso all'altro delle

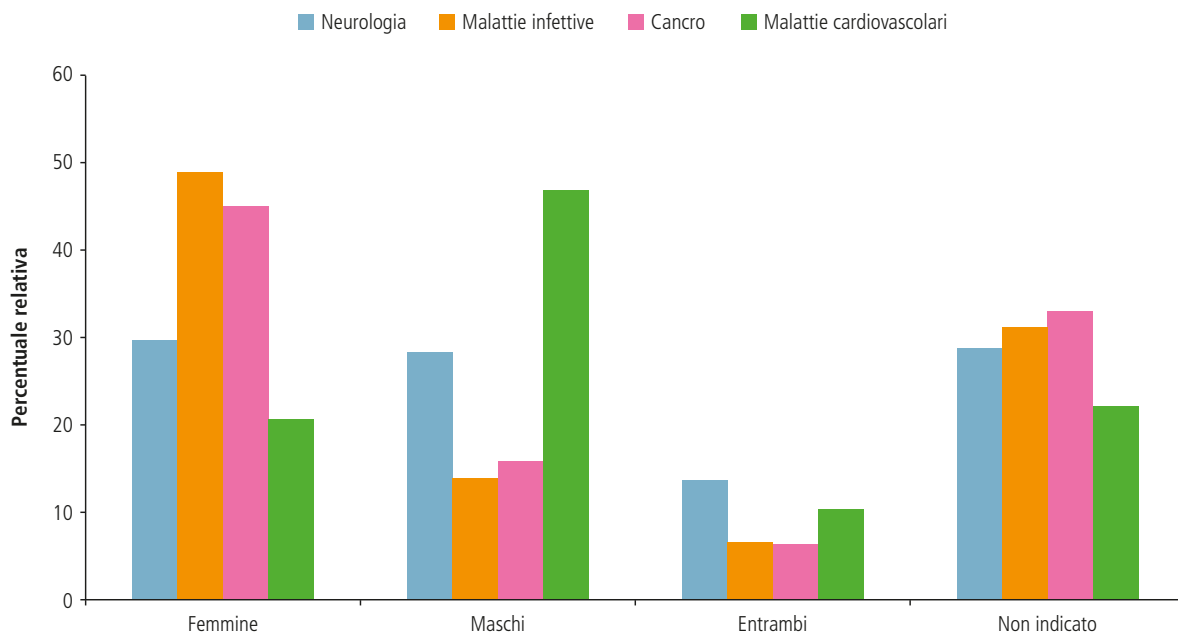


Figura 16.2 Studi preclinici in modelli animali. Informazioni pubblicate (1994-2014).

conclusioni elaborate e, ancor meno, supportano un possibile corretto trasferimento dei risultati alla clinica. Miglioramenti tangibili saranno ottenuti se e quando la quantità di studi condotti su entrambi i sessi raggiungerà livelli simili.

La ricerca clinica

La ricerca clinica, riconosciuta come fondamentale dalle principali agenzie internazionali, rappresenta un punto nodale nello sviluppo della medicina di genere. Eppure, la ricerca clinica stenta a tenere conto del sesso/genere nella maggioranza dei Paesi. Per esempio, quando si sperimenta un farmaco negli studi di fase 1 (cioè in studi effettuati su un piccolo numero di soggetti per individuare la dose più adatta) molto spesso le donne sono sottorappresentate o non sono comprese affatto. In uno studio di settore effettuato negli Stati Uniti è stato osservato che:

- un quarto dei produttori di farmaci non ha

deliberatamente reclutato un numero rappresentativo di donne come partecipanti a sperimentazioni di farmaci;

- le donne, quando incluse negli studi clinici, sono generalmente sottorappresentate;
- negli Stati Uniti, la *Food and Drug Administration* (FDA) spesso non analizza i dati ottenuti dagli studi per determinare se le risposte delle donne a un farmaco differiscono da quelle degli uomini;
- molti produttori di farmaci non studiano se i loro farmaci interagiscono specificamente con gli ormoni sessuali.

Eppure è noto che le donne sono più forti consumatori di farmaci rispetto agli uomini (i rapporti dicono: 42,1% e 32,2%, rispettivamente) e gli effetti avversi dei farmaci sono essenzialmente più frequenti e maggiori nelle donne. Inoltre, è stato dimostrato che il metabolismo stesso dei farmaci e la loro detossificazione per via epatica presentano delle differenze importanti tra uomini e donne.

Alcuni specifici enzimi detossificanti (citocromi P450) sono infatti sesso-specifici.

Di certo l'approccio clinico non differenziato per sesso e/o genere ha prodotto effetti negativi proponendo terapie, in alcuni casi, inadeguate. Come già suggerito dai risultati preclinici, l'esempio più evidente è rappresentato dagli effetti avversi osservati su donne sottoposte a terapie con farmaci sperimentati solo su uomini. Su dieci farmaci ritirati dal commercio, otto avevano effetti tossici inaccettabili sulle donne. Questo scenario sembra suggerire la necessità di una rivalutazione dell'approccio medico-scientifico in un'ottica di genere che potrebbe migliorare la nostra conoscenza e, di conseguenza, l'adeguatezza dell'intervento sulla nostra salute.

Conclusioni

Lo studio del ruolo biologico delle differenze legate al sesso/genere e il conseguente sviluppo della cosiddetta medicina di genere rappresentano un importante passo avanti nei diversi campi delle scienze biomediche. È infatti evidente l'importanza di una migliore conoscenza delle differenze biologiche e culturali per poter intervenire con cure appropriate alla ricerca di una maggiore efficacia terapeutica accompagnata da una minore tossicità. Lo studio delle differenze di sesso e di genere porterà allo sviluppo di nuovi trattamenti o, comunque, a un migliore utilizzo delle terapie se diversificate per uomini e donne. Poiché il numero di patologie associate a differenze di genere è in continuo costante aumento, come dimostrato dal numero di articoli scientifici pubblicati sull'argomento, è importante indirizzare e sostenere una ricerca di genere. Tuttavia, per raggiungere questo obiettivo sarà necessario, da un lato, rivalutare in un'ottica di genere i risultati degli studi preclinici effettuati finora e, dall'altro, negli studi clinici

cominciare a utilizzare stabilmente coorti di pazienti con un'equa distribuzione tra i due sessi. Una migliore comprensione delle differenze di sesso e/o genere porterebbe a un miglioramento dell'appropriatezza delle cure, a una riduzione del "costo tossico" per i pazienti e a un risparmio per il Servizio sanitario nazionale.

Bibliografia

- Beery AK, Zucker I. Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2011; 35: 565-72
- Clayton JA and Collins FS. NIH to balance sex in cell and animal studies. *Nature* 2014; 509: 282-3
- Florez-Vargas O, Brass A, Karystianis G, et al. Bias in the reporting of sex and age in biomedical research on mouse models. *eLife* 2016 March 3
- Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med* 2007; 204: 2449-60
- Ji H, Zheng W, Li X, et al. Sex-specific T cell regulation of angiotensin II-dependent hypertension. *Hypertension* 2014; 64: 573-82
- Klinge I. Gender perspectives in European research. *Pharmacological Research* 2008; 58: 183-9
- Maselli A, Matarrese P, Straface E, et al. Cell sex: a new look at cell fate studies. *FASEB J* 2009; 23: 978-84
- McCullough LD, de Vries GJ, Miller VM, et al. NIH initiative to balance sex of animals in preclinical studies: generative questions to guide policy, implementation, and metrics. *Biol Sex Differ* 2014; 5: 15
- Pennell LM, Galligan CL, Fish EN. Sex affects immunity. *J Autoimmun* 2012; 38: J282-91

17. La rete italiana

In Italia vi è un'importante e attiva rete di collaborazione per il sostegno della medicina di genere (Figura 17.1) che vede al centro l'Istituto superiore

di sanità (ISS) che ha un Reparto di "Malattie degenerative, invecchiamento e medicina di genere" e che sta costituendo un Centro Nazionale di

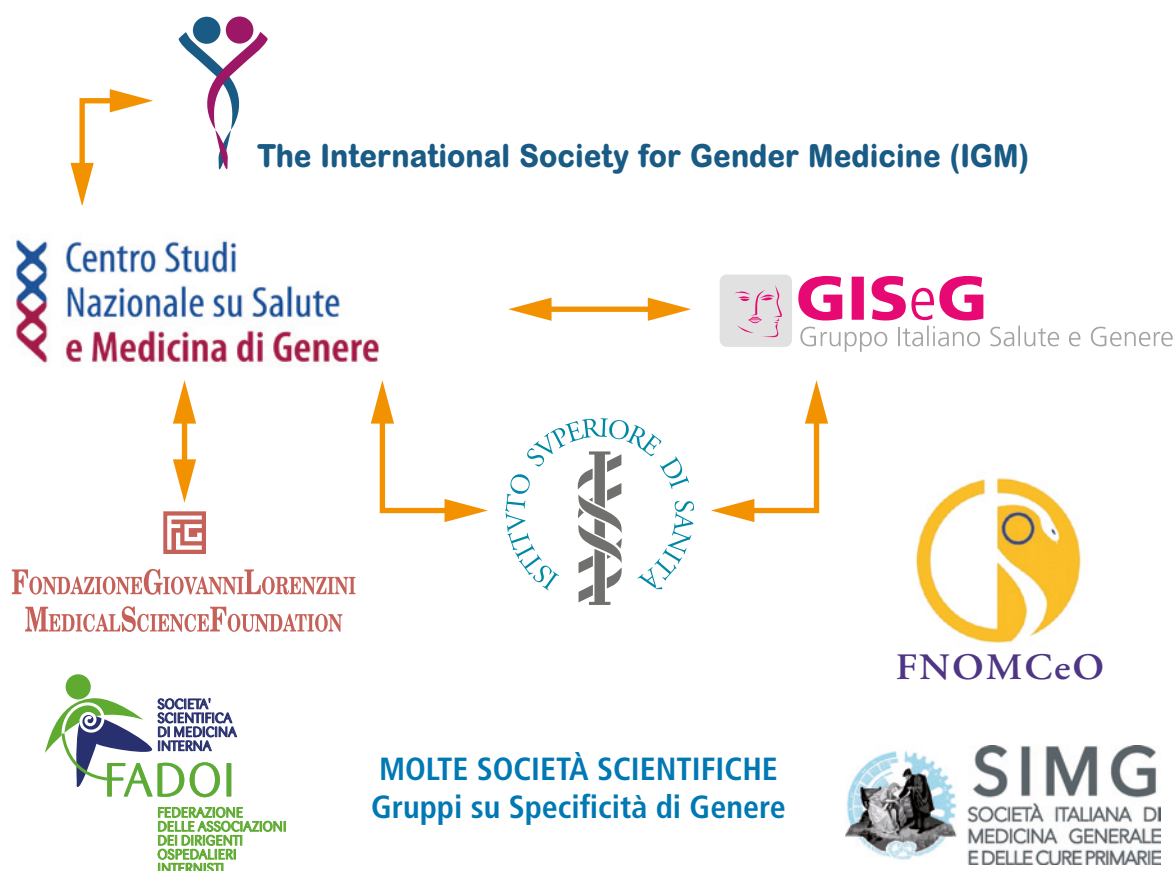


Figura 17.1 Rete di collaborazione per il sostegno della medicina di genere.

riferimento per la Medicina di Genere. L'ISS è in relazione e collaborazione continua con il Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere e il Gruppo Italiano su Salute e Genere (GISeG). C'è una convergenza di obiettivi e di azioni tra queste 3 istituzioni volti alla ricerca scientifica, alla formazione degli attori nel mondo sanitario, *in primis* i medici, e all'informazione della popolazione. Il Centro Studi è in collegamento fisso con la Fondazione Giovanni Lorenzini, che si occupa di problematiche della donna dagli anni Ottanta e che è socio cofondatore del Centro Studi stesso. Il Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere è l'associazione membro dell'*International Gender Society* (IGM) e in questo momento la Presidente del Centro Studi è membro eletto del Direttivo della IGM.

Intorno a questo circuito si sono create importanti forze per la disseminazione della medicina di genere che sono: la FNOMCeO (Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri), che nell'ultimo anno ha costituito un Gruppo di lavoro sulla medicina di genere che ha come obiettivo lo stimolo a tutti gli Ordini dei Medici italiani all'approfondimento e formazione della Medicina di genere, la FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Medici Internisti), che ha una Sezione sulla Medicina di Genere con un Gruppo di lavoro di giovani internisti, e la SIMG (Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie), che ha un'Area Salute della Donna che si occupa di medicina di genere.

Sono molto interessanti la collaborazione e la continua interazione delle forze sopra descritte.

Vi è uno strumento da poco nato che aiuta in questa importante impresa culturale e politica: l'*Italian Journal of Gender Specific Medicine*, che vede il contributo di tutte le persone coinvolte nella rete italiana per la medicina di genere.

A questo si aggiungono moltissime Società scientifiche italiane che hanno costituito al loro interno Gruppi di studio sulle differenze di genere nelle differenti patologie.

Alla base di tutto ciò ci dovrebbe essere l'Università italiana. In realtà al momento solo poche scuole mediche italiane si stanno occupando di medicina di genere in modo ufficiale (ci sono alcune attività sulla base di iniziative personali). Sono da citare: la Cattedra di Medicina di Genere della Scuola di Medicina dell'Università degli Studi di Padova, il Dottorato di Ricerca di Farmacologia di Genere dell'Università degli Studi di Sassari e il Master di secondo livello di Medicina e Salute di Genere dell'Università degli Studi della Basilicata.

Infine vi sono numerose Regioni italiane che hanno attivato importanti azioni genere-orientate: Toscana, Marche, Umbria, Basilicata, Lombardia, Puglia, Veneto, Provincia Autonoma di Trento ed Emilia Romagna.

A fronte di tutto ciò ci sono tre proposte di legge depositate in Parlamento che ci auspichiamo siano presto portate alla Commissione Sanità e quindi in votazione in aula parlamentare.

