

Medicina di Genere

NEWSLETTER

Centro Studi Nazionale su Salute
e Medicina di Genere

Gruppo Italiano Salute e Genere
(GISeG)

Centro di Riferimento per la
Medicina di Genere
Istituto Superiore di Sanità

FARMACOLOGIA DI GENERE: IL PARADOSSO PRECLINICO

L'immissione in commercio di un farmaco prevede un percorso di sperimentazione complesso, che comprende l'acquisizione di tutte le valutazioni necessarie ad assicurare i requisiti di sicurezza e di efficacia, propri della molecola oggetto di studio. Prima, quindi, che il farmaco possa raggiungere gli scaffali della farmacia, sono necessarie numerose fasi di sperimentazione sia preclinica che clinica. Partendo, infatti, dallo studio degli effetti del farmaco sulle cellule, si passa attraverso la sperimentazione sugli animali, fino ad arrivare al suo utilizzo nella specie umana.

Mentre a partire dal 1993 negli Stati Uniti è in vigore una legge che impone agli studi clinici finanziati dal National Institutes of Health di includere nelle popolazioni oggetto di studio sia donne che uomini, nessuna legge ad oggi impone l'inclusione contemporanea di animali maschi e femmine negli studi preclinici, sebbene qualche rara raccomandazione sia stata emanata.

Tranne i casi in cui l'oggetto della sperimentazione è rappresentato da una ipotesi di studio che indagli nell'universo femminile, la ricerca farmacologica condotta nei laboratori si avvale, nella gran parte dei casi, di animali maschi in quanto storicamente ritenuti meno "problematici". Ciò nasce dalla convinzione che le fluttuazioni ormonali troppo repentine che caratterizzano le femmine (il ciclo ovarico di topi/ratti dura 4-5 giorni) possono essere fonte di grande variabilità nei risultati ottenuti, con relative difficoltà interpretative, e maggiori difficoltà, per i ricercatori, di veder pubblicati i propri lavori. L'utilizzo di animali femmine richiederebbe, infatti, un aumento del numero di animali da utilizzare, con un inevitabile aumento del tempo necessario alla sperimentazione e dei costi da sostenere. Poiché il ciclo ovarico è caratterizzato da 4 fasi diverse, sarebbero necessari 4 gruppi sperimentali di femmine, a fronte di un solo gruppo di maschi.

Tuttavia, entrambi i sessi presentano una certa variabilità ormonale, e non appare scientificamente giustificata la richiesta della sola valutazione del ciclo ormonale femminile, senza la parallela valutazione, ad esempio, dei livelli di testosterone nei maschi dominanti. È stato, infatti, dimostrato che i livelli circolanti di testosterone sono 5 volte superiori nei maschi dominanti rispetto a quelli sottomessi. Nonostante tale evidenza, il grado di variabilità osservato nei maschi viene

In questo numero



FOCUS SCIENTIFICO

Profili di miRNA fecali associati a età, sesso, BMI e stili di vita, in individui sani

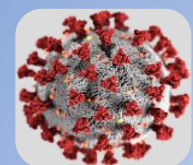
Pagina 3



FOCUS CLINICO

Sindrome di Tako-Tsubo e differenze di genere

Pagina 4



COVID-19 e MDG

Differenze di genere nell'impatto del Covid-19 sui livelli di attività fisica nell'infanzia

Pagina 6



OCCHIO SULL'ITALIA

La Medicina di Genere in Molise: 20 anni di attività

Pagina 7



APPROFONDIAMO

FXTAS (sindrome tremore/atassia associata al cromosoma X fragile): differenze di genere

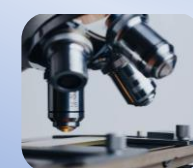
Pagina 9



MDG E' ANCHE...

Modello animale per la valutazione del rischio tossicologico delle persone Transgender in terapia ormonale

Pagina 10



...E LA RICERCA?

Lo studio "EPICURO – Effetto della supplementazione nutrizionale con CURcuma sulla performance cognitiva in Soggetti con sindrome metabolica"

Pagina 11

considerato accettabile e sufficientemente rigoroso, da un punto di vista scientifico. Tale storica “credenza” è stata recentemente smentita in due eleganti lavori, che dimostrano inequivocabilmente come, sia nei topi che nei ratti, il coefficiente di variabilità (valutato rispettivamente su 9932 e oltre 6000 misurazioni) sia assolutamente sovrapponibile nei due sessi.

In realtà, la valutazione ormonale dovrebbe meritare la stessa importanza nei due sessi e sia il ciclo estrale femminile che la dominanza nella gabbia maschile dovrebbero essere considerati come potenziali fonti di variabilità. Tale approccio rappresenterebbe un fattore essenziale nell’avanzamento della medicina personalizzata e, nello stesso, tempo, utilizzando modelli statistici appropriati, consentirebbe di ridurre il numero di animali necessari nella sperimentazione preclinica.

Non dobbiamo dimenticare che il sesso e l’età rappresentano le due maggiori variabili nell’incidenza, nel rischio, nella presentazione di una patologia, e nel suo trattamento. Pertanto, trattare i due sessi nella stessa identica maniera (ignorando, ad esempio, il diffuso utilizzo femminile degli anticoncezionali), sarebbe tanto inappropriato quanto trattare un bambino come fosse un adulto. Ignorare le differenze tra i due sessi, soprattutto a partire dalla ricerca preclinica, è pericoloso e, oserei dire, colpevole. Colpevole non solo

per gli sperimentatori, ma anche per gli editori di riviste scientifiche, i quali dovrebbero accettare solo manoscritti che prevedono l’utilizzo di entrambi i sessi, a meno che non venga giustificata la necessità di utilizzo di un solo sesso, con le relative implicazioni. In quest’ultimo caso, tale limitazione dovrebbe essere già presente nel titolo del manoscritto. Pochissime riviste ad oggi forniscono indicazioni agli autori in tal senso.

Anche i finanziamenti, pubblici e privati, dovrebbero considerare solo proposte progettuali in cui il superamento di tale criticità è garantito.

Per superare il sex bias che caratterizza la sperimentazione animale, abbiamo bisogno di misure stringenti e definitive, non di appelli volontari. E’ tempo ormai, per gli sperimentatori, gli editori e i finanziatori, di consegnare gli studi preclinici sex-biased alla storia della medicina, e di avvicinarsi sempre più alla medicina moderna.

*Science 2019; 364:825-826.
Neurosci Biobehav Rev. 2014; 40:1-5.
Biol Sex Differ. 2016; 7: 34*



Prof.ssa Luigia Trabace

**Docente in Farmacologia
Università di Foggia**



Università di Foggia

Profili di miRNA fecali associati a età, sesso, BMI e stili di vita, in individui sani

Lo sviluppo della medicina di precisione ha coinvolto nuovi approcci sperimentali che permettono caratterizzazioni molecolari su larga scala prima impensabili, evidenziando l'importanza di analizzare l'eterogeneità delle popolazioni in studio. I cosiddetti "tratti comuni" (sesso, età, indice di massa corporea (BMI)), così come determinati stili di vita, non sono solo fattori rilevanti dal punto di vista epidemiologico, ma hanno un impatto non trascurabile anche nelle analisi molecolari, dove si studiano le funzioni biologiche a livello fisiologico o in relazione a diverse patologie. Negli ultimi anni, i microRNA, piccole molecole di RNA non codificanti per proteine e fondamentali nella regolazione dell'espressione genica, hanno dimostrato di essere promettenti biomarcatori diagnostici e prognostici non invasivi e misurabili in differenti campioni biologici, con un potenziale interesse clinico ¹. In particolare, i profili dei microRNA nelle feci possono essere degli ottimi biomarcatori per rilevare alcune malattie del tratto gastrointestinale o, in generale, per valutare lo stato di salute. Tuttavia, non ci sono studi estensivi su come i livelli di microRNA nelle feci varino in relazione a fattori antropometrici come l'età, il sesso e il BMI di un individuo o alle sue abitudini di vita oltre, naturalmente, alla sua dieta ².

Per esplorare questo ambito, profili di microRNA fecali sono stati analizzati in relazione con i tratti comuni sopracitati e alcune specifiche abitudini di vita in 335 soggetti sani. Tra i 594 microRNA rilevati (circa un sesto dei microRNA umani noti), 151 hanno mostrato livelli differenti in associazione con almeno una delle variabili esplorate. miR-638 è risultato tra i microRNA più interessanti, presentando contemporaneamente associazioni con età, sesso, fumo e BMI. Questo microRNA è coinvolto nella regolazione di importanti processi biologici collegati con le malattie cardiovascolari, confermando l'importanza di queste variabili come fattori di rischio. È importante notare che BMI e fumo sono risultate le variabili associate al più alto numero di microRNA differenzialmente espressi (tra cui alcuni condivisi). Infine, nove microRNA sono risultati differenzialmente espressi tra gli uomini e le donne inclusi nello studio: 5 microRNA (miR-324-3p, miR-324-5p, miR-1255b-5p, miR-3935 e miR-4675) e 4 (miR-3615-5p, miR-4326, miR-4418 e miR-4632-5p) sono risultati rispettivamente sovra e sottoespressi nei soggetti maschi. È interessante sottolineare che uno di questi microRNA, miR-3615-5p con bassi livelli di

espressione nei maschi rispetto alle femmine, presentava anche valori significativamente più bassi di espressione nelle donne in menopausa rispetto a quelle in età fertile.

Questi risultati suggeriscono che i microRNA nelle feci possano riflettere l'effetto dei fattori analizzati nella popolazione. Inoltre, è da evidenziare il fatto che diversi di questi microRNA regolano geni coinvolti proprio nei processi biologici influenzati dalle variabili analizzate. Alcune delle associazioni osservate hanno confermato precedenti studi effettuati su altri tipi di campioni biologici, altre invece sono state riportate dalla nostra analisi per la prima volta. Stabilire una relazione di causalità tra le variabili studiate e i profili di microRNA fecali è al momento difficile e non possiamo escludere il potenziale effetto anche di ulteriori fattori, incluso il microbioma intestinale ³. Tuttavia, considerando che alcuni dei microRNA associati con sesso, età, BMI e stili di vita sono anche potenziali marcatori per varie malattie, possiamo concludere che i loro profili dovrebbero essere considerati attentamente negli studi che valutano i microRNA fecali come biomarcatori molecolari.

Questo è in linea con quanto sottolineato recentemente da altri ricercatori che hanno dimostrato come i determinanti per la salute, biologici e sociali, in varie patologie presentino una grande variabilità in termini di prevalenza, rischio, fisiologia e risposta alle terapie tra uomini e donne sottolineando l'importanza dello studio delle differenze di genere nella biologia della salute.

1. *Sci Rep* 2021; 11:20645.

2. *Gut* 2021; 1-13

3. *MSystems* 2019; 4:e00289-19

Prof. Alessio Naccarati*

**Italian Institute for Genomic
Medicine (IIGM), c/o IRCCS
Candiolo, Candiolo, Torino**

**Candiolo Cancer Institute,
FPO IRCCS, Candiolo, Torino.**



*In collaborazione con la Dott.ssa Barbara Pardini, *Italian Institute for Genomic Medicine (IIGM), c/o IRCCS Candiolo, Candiolo, Torino; Candiolo Cancer Institute, FPO IRCCS, Candiolo, Torino.*

Sindrome di Tako-Tsubo e differenze di genere

La cardiomiopatia Tako-Tsubo, oggi più correntemente chiamata cardiomiopatia da stress, è stata descritta per la prima volta da autori giapponesi negli anni '90 del secolo scorso. Nel corso della sua storia ha ricevuto tanti nomi, che riflettono l'incerta sua collocazione nosografica: "*apical ballooning syndrome*", "*broken heart syndrome*", per citare i più significativi, oltre a quelli sopra menzionati.

È una malattia emblematica della differenza di genere, in quanto è quasi esclusiva ($\approx 90\%$ dei casi) del sesso femminile. Di solito sono colpite donne di età > 60 anni.

La presentazione clinica è tipica: dolore retrosternale protratto, a sbarra, veramente simil-infartuale. Spesso si associa compromissione emodinamica, con ipotensione anche importante, fino allo shock cardiogeno. L'elettrocardiogramma presenta delle alterazioni molto simili a quelle dell'infarto miocardico acuto (cioè un sopraslivellamento del tratto ST). Anche le troponine, gli enzimi tipicamente rilasciati dopo una lesione delle cellule miocardiche da qualsiasi causa, sono aumentate, ma non così tanto come si penserebbe guardando i sintomi e le alterazioni della dinamica (vedi sotto). Con questi elementi: dolore retrosternale, alterazioni ECG, aumento delle troponine, il sospetto di infarto miocardico è inevitabile, per cui queste pazienti vengono solitamente avviate alla coronarografia. E qui c'è la prima sorpresa: le coronarie sono indenni. E tuttavia sono presenti alterazioni della dinamica ventricolare sinistra importanti e tipiche: una acinesia delle regioni mesoventricolari e apicali, anteriore ed inferiore (responsabile dell'*apical ballooning*), con ipercinesia delle regioni basali. Così il ventricolo sinistro assume una forma simile ad un vaso che, in Giappone, serve per la cattura dei polpi (Tako(polpo)-Tsubo(vaso)). Attenzione: le alterazioni della dinamica non sono però dovute a necrosi (danno miocardico irreversibile) ma a lesione (almeno in gran parte reversibile). Questo dato emerge chiaramente alla risonanza magnetica, che dimostra un diffuso edema miocardico con gradiente apico-basale, e non (solitamente) i segni della necrosi (*late gadolinium enhancement*, LGE).

L'evoluzione clinica è di solito favorevole, con restitutio ad integrum in qualche settimana o al più qualche mese. Ma se la compromissione della funzione ventricolare sinistra è importante, durante la fase acuta può verificarsi uno shock cardiogeno. Esiste anche la possibilità di una rottura di cuore (di qui l'altro nome *broken heart syndrome*), e quindi, in definitiva, esiste una mortalità ospedaliera non

elevata, ma significativa (1-5%).

Un elemento di estrema importanza e di interesse assoluto sono le circostanze di insorgenza della sindrome Tako-Tsubo. Praticamente in tutti i casi sembra che consegua ad un avvenimento particolarmente stressante, come un lutto, una rapina, un'aggressione, un incendio, anche un incidente stradale, avvenuto nei giorni, talvolta anche nelle settimane, precedenti. Per questo oggi questa patologia viene usualmente designata col nome di "cardiomiopatia da stress".

L'eziopatogenesi è tuttora molto dibattuta. Data la somiglianza clinica ed elettrocardiografica con la sindrome ischemica acuta, le arterie coronarie sono ancora da alcuni ritenute responsabili della sindrome. Certo non per alterazioni organiche, che sono assenti, ma eventualmente per fenomeni funzionali, come lo spasmo. Però le alterazioni della dinamica, assai tipiche, non sono congruenti con la distribuzione delle coronarie. Più probabile un ruolo delle catecolamine. I recettori delle catecolamine non sono distribuiti uniformemente nel ventricolo sinistro, ma sono presenti appunto particolarmente nella zona apicale. È facile pensare che uno stimolo neurovegetativo (stressante) importante determini uno spasmo microvascolare in quelle regioni e quindi le alterazioni tipiche della dinamica. Il fatto che sia stato segnalato qualche caso di Tako-Tsubo in pazienti con feocromocitoma appoggia questa ipotesi, ma non esistono altre prove oggettive. Infine va anche ricordata una possibile eziologia infiammatoria. Non esiste una terapia specifica. I farmaci per la cardiopatia ischemica sono probabilmente inutili, mentre vanno eventualmente usati farmaci per il sostegno dell'emodinamica, se compromessa. Teoricamente i betabloccanti dovrebbero essere indicati, ma non ci sono certezze su questo punto.

Eur Heart J. 2018; 39:2032-2046

Eur Heart J. 2018; 39:2047-2062

Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2016; 5:298-307

Prof. Renato Razzolini

**Associato di Cardiologia FR,
Studio senior
Università di Padova**



Analisi descrittiva e informativa della salute delle persone migranti in ottica di genere

Al 1° gennaio 2021 gli stranieri residenti in Italia sono 5.013.000 di cui la maggioranza è costituita da donne (51,7%). Le comunità di migranti in Italia vivono ancora oggi in condizioni di marginalità sociale, con difficoltà di accesso ai servizi offerti dal nostro servizio sanitario dovute essenzialmente a barriere linguistiche, difficoltà nella comprensione delle procedure necessarie all'accesso, sfiducia in un sistema diverso che non viene riconosciuto come proprio, difficoltà nel rapporto con gli/le operatori/operatrici. È necessario inoltre considerare le differenze di genere, nell'accesso e nell'utilizzo dei servizi, dovute a motivi culturali e religiosi.

Alla luce di ciò, si rende necessario promuovere l'informazione e la formazione indirizzate ad una pluralità di figure socio-sanitarie che si trovano ad interagire a vario titolo con la popolazione migrante. Il Gruppo di lavoro (GdL) "Diseguaglianze di salute legate a genere" dell'Osservatorio dedicato alla Medicina di Genere, ha deciso di produrre un documento rivolto al personale sanitario al fine di delineare in maniera concreta quale possa essere un corretto modo di comunicare con il/la paziente straniero/a migrante e di rispondere ai suoi bisogni di salute, tenendo in considerazione le differenze legate al genere. Il documento intitolato: "Analisi descrittiva e informativa della salute delle persone migranti in ottica di genere. Raccomandazioni per il personale sanitario" è stato approvato nella seduta plenaria dell'Osservatorio tenutasi il 16 giugno 2022 e può essere scaricato dalla sezione documenti del sito web dell'Osservatorio <https://www.iss.it/osmg-l-osservatorio>. Per la stesura di questo documento il GdL si è avvalso dell'esperienza dei seguenti esperti che a diverso titolo sono impegnati sull'argomento:

- Dott.ssa Maria Augusta Angelucci, Dipartimento Salute Donna e Bambino, AO San Camillo Forlanini, Roma
- Dott. Claudio Giovannini, Centro di Riferimento per la Medicina di Genere, Istituto Superiore di Sanità, Roma
- Prof. Walter Malorni, Centro per la Salute Globale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
- Dott.ssa Raffaella Michieli, Medico di Medicina Generale, Esperta in Medicina di Genere.

Il documento si apre con un quadro generale della popolazione straniera in Italia e delle sue caratteristiche

in termini di variabili etniche, religiose, socio-economiche, per poi descrivere l'influenza di tali variabili sull'accesso al sistema sanitario. Vengono quindi affrontate le problematiche relative alla medicina territoriale e le principali criticità riscontrate nella comunicazione con gli/le utenti stranieri/e nel contesto della medicina generale. Un paragrafo è stato dedicato alle caratteristiche e problematiche dell'immigrazione femminile e un altro paragrafo ad altre minoranze citando in particolare l'esempio delle comunità Rom e Sinti.

Il documento si conclude con alcune utili e concrete raccomandazioni per il personale sanitario, di cui di seguito riportiamo alcuni esempi:

- Gli appartenenti a molte confessioni religiose hanno serie difficoltà, anche in momenti di emergenza, a farsi visitare o anche solo "seguire" e curare da operatori sanitari dell'altro sesso. In tali casi, quando possibile, chiedere ad un collega o ad una collega di intervenire.
- In alcune culture e religioni per gli uomini è considerato una *diminutio* sociale esser malati. È quindi necessario prestare la propria opera cercando di convincere il paziente a farsi curare, ad esempio in caso di malattie croniche.
- Gli screening oncologici non sono abitualmente effettuati se non da una minoranza. Vanno quindi attivamente consigliati.
- Alcune culture e religioni, specie islamiche subsahariane, considerano le mutilazioni genitali femminili come un obbligo religioso stabilito dal Corano. L'anamnesi deve quindi tener conto di questa possibilità ed eventualmente provvedere a organizzare dei percorsi sanitari specifici.

Dott.ssa Agnese Nadia Canevari
Ufficio Nazionale Anti Discriminazioni Razziali (UNAR), Presidenza del Consiglio dei Ministri

Dott.ssa Elena Ortona
Primo Ricercatore, Direttore Unità di Fisiopatologia genere-specifica, Centro di Riferimento per la Medicina di Genere, Istituto Superiore di Sanità

Dott.ssa Cristina Tamburini
Segretario Generale, Ministero della Salute

Differenze di genere nell'impatto del Covid-19 sui livelli di attività fisica nell'infanzia

Praticare attività fisica (AF) regolarmente durante la crescita comporta numerosi benefici per la salute, in termini cardiorespiratori, muscolari, sulla salute cardio-metabolica, ossea e mentale; parallelamente influisce positivamente sulle funzioni cognitive e di conseguenza sul rendimento scolastico. Per questo motivo nel 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha aggiornato le sue linee guida "WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour"¹ raccomandando a bambini/e e adolescenti di praticare almeno 60 minuti di AF giornalieri con intensità da moderata a vigorosa come dose minima per tutelare la salute. Il mancato raggiungimento dell'AF raccomandata per le diverse fasce di età è definito "inattività fisica" (IF), ed è riconosciuto come problema pandemico, responsabile, in quanto quarto fattore di rischio, dell'8% della mortalità globale.

Secondo una recente indagine europea condotta da Steen-Johannessen J. *et al.*², utilizzando strumentazioni oggettive per monitorare l'AF, solo il 29% dei/delle bambini/e viene classificato come sufficientemente attivo. La prevalenza di bambini/e attivi/e è più alta nel nord Europa (31%), intermedia nel centro (26%) e significativamente più bassa nel sud (23%).

In merito alle differenze di genere i bambini sono più attivi (13 minuti/giorno) e trascorrono meno tempo in attività sedentarie rispetto alle bambine (8 minuti/giorno)².

In conseguenza delle politiche volte a controllare la diffusione di SARS-CoV-2, i livelli globali di IF in bambini/e sono significativamente aumentati, probabilmente esacerbando una situazione pandemica già esistente. La chiusura delle scuole ha sottratto agli/alle alunni/e diverse opportunità per essere fisicamente attivi/e, come l'educazione fisica, la ricreazione in classe e altre attività di gioco libero e movimento. Comportamenti salutari come il pendolarismo attivo verso la scuola, un'ottima strategia per aumentare i livelli di AF, sono stati limitati durante il COVID-19 ed era difficile supporre che tali abitudini potessero essere compensate a casa. Inoltre, durante questo periodo, altre restrizioni come la chiusura di parchi giochi e dei centri sportivi hanno ulteriormente ridotto le possibilità di essere coinvolti

in AF sia strutturata che non strutturata.

L'università di Bologna ha condotto lo studio I-MOVE per indagare l'impatto del COVID-19 sui livelli di AF in un campione di alunni/e della scuola primaria confrontando i dati raccolti, sia tramite accelerometri che con questionari, da ottobre 2019 a gennaio 2021.

In tutti i partecipanti si è osservata una riduzione generale dei livelli di AF. Analizzando le differenze di genere è stato riscontrato un impatto maggiore tra i maschi, che hanno ridotto significativamente i loro livelli di AF rispetto alle partecipanti femmine, che hanno invece mostrato un calo minore.

Questi risultati sono in linea con la situazione europea e vengono chiarificati dal fatto che generalmente i maschi sono più abituati a praticare sport di squadra organizzati, la maggior parte dei quali è stata interrotta durante la pandemia e sono stati quindi inevitabilmente maggiormente colpiti dagli effetti delle restrizioni.

Una recente review condotta da Yomoda *et al.* ha confermato lo stesso trend del nostro studio: gli effetti a lungo termine del COVID-19 sui livelli di AF impattano maggiormente sulla popolazione scolastica maschile. Possiamo concludere quindi che i maschi in età scolare sono stati colpiti in modo maggiore dalle restrizioni attuate durante il COVID-19 rispetto alle coetanee femmine, che pur partivano da livelli più bassi di attività fisica. Questi risultati sono fondamentali per indirizzare interventi mirati di sanità pubblica, nello specifico di promozione della salute e dell'AF a scuola, tenendo conto delle differenze di genere.

1. *Br J Sports Med.* 2020;54:1451-1462

2. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2020;17:38

Dott.ssa Alice Masini,

Dott.ssa Aurelia Salussola

Prof.ssa Laura Dallolio

Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna

La Medicina di Genere in Molise: 20 anni di attività



L'attenzione alle differenze di genere in medicina, in una piccola regione di circa 300.000 abitanti, è iniziata sin dal lontano 2001 con il Congresso "Alcool, donna e Salute" svoltosi ad Isernia nella sede dell'Università del Molise, con il coinvolgimento multidisciplinare di esperti nazionali e regionali, sia ospedalieri che universitari su questo tema. Con il primo articolo "Medicina di Genere i progressi ed i problemi ancora da risolvere" pubblicato su Doctor, la Medicina Interna del Molise ha dichiarato ufficialmente il suo interesse per questa nuova branca delle scienze mediche, interesse traslato poi a tutti gli internisti italiani attraverso la Società scientifica F.A.D.O.I. (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti) che sin dal 2011 ha costituito l'Area di Medicina di genere FADOI e me ne ha affidato la responsabilità. Costante è stata in Molise l'attività di formazione in Medicina di Genere (MdG) del personale sanitario e non, con il coinvolgimento di: ASREM (6° Edizione "INCONTRI CON L'ESPERTO"), Università del Molise (dall'aa 2017-18 la MdG è tra gli obiettivi formativi), Università La Sapienza-Polo didattico del Molise (Corso di Medicina Interna), Ordine dei Medici di Campobasso (4° Edizione del Congresso di MdG Regionale), Ordine dei Giornalisti del Molise (Congresso "MdG formazione/Informazione"), nonché negli anni 2016-2018 le campagne di informazione sul "rischio cardiovascolare nella donna" con la Onlus "Il Cuore delle donne" (Progetto Europeo GENCAD con i foglietti informativi "Cardiopatia ischemica nella donna", Progetto SCUOLA per docenti e studenti e di screening cardiovascolare sulle donne dei paesi montani ADOTTA UN COMUNE); oltre all'attività di ricerca svolta dalle strutture sanitarie pubbliche e private del Molise. L'attività scientifica regionale si è concretizzata nella produzione di oltre 40 articoli in tema di MdG, pubblicati sulle principali riviste nazionali/internazionali di cui molte indicizzate. La partecipazione in rappresentanza del Molise alla stesura del "Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere" (in attuazione dell'articolo 3, comma 1, Legge 3/2018) come componente del Tavolo nazionale degli esperti e referenti regionali, ha consentito l'immediato recepimento del Piano da parte della Direzione Generale per la Salute. Tutta questa attività non si è fermata durante la pandemia, partecipando attivamente come relatori/moderatori in modalità webinar ad oltre 30 eventi (congressi, seminari...) promossi dalle principali Società scientifiche italiane; quest'anno inoltre, al *10th International Congress of Gender Medicine* (IGM) che si terrà in Italia a Padova, siamo tra i membri *dell'Italian Scientific Committee* del congresso ed abbiamo presentato un abstract sulle "Differenze di genere nella mortalità dei pazienti NO-COVID".

Prof. Cecilia Politi

Direttore UOC Medicina Interna P.O. "F. Veneziale" - Isernia
Responsabile Area Medicina di Genere e Presidente Regione Molise F.A.D.O.I
(Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti)
Referente Regione Molise per la Medicina di Genere presso il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità
Docente di Medicina Interna e di Endocrinologia "Università la Sapienza" -Polo didattico del Molise



Differenze di genere e cronicità

In Italia l'aumento dell'aspettativa di vita legato al miglioramento delle condizioni sociali, economiche e sanitarie degli ultimi decenni è stato accompagnato dall'aumento della prevalenza delle malattie croniche e degenerative. Tali patologie, causate in gran parte da comportamenti e stili di vita scorretti, si manifestano prevalentemente in individui adulti e anziani, rappresentando un *burden* sanitario elevato in termini di morbilità e mortalità assorbendo un'importante parte delle risorse disponibili. Già dopo i 65 anni e prima dei 75 anni, più della metà delle persone convive con una o più patologie croniche, interessando i tre quarti degli over 85 anni, di cui la metà con due o più patologie croniche. Le differenze di genere nella cronicità e nelle policronicità risultano significative dopo i 65 anni, con una prevalenza maggiore nel genere femminile. Una parte di queste differenze dipende dalla struttura demografica, mediamente più anziana per le donne, quindi maggiormente esposta a patologie legate all'età anziana. Al netto della struttura demografica, esistono differenze di genere per singole patologie, in termini di incidenza, di sopravvivenza e di esposizione a fattori di rischio. Altri fattori che influiscono sulle differenze di genere sono legati alla prevenzione, in particolare all'adesione ai programmi per la diagnosi precoce delle malattie.

Dai dati del *network Health Search* (HS) della Medicina Generale, in Italia, emerge che la prevalenza di pazienti con multicronicità risulta in crescita dal 2015 (23,9%) al 2020 (25,2%), interessando maggiormente le donne

rispetto agli uomini (nel 2020 valori pari al 28,6% e 21,6%, rispettivamente) (dati non mostrati).

In particolare, risulta una prevalenza maggiore nel genere femminile per alcune patologie come l'osteoartrite (20,1% vs 12,2%), i disturbi tiroidei (26,0% vs 7,4%) e l'asma (9,6% vs 8,2%). Al contrario, invece, il genere maschile risulta maggiormente colpito da diabete mellito tipo 2 (9,0% vs 7,3%), ictus (5,0% vs 4,4%), malattie ischemiche del cuore (5,9% vs 2,9%) e broncopneumopatia cronica ostruttiva (3,5% vs 2,5%). Per la prevalenza di ipertensione, scompenso cardiaco congestizio e Parkinson, invece, non si registrano differenze tra generi (Figura).

Da quanto brevemente esposto, la prevalenza delle malattie croniche risulta in aumento e coinvolge ormai più del 50% degli over 65 anni, con importanti differenze di genere. La gestione di tali pazienti rappresenta una priorità e deve essere sempre più basata sullo studio dei fattori genetici e biologici (e, dunque, anche legati al genere) oltre a quelli socio-sanitari, al fine di garantire un'assistenza sempre più personalizzata e centrata sul paziente. Tuttavia, è opportuno ricordare che tali malattie sono prevalentemente legate agli stili di vita e, dunque, prevenibili o quantomeno ritardabili. In questo contesto, le attività di prevenzione attraverso la promozione di comportamenti e abitudini sane (corretta alimentazione e attività fisica), già nei bambini e negli adolescenti al fine di crescere degli adulti in salute, dovrebbe essere una priorità delle Istituzioni.

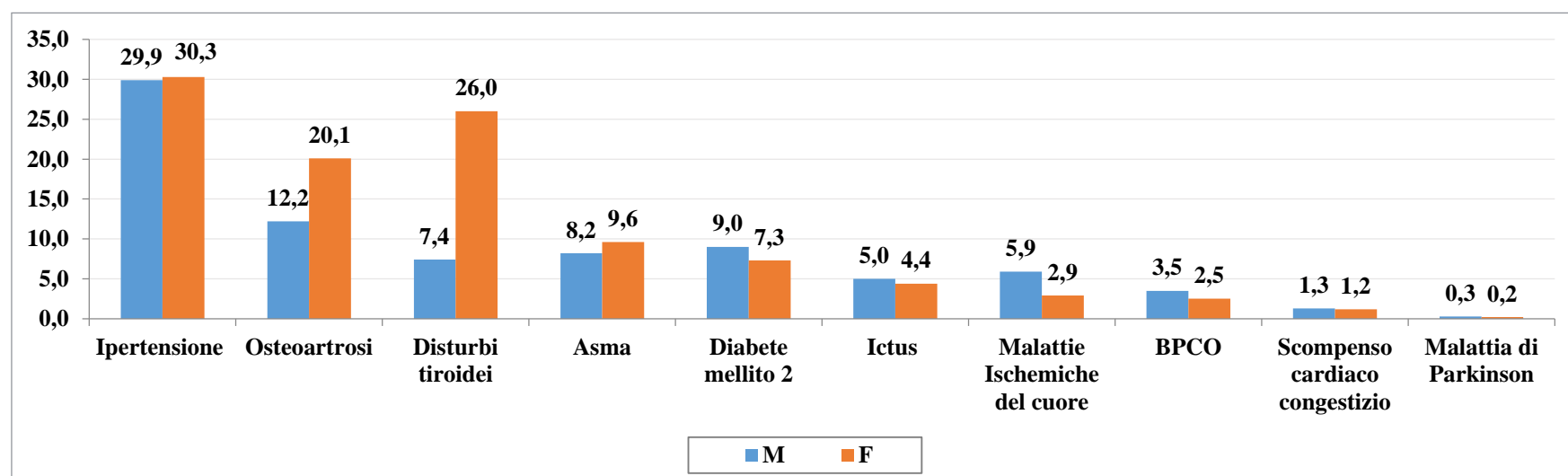


Figura - Prevalenza (valori per 100) delle principali patologie croniche tra gli assistiti dai Medici di Medicina Generale aderenti al network Health Search per genere - Anno 2020

Fonte dei dati: Fonte dei dati: HS/IQVIA Health LPD, Rapporto Osservasalute 2021. Anno 2022

dott. Leonardo Villani, dott.ssa Floriana D'Ambrosio
 Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane
 Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica-Sezione di Igiene
 Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma



UNIVERSITÀ
 CATTOLICA
 del Sacro Cuore



FXTAS (sindrome tremore/atassia associata al cromosoma X fragile): differenze di genere

La sindrome “tremore/atassia associata al cromosoma X fragile” (FXTAS) è una malattia neurodegenerativa rara ed è una delle più frequenti cause monogeniche di tremore progressivo e di atassia ad esordio tardivo, generalmente oltre i 50 anni di età. Il quadro è eterogeneo e si associa ad alcuni segni peraltro variabili, che comprendono il tremore di movimento (“intenzionale”), il disequilibrio, le disfunzioni esecutive del lobo frontale, un’alterazione cognitiva spesso di tipo “frontale”. Manifestazioni meno comuni sono neuropatia, disautonomia, parkinsonismo, sintomi psichiatrici quali depressione e ansia. Le donne portatrici in genere presentano segni meno gravi rispetto ai maschi, ma sono a rischio di sviluppare insufficienza ovarica primitiva, dolori muscolari e ipotiroidismo ¹.

Espansioni trinucleotidiche CGG più ampie di 200 ripetizioni, all’interno del gene FMR1 sul cromosoma X, conducono ad un grave disturbo dello sviluppo neurologico denominato sindrome dell’X fragile (che si manifesta in modo più severo nei maschi rispetto alle femmine).

Ripetizioni più contenute, generalmente da 55 a 200 triplette CGG (definite in modo del tutto improprio “premutazione”, mentre invece si parla a tutti gli effetti di una alterazione patogenetica causa di malattia) portano alla FXTAS ².

La sindrome FXTAS si presenta in forma atipica. In particolare nelle donne, lo spettro fenotipico è molto ampio, da casi severi ad esordio nell’età giovane adulta, a forme molto lievi ad esordio in età avanzata. Abbiamo recentemente descritto il caso di una paziente che dopo l’età di 70 anni ha iniziato a manifestare episodi di peggioramento acuto “episodico” del quadro neurologico (Figura) ².

La minore gravità del quadro nelle donne (con minor penetranza ed espressività) è dovuta alla presenza di un secondo cromosoma X senza espansione nucleotidica e pertanto parzialmente protettivo.

Vi sono inoltre altri motivi di maggior variabilità del quadro clinico nelle pazienti donne. Ad esempio, le pazienti portatrici della “premutazione” possono manifestare altre problematiche, compresa (frequentemente) l’insufficienza ovarica precoce. Anche le manifestazioni psichiatriche/comportamentali sono molto frequenti nelle donne.

Gli ormoni sessuali femminili sembrano avere un’azione protettiva contro la neurodegenerazione, soprattutto a livello mitocondriale, e vi sono studi in corso (anche sulla popolazione maschile) per valutare l’efficacia del

“neurosteroidi” allopregnenolone nella FXTAS ³. Inoltre, uno dei due cromosomi X (spesso quello portatore dell’espansione nucleotidica) può essere epigeneticamente silenziato per mezzo della metilazione.

È importante ai fini di una corretta consulenza genetica prendere in considerazione la FXTAS in ogni paziente di entrambi i sessi con atassia e/o tremore, non riconducibili ad una diversa diagnosi.

Poiché vi sono evidenti differenze tra il genere maschile e femminile con FXTAS, è opportuno che gli studi futuri su tale patologia tengano presente tale specificità e valutino separatamente i due generi. Poiché ad oggi sono disponibili terapie unicamente sintomatiche, la speranza è che una miglior comprensione di questa complessa malattia neurodegenerativa conduca allo sviluppo di terapie mirate.

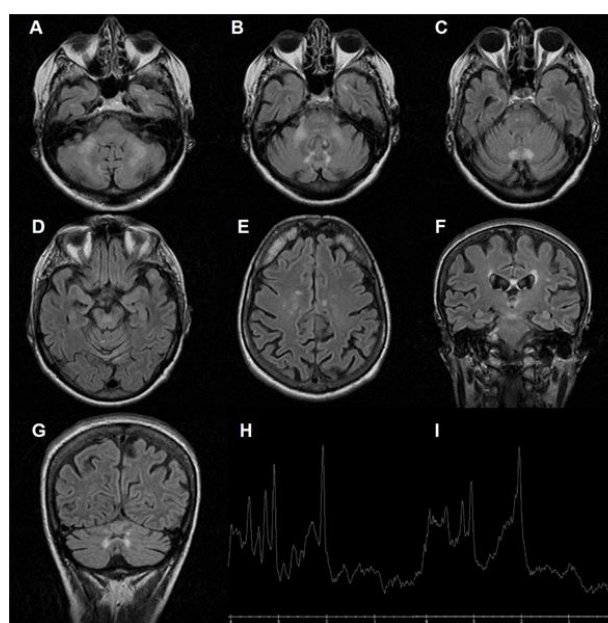


Figura. Alterazioni della sostanza bianca in una paziente con FXTAS ².

1. Orphanet. Sindrome dell’X fragile con tremore/atassia. <https://www.orpha.net/>
2. *J Clin Med.* 2022; 11:1002
3. *Curr Opin Neurol.* 2021; 34: 541-546

Dr. Daniele Orsucci

SC Neurologia, Ospedale San Luca, Lucca

orsuccid@gmail.com;
daniele.orsucci@uslnordovest.toscana.it



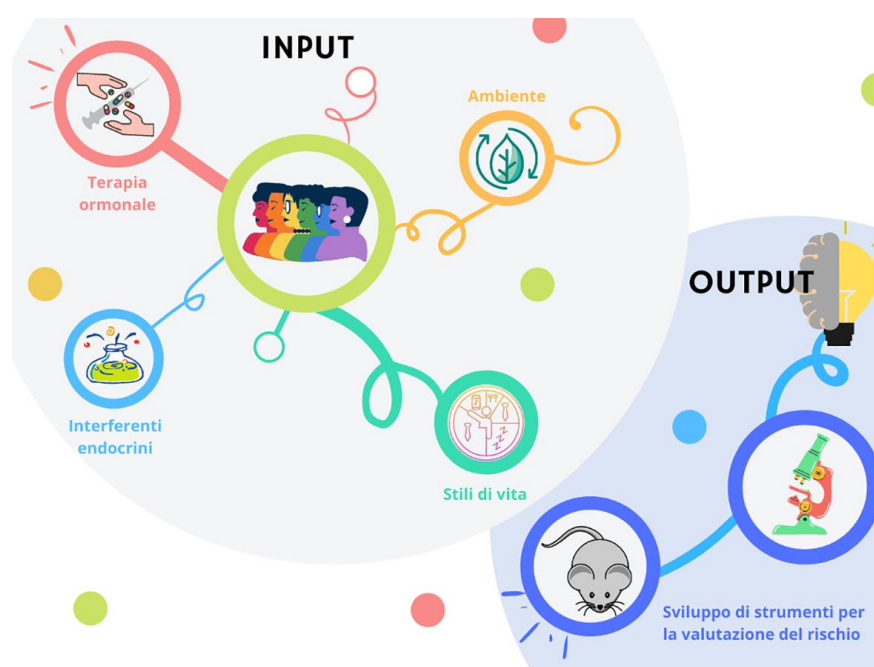
Modello animale per la valutazione del rischio tossicologico delle persone Transgender in terapia ormonale

Il termine transgender (TG) si riferisce a persone la cui identità di genere ed il cui comportamento sono differenti da quelli definiti dalle norme sociali per il sesso di nascita. Per questo motivo, un gran numero di persone TG si sottopone, spesso per tutta la vita, a terapie ormonali di affermazione di genere (HT) che implicano la somministrazione di testosterone per gli uomini TG ed estrogeni insieme ad agenti anti-androgeni per le donne TG. La HT è il sistema meno invasivo che permette all'individuo di ottenere le caratteristiche fisiche che percepisce come affini, tuttavia si tratta di un trattamento cronico con farmaci i cui effetti a lungo termine sono a tutt'oggi poco noti, ma non dovrebbero essere trascurati. Oltre alla HT, le persone TG sono quotidianamente esposte alle sostanze chimiche diffuse nell'ambiente di vita, negli alimenti, etc. Molte di queste sostanze sono Interferenti Endocrini (IE), un gruppo eterogeneo di contaminanti di origine naturale o antropogenica che mimano o interferiscono con l'omeostasi endocrina a vari livelli, determinando effetti a lungo termine in organi e tessuti afferenti ai sistemi riproduttivo, immunitario, nervoso e metabolico. Gli IE sono diffusi in molti prodotti di uso quotidiano come bottiglie in plastica, contenitori per alimenti, detersivi, alimenti, cosmetici e pesticidi; ciò ne determina un'esposizione continua durante tutto il ciclo vitale ¹.

Il sistema endocrino delle persone TG che si sottopongono a HT viene iper-stimolato e spesso il bersaglio della HT è lo stesso degli IE; dunque è logico ipotizzare che la salute delle persone TG debba essere accuratamente controllata con strumenti specifici. Oltre alla HT, le persone TG mostrano comportamenti e stili di vita peculiari che contribuiscono a farne un sottogruppo di popolazione particolarmente suscettibile e vulnerabile, che necessita di particolare attenzione nell'ambito della valutazione del rischio tossicologico, processo scientifico deputato all'identificazione ed alla stima dei rischi risultanti dall'esposizione ad agenti chimici e/o fisici attraverso tutte le possibili sorgenti ². Al momento però, per le persone TG non esistono strumenti specifici per studiare gli effetti tossicologici degli IE e degli altri contaminanti, compresi i potenziali effetti a lungo termine della HT. In tale contesto, lo sviluppo di un modello animale adeguato ed innovativo che mimi la HT di affermazione di genere rappresenta una priorità poiché permette di generare un set di dati unico e mirato a supporto del processo di valutazione

del rischio specifico per le persone TG.

Lo sviluppo del modello di roditore TG, sia per la transizione Maschio-Femmina sia per Femmina-Maschio, implica l'individuazione delle corrette dosi di farmaci da somministrare all'animale sulla base della valutazione di *endpoints* molecolari, biochimici, tissutali specifici quali i livelli di testosterone del cisgender corrispondente. I dati ottenuti rappresentano una solida ed affidabile base a supporto di efficaci politiche di prevenzione e protezione della salute delle persone TG ³.



Principali fattori che influenzano la suscettibilità e la vulnerabilità delle persone transgender da considerare nella valutazione del rischio.

1. *Endocr. Rev.* 2009; 30: 293-342
2. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66398>
3. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021; 18: 1264

Dott.ssa Roberta Tassinari

Dott.ssa Francesca Maranghi

**Centro di Riferimento per la Medicina di Genere
Istituto Superiore di Sanità**

roberta.tassinari@iss.it
francesca.maranghi@iss.it

Lo studio “EPICURO – Effetto della supplementazione nutrizionale con CURcuma sulla performance cOgnitiva in Soggetti con sindrome metabolica”

Con il Coordinamento delle Dott.sse Cirulli e Vari dell'Istituto Superiore di Sanità è stato recentemente avviato lo studio Epicuro, che si propone di dimostrare come una supplementazione dietetica con curcuma, formulata appositamente per essere altamente biodisponibile, possa agire su parametri infiammatori e metabolici e ridurre il rischio di declino cognitivo in soggetti con Sindrome Metabolica.

Tra i più comuni disturbi neurologici negli anziani vi è un progressivo deterioramento delle funzioni cognitive, una condizione globalmente denominata “demenza”¹. Numerosi fattori legati agli stili di vita sono correlati alla catena di processi che determina il passaggio da un disturbo cognitivo lieve alla vera e propria demenza ed è possibile che agendo su di essi se ne possa rallentare l'evoluzione. Tra i principali fattori di rischio si riportano la mancanza di esercizio fisico, il fumo, l'ipertensione e una dieta caratterizzata da un eccesso di zuccheri raffinati e di acidi grassi saturi. A questo proposito è interessante notare come le condizioni dismetaboliche sono state variamente correlate ad un peggioramento delle funzioni cognitive sulla base di meccanismi che insistono sullo stress ossidativo e su fattori infiammatori.

Con il termine “Sindrome Metabolica” si fa riferimento ad un insieme di fattori di rischio legati a condizioni sub-patologiche (obesità addominale, alti livelli di glicemia, di colesterolo e di pressione sanguigna) che aumentano la possibilità di sviluppare diabete e patologie cerebro-/cardiovascolari. Inoltre, tale condizione è stata ampiamente descritta come fattore di rischio che potrebbe accelerare il declino cognitivo. L'idea di contrastare il carico infiammatorio durante le fasi iniziali del deterioramento cognitivo e nelle condizioni predisponenti – quali la Sindrome Metabolica - ha favorito lo sviluppo di strategie terapeutiche volte a migliorare la capacità antiossidante e antinfiammatoria dell'organismo in toto. Studi epidemiologici sembrerebbero suggerire che i polifenoli, agendo come antiossidanti naturali, possano ritardare l'insorgenza di malattie neurodegenerative². Le capacità di polifenoli, come la curcumina, il resveratrolo e le pro-antocianidine di migliorare la funzione cognitiva nei modelli animali è stata ampiamente documentata³, mentre negli studi clinici gli effetti non sono sempre univoci e sinora non sono state valutate le possibili differenze nella risposta all'intervento nutrizionale legate al sesso dei soggetti.

Ciò è particolarmente importante, considerate le differenze nelle curve di invecchiamento nei soggetti anziani di sesso maschile e femminile, anche in relazione a stati infiammatori. Tra i polifenoli di origine botanica, la curcumina possiede un profilo di sicurezza che la rende un composto promettente per l'uso in malattie complesse, quali la malattia di Alzheimer ed il declino cognitivo ad essa associato. Essa possiede proprietà antinfiammatorie, antiossidanti, neuroprotettive ma ha una relativa bassa biodisponibilità che ne riduce le potenzialità terapeutiche.

Nello studio Epicuro saranno reclutati soggetti, maschi e femmine, che non presentano demenza ma che sono a rischio di insorgenza di patologie cognitive. Lo studio è monocentrico, randomizzato, in doppio cieco, con placebo e si svolge presso l'unità operativa di Medicina Interna, Endocrinologia e Diabetologia del Policlinico Universitario “Agostino Gemelli” di Roma. I soggetti (maschi e femmine in rapporto 1:1) verranno trattati con 1g/die di prodotto sperimentale (corrispondente a circa 200 mg di curcuminoide) e osservati per un periodo totale di 12 mesi (6 mesi di trattamento + 6 mesi di follow-up). I pazienti verranno sottoposti a test per verificarne la performance cognitiva, le funzioni esecutive e di attenzione, il linguaggio e la capacità di vivere quotidiana. Verranno fatte valutazioni (considerando i fattori sesso/genere) sulla composizione corporea, sulle proprietà arteriose, sul metabolismo glucidico, sull'assetto lipidico ed immunitario e sul microbiota intestinale. I risultati attesi sono che la somministrazione di curcuma ad alta biodisponibilità possa rallentare l'insorgenza di deficit cognitivi e contenere fenomeni infiammatori in confronto al gruppo trattato con placebo.

1. *Cold Spring Harbor Perspect Biol.* 2018; 10: a033118.

2. *Nutrients.* 2021; 13:1519.

3. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021; 121:89-105.

Dott.ssa Francesca Cirulli

Dott.ssa Alessandra Berry

Centro di riferimento scienze comportamentali e salute mentale, Istituto Superiore di Sanità

Dott.ssa Rosaria Vari

Centro di riferimento per la Medicina di Genere, Istituto Superiore di Sanità

Vincitrice del X Concorso A.M.M.I. 2021



Mi chiamo Barbara Mariotti, sono laureata in Bioinformatica e Biotecnologie Mediche ed ho conseguito il dottorato di ricerca in Biologia e Patologia Molecolare e Cellulare presso l'Università di Verona, dove svolgo la mia attività presso la sezione di Patologia Generale del Dipartimento di Medicina. I miei studi hanno come obiettivo principale la caratterizzazione dei meccanismi epigenetici e del ruolo degli RNA non-codificanti (lncRNA e miRNA) nella regolazione della risposta immunitaria innata durante il processo infiammatorio e in diverse condizioni patologiche. Recentemente ho preso parte a uno studio che ha l'obiettivo di caratterizzare numerosità e frequenza delle diverse popolazioni di leucociti circolanti e di identificare possibili correlazioni tra caratteristiche cellulari e cliniche in pazienti affetti da Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), una patologia caratterizzata da peculiarità cliniche, epidemiologiche e terapeutiche fortemente associate al sesso.

I risultati di questo studio evidenziano che i pazienti affetti da BPCO sono caratterizzati da alterazioni sesso-specifiche del numero di leucociti. In particolar modo, il rapporto neutrofili-linfociti (NLR), associato da molteplici studi alla severità della BPCO, aumenta solo in pazienti maschi, mentre le pazienti donne non evidenziano una significativa alterazione dell'NLR in confronto a donne sane. Questa alterazione è dovuta ad una diversa composizione leucocitaria, mentre pazienti maschi hanno un aumentato numero di neutrofili rispetto ai controlli, pazienti femmine non hanno alcuna alterazione a carico di queste cellule (Troianova N, Mariotti B. *et al.*, *International Journal of COPD*, 2021:16, 3539-3550). Dato il ruolo chiave che i neutrofili giocano nell'induzione del danno polmonare che caratterizza questi pazienti, mi sono quindi chiesta se, le alterazioni sesso-specifiche del numero di queste cellule, fossero accompagnate anche da alterazioni del profilo trascrizionale e dei meccanismi epigenetici che regolano le loro funzioni. Da questa domanda è nato il progetto "Caratterizzazione sesso-genere specifica del profilo trascrizionale ed epigenetico di neutrofili circolanti in pazienti affetti da BPCO: verso una medicina di precisione" grazie al quale sono risultata vincitrice del X Concorso di Medicina e Farmacologia di Genere 2021 bandito dall'Associazione Mogli Medici Italiani (A.M.M.I.).

Grazie al supporto di A.M.M.I. sarà possibile analizzare, mediante RNA- e *ChIP-sequencing*, il profilo trascrizionale ed epigenetico dei neutrofili di questi pazienti con l'obiettivo di identificare le funzioni cellulari alterate in maniera sesso-specifica. Infine, i risultati ottenuti saranno integrati con i dati clinici dei pazienti con l'obiettivo di identificare e descrivere possibili nuovi target farmacologici mirati allo sviluppo di approcci terapeutici personalizzati.



UNIVERSITÀ
di VERONA

Dipartimento
di MEDICINA

“Diritto alla salute, genere ed eguaglianza: un’analisi comparata della regolamentazione e promozione della *gender-specific medicine*”

Tesi di laurea in giurisprudenza, Università degli Studi di Trento



Mi chiamo Francesca Bortolin e mi sono laureata in giurisprudenza all’Università degli Studi di Trento (a.a. 2020-2021) con una tesi in Biodiritto dal titolo “Diritto alla salute, genere ed eguaglianza: un’analisi comparata della regolamentazione e promozione della *gender-specific medicine*”.

Sono venuta a conoscenza delle differenze sussistenti fra uomo e donna in ambito medico e farmacologico per puro caso, grazie a una rapida menzione della questione in un corso universitario.

L’argomento mi ha subito colpita e coinvolta, tanto che ho deciso di dedicare il mio lavoro di tesi alla medicina di genere, al fine di indagare la tematica dal punto di vista giuridico.

L’elaborato si pone i seguenti obiettivi: a) fornire una panoramica delle principali misure adottate a livello internazionale, sovranazionale e nazionale volte alla promozione di un approccio di genere alla salute, offrendo un quadro valutativo dei traguardi raggiunti e delle sfide aperte; b) grazie all’esercizio di comparazione così intrapreso, trarre alcune considerazioni circa l’opportunità di intervenire in materia con misure normative di natura vincolante, sull’esempio di quanto recentemente fatto nell’esperienza italiana (Legge n. 3 del 2018), attualmente un unicum nel panorama internazionale.

Come premessa iniziale, il lavoro di tesi approfondisce la stretta relazione che lega i concetti di genere, sesso e salute, operando un richiamo ai principi giuridici che rendono la promozione della medicina di genere un traguardo a cui ambire per il raggiungimento di una maggiore equità sociale. L’elaborato prosegue poi esaminando le principali problematiche e i maggiori fattori – uno generale e altri più specificamente connessi all’ambito medico sanitario – che incidono sull’effettivo conseguimento di un simile obiettivo: da un lato, l’adozione di politiche pubbliche in materia di pari opportunità e, dall’altro, la mancanza di dati raccolti e disaggregati per sesso e genere nell’ambito della ricerca e della pratica clinica, nonché la formazione del personale sanitario e l’informazione alla popolazione in tema di medicina di genere. Questi due binari narrativi costituiscono l’elemento caratterizzante l’intero elaborato, che guida la disamina delle misure adottate in materia a livello comparato e la valutazione della scelta italiana al fine di vagliarne la ripetibilità in termini di circolazione dei modelli.

In chiusura la tesi offre quindi: a) una riflessione sull’esigenza di comprendere il profondo significato della medicina di genere ai fini di una sua piena realizzazione; b) alcune considerazioni sull’irriducibilità del dialogo fra i vari ordinamenti menzionati al fine di cesellare strategie sanitarie sempre più adeguate e personalizzate al singolo individuo; c) un’analisi dei benefici che un simile approccio può apportare alla società nonché dei punti di criticità che suggeriscono una gestione particolarmente attenta e rigorosa del fenomeno. Con riferimento a quest’ultimo punto occorre infatti evitare che strategie potenzialmente vantaggiose si trasformino in armi a doppio taglio, contribuendo a rafforzare stereotipi dannosi per la salute e indebolendo le finanze dello Stato.



UNIVERSITÀ
DI TRENTO

- **Sex Differences in serum C-Reactive Protein Course after total hip arthroplasty**

Clin Orthop Surg. 2022; 14:48-55.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35251541/>

La proteina C-reattiva (PCR) viene utilizzata come marker infiammatorio utile anche nel rilevare infezioni dopo l'artroplastica totale dell'anca (THA). Il decorso generale dei livelli di PCR dopo la THA è ben noto, ma è incerta la sua associazione con il sesso. Lo scopo di questo studio è di indagare la possibile influenza del sesso sui livelli di PCR in pazienti maschi e femmine nei primi 10 giorni dopo l'intervento di THA in assenza di complicazioni post-operatorie.

- **Sex differences in risk of severe adverse events in patients receiving immunotherapy, targeted therapy, or chemotherapy in cancer clinical trials**

J Clin Oncol. 2022; 40:1474-1486
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35119908/>

In questo studio gli autori esaminano le possibili differenze di sesso nelle reazioni avverse, sia sintomatiche che oggettive, a diversi trattamenti per il cancro come le "target therapies" l'immunoterapia e la chemioterapia. I risultati dimostrano che le donne manifestano un rischio maggiore di reazioni avverse sintomatiche gravi in tutti i trattamenti, in particolare nell'immunoterapia. Inoltre, le donne che ricevono chemioterapia e immunoterapia manifestano un aumento di reazioni avverse ematologiche gravi. Questi risultati supportano l'ipotesi che il sesso possa modulare in modo indipendente la tossicità dei farmaci.

- **Monocyte trafficking and polarization contribute to sex differences in meta-inflammation**

Front Endocrinol (Lausanne). 2022; 13: 826320
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35422759/>

L'obesità è associata all'infiammazione sistemica e all'infiltrazione di cellule immunitarie nel tessuto adiposo. Topi maschi, sottoposti a dieta ricca di grassi, mostrano una maggiore infiammazione del tessuto adiposo rispetto alle femmine. In questo lavoro, gli autori studiano il dimorfismo sessuale nei pathways biologici dei macrofagi che infiltrano il tessuto adiposo di topi maschi e femmine alimentati con dieta ricca di grassi. Gli autori studiano inoltre le eventuali differenze di sesso nella migrazione dei monociti circolanti nel tessuto adiposo e la differenziazione in macrofagi. I risultati dimostrano che i monociti dei maschi, rispondono in maniera più efficace agli stimoli metabolici dando origine a macrofagi infiammatori. Una maggiore comprensione di questi meccanismi, che tenga conto anche delle differenze di genere, potrebbe contribuire alla prevenzione e al trattamento dell'obesità.

- **Sex differences in the aging murine urinary bladder and influence on the tumor immune microenvironment of a carcinogen-induced model of bladder cancer**

Biol Sex Differ. 2022; 13: 19
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35505436/>

Il cancro della vescica è responsabile di 200.000 decessi/anno nel mondo e si presenta come cancro della vescica muscolo invasivo o non muscolo invasivo. L'incidenza del carcinoma uroteliale della vescica è quattro volte maggiore nell'uomo rispetto alle donne; tuttavia, queste ultime presentano una malattia più aggressiva, una minore risposta all'immunoterapia ed hanno esiti clinici peggiori. I risultati di questo studio forniscono una visione completa dei cambiamenti dell'immunità mucosale associati all'invecchiamento nella vescica di topi maschi e femmine e sottolineano la necessità di includere la valutazione dei determinanti "sesso" e "età" nei modelli preclinici del cancro della vescica al fine di potenziare lo sviluppo di farmaci immunoterapici per una migliore risposta clinica.

- **The X in seX-biased immunity and autoimmune rheumatic disease**

J Exp Med. 2022; 219: e20211487
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35510951/>

Le differenze di sesso nella composizione e nella funzione del sistema immunitario umano, hanno importanti implicazioni cliniche: il genere femminile differisce dal genere maschile per quanto riguarda la suscettibilità alle malattie infettive, ai tumori (femmine più protette dei maschi) e alle malattie autoimmuni reumatiche sistemiche (femmine più suscettibili dei maschi). In questa review, gli autori analizzano le più recenti conoscenze a sostegno del ruolo del cromosoma X nella patogenesi delle malattie reumatiche autoimmuni, con particolare attenzione alla sindrome di Sjögren's, al lupus eritematoso sistemico e alla sclerosi sistemica.

- **Sex differences in thrombosis and mortality in patients hospitalized for COVID-19**

Am J Cardiol. 2022; 170: 112-117
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35282877/>

In questo studio gli autori analizzano l'influenza dell'età sul rapporto tra sesso e casi di trombosi o decesso in pazienti ricoverati per COVID19, tenendo conto anche delle differenze demografiche, delle comorbidità cliniche e delle manifestazioni della malattia.

Ricorda di iscriverti!

10th Congress of the International Society of Gender Medicine

Padova, Italia, 16-17 Settembre 2022

Per informazioni

<https://igmitaly2022.it/>



Eventi e corsi in Italia

- Congresso Professione Medica e Insalute **"Medicina di genere"**
Imola, 17 settembre 2022
Tutte le informazioni saranno disponibili su <https://www.professionemedicainsalute.it/>
- A.I.O.M. Etica in Oncologia **"Medicina di genere"**
Assisi (PG), 23-24 settembre 2022
<https://www.aiom.it/eventi-aiom/2022-etica-in-oncologia-medicina-di-genere/>
- **Save the date**
Congresso Inter-regionale AIDM SUD Basilicata-Calabria-Campania-Puglia-Sicilia
"Focus sulla medicina genere specifica"
18 - 19 novembre 2022, Bari

Notizie

- Il Centro di Riferimento per la Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità ha promosso uno studio dal titolo: "Differenze di genere nello stato di salute in due popolazioni di Caregiver familiari: uno studio pilota". Il progetto, promosso su tutto il territorio nazionale, ha lo scopo di studiare il rapporto tra stress e salute con particolare attenzione alle differenze di genere, attraverso la somministrazione ai Caregiver familiari di un questionario on-line. È in corso la compilazione del questionario accedendo al link <https://caregiver.iss.it>. Per ulteriori informazioni sul progetto vedi <https://www.iss.it/genere-e-salute>.

Corsi FAD

- È attivo il Corso ECM FAD da 50 crediti per tutte le Professioni Sanitarie "Medicina di Genere: oltre la Pillola Rosa e la Pillola Blu", organizzato dall'ISS.
Responsabile scientifico: prof. Walter Malorni;
Tutor: dott.ssa Marina Pierdominici.
Tutte le informazioni sono disponibili su: <http://www.by-business.com/corsi/ecm/medicina-di-genere-oltre-la-pillola-rosa-e-la-pillola-blu/>
- È attivo il Corso ECM FAD da 50 crediti, per tutte le Professioni Sanitarie "Genere, Sesso e Salute".
Responsabile scientifico: prof. Walter Malorni;
Tutor: dott.ssa Anna Ruggieri
Tutte le informazioni sono disponibili su: <https://www.by-business.com/corsi/medicina-di-genere-corso-fad-50-ecm>
- È attivo il Corso ECM FAD da 30 crediti, per tutte le Professioni Sanitarie "Microbiota: dalla nutrizione molecolare alla genomica nutrizionale".
Responsabile scientifico: dott.ssa Roberta Masella. Tutor: dott.ssa Rosaria Vari
Tutte le informazioni sono disponibili su: <https://www.by-business.com/corsi/fad-corso-di-formazione-ecm-microbiota>

VI CONGRESSO FONDAZIONE ONDA

La medicina territoriale in ottica di genere. La sfida del PNRR

28-29 settembre 2022

Il Congresso nazionale 2022 di Fondazione Onda, giunto alla sua sesta edizione, sarà dedicato al tema della sanità territoriale e dell'assistenza di prossimità, partendo dagli obiettivi delineati dalla missione "salute" del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza.

La prima giornata congressuale sarà riservata alla discussione delle strategie e delle relative criticità per la riorganizzazione e l'integrazione dei servizi territoriali e delle reti di prossimità, per lo sviluppo della telemedicina e l'innovazione del Servizio Sanitario Nazionale, mettendo a confronto alcune esperienze regionali. In ottica di territorialità e gestione multidisciplinare, saranno approfonditi gli aspetti clinici della Sindrome Long Covid alla luce delle evidenze scientifiche più recenti nelle diverse aree specialistiche di pertinenza, dalla pneumologia alla cardiologia, dalla neurologia alla psichiatria.

Nella seconda giornata di lavori, il tema della medicina territoriale sarà declinato in ottica di genere con riferimento ad alcune patologie croniche, in particolare: depressione, diabete, scompenso cardiaco, broncopneumopatia cronica ostruttiva, dolore cronico. L'ultima sessione avrà come focus la salute sessuale-riproduttiva femminile. Per ciascuna tematica è prevista una relazione introduttiva, seguita da una tavola rotonda volta a stimolare un dibattito interprofessionale.

L'evento si svolgerà in modalità virtuale e seguirà le nuove procedure per l'attribuzione, presso il Ministero della Salute, dei crediti ECM per la professione di Medico Chirurgo, Psicologo e psicoterapeuta, Ostetrica/o, Farmacista, Biologo, Infermiere, Tecnico della riabilitazione psichiatrica, Educatore professionale, Assistente Sanitario.

L'iscrizione, da effettuare entro il 23 settembre 2022, è gratuita.

Per consultare il programma e iscriversi:

<https://www.ideacpa.com/it/congressi/6-congresso-nazionale-onda>

È possibile presentare un poster entro il 31 agosto 2022 attraverso il sito della Segreteria Organizzativa iDea: <http://www.ideacongress.it/onda2022/poster/>



Medicina di Genere Newsletter

Ideato dal Prof. Walter Malorni

Responsabile: Luciana Giordani

REDAZIONE

Federica Delunardo e Beatrice Scazzocchio

COMITATO EDITORIALE

Luciana Giordani, Federica Delunardo e Beatrice Scazzocchio (Istituto Superiore di Sanità, Centro di Riferimento per la Medicina di Genere)

Elena Ortona e Angela Ianni Palarchio (Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere)

Anna Maria Moretti e Maria Gabriella De Silvio (Gruppo Italiano Salute e Genere)

CONTATTACI

Centro di Riferimento per la
Medicina di Genere

Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena 299
00161 Roma
Tel. +39 0649903640
Fax +39 0649903691
E-mail: mdg.iss@iss.it

Per iscriversi e ricevere la
Newsletter sulla vostra posta
elettronica o disdire la vostra
iscrizione e non ricevere più la
Newsletter scrivete una e-mail a:
mdg.iss@iss.it

La riproduzione degli articoli è autorizzata, tranne che per fini commerciali, citando la fonte. I pareri o le posizioni espressi in questa Newsletter non rispecchiano necessariamente in termini legali la posizione ufficiale del Centro di Riferimento per la Medicina di Genere (ISS), del Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere e del Gruppo Italiano Salute e Genere. Tutti i link sono aggiornati al momento della pubblicazione. Ogni responsabilità sul contenuto dei contributi pubblicati nella Newsletter è completamente a carico degli autori/autrici, che sono responsabili anche delle dichiarazioni relative alle affiliazioni.

IGM CONGRESS 2022

10th Congress
of the International Society
of Gender Medicine

**PADUA,
ITALY**
16-17 SEPTEMBER
2022



CONGRESS PRESIDENT

Giovannella Baggio (Padua, Italy)

CONGRESS VICE-PRESIDENTS

Teresita Mazzei (Florence, Italy)
Walter Malorni (Rome, Italy)

ITALIAN ORGANIZING COMMITTEE IGM 2022

Giovannella Baggio - Italian Research Centre for Gender Health and Medicine, Padua
Alessandra Caré - Reference center for gender medicine of the Italian National Institutes of Health, Rome
Walter Malorni - Catholic University of the Sacred Heart, Rome
Teresita Mazzei - (FNOMCeO) Italian Federation of Medical Councils, Florence
Anna Maria Moretti - (GISEG) Italian Group of Gender Medicine, Bari
Elena Ortona - Reference center for gender medicine of the Italian National Institutes of Health, Rome

INTERNATIONAL GENDER MEDICINE SCIENTIFIC BOARD

PRESIDENT

Alexandra Kautzky-Willer (Vienna, Austria)

Masahiro Akishita (Tokyo, Japan)
Giovannella Baggio (Padua, Italy)
Gillian Einstein (Toronto, Canada)
Dov Feldberg (Herziya, Israel)
Marek Glezerman (Tel Aviv, Israel)
Margarethe Hochleitner (Innsbruck, Austria)
Ineke Klinge (Maastricht, The Netherlands)

Marianne J. Legato (New York, USA)
Kateryna Ostrovska (Dnipro, Ukraine)
Vera Regitz-Zagrosek (Berlin, Germany)
Ute Seeland (Berlin, Germany)
Hiroaki Shimokawa (Narita, Japan)
Shiri Tenenbaum (Israel)
Mia von Euler (Stockholm, Sweden)

ITALIAN SCIENTIFIC COMMITTEE

Marialuisa Appetecchia (Rome)
Gennarina Arabia (Catanzaro)
Rossana Berardi (Ancona)
Maria Luisa Brandi (Rome)
Anna Maria Colao (Naples)
Eliana Ferroni (Padua)
Claudio Franceschi (Bologna)
Flavia Franconi (Sassari)
Silvio Garattini (Milan)
Adriana Maggi (Milan)
Roberto Manfredini (Ferrara)

Raffaella Michieli (Venice)
Maria Grazia Modena (Modena)
Biagio Moretti (Bari)
Cecilia Politi (Isernia)
Walter Ricciardi (Rome)
Anna Ruggieri (Rome)
Sabrina Santaniello (Rome)
Susanna Sciomer (Rome)
Isabella Tarissi De Jacobis (Rome)
Luigia Trabace (Foggia)
Antonella Vezzani (Parma)

Maria Gabriella De Silvio - GISEG Italian Health and Gender Group
Luca Fabris - Italian Research Center for Gender Health and Medicine
Rosa Maria Gaudio - University Center for Studies on Gender Medicine University of Ferrara
Francesca Merzagora - ONDA - National observatory of women's health and gender-specific care
Giuseppe Novelli - Lorenzini Foundation of Italy

<https://igmitaly2022.it/>