

Analisi  
strutturale,  
organizzativa e  
delle risorse  
per la Medicina  
generale in  
Italia

AZIONI PREVISTE	ATTORI	INDICATORI
A.1.1) Individuare i percorsi integrati di assistenza, dichiaratamente attenti alle differenze di sesso e genere	Ministero della Salute, ISS, AGENAS, Regioni, Enti e Aziende del SSN (Policlinici Universitari, IRCCS, Aziende Ospedaliere e Aziende sanitarie, Aziende Ospedaliere Universitarie, ecc)	Questionari online Report
A.1.2) Documentare e rendere fruibili per gli operatori le buone pratiche individuate	Ministero Salute, ISS, AGENAS, Regioni, Enti e Aziende del SSN	Siti web dedicati e aggiornamenti
A.1.3) Produrre in modo sistematico e diffuso le analisi dei ricoveri ospedalieri, della riabilitazione post-acuzie e del consumo di farmaci e dell'utilizzo di dispositivi medici, con dati sesso-stratificati	Ministero della Salute, ISS, AIFA, AGENAS, Regioni, Enti e Aziende del SSN	Questionari online, Report
A.1.4) Costruire mappe online di ambulatori, ospedali e istituti di ricovero e cura e riabilitazione che applichino la Medicina di Genere	Ministero Salute, ISS, IRCCS, AGENAS, Regioni, Enti e Aziende del SSN	Siti web dedicati e aggiornamenti

Promuovere  
la prevenzione  
e la diagnosi  
precoce delle  
patologie in  
un'ottica di  
genere

AZIONI PREVISTE	ATTORI	INDICATORI
A.2.1) Utilizzare in un'ottica di genere, i sistemi di sorveglianza definendo indicatori genere-specifici sulla prevalenza di fattori di rischio nella popolazione generale, al fine di seguire i fenomeni nel tempo, raffrontare le diverse realtà (a livello locale, regionale, nazionale e internazionale) e valutare l'efficacia degli interventi	Ministero Salute, ISS, AGENAS, Regioni, Società scientifiche	Report online  Pubblicazioni scientifiche
A.2.2) Realizzare strategie di popolazione per la prevenzione e il contrasto di fattori legati agli stili di vita (scorretta alimentazione, sedentarietà, sovrappeso/obesità, dipendenze, etc) previsti a livello nazionale dai principali programmi di promozione della salute e di prevenzione (Piano Nazionale di Prevenzione) anche sulla base dei dati epidemiologici regionali, in un'ottica di genere	Ministero Salute, ISS, AGENAS, Regioni	Piani nazionali e regionali di prevenzione e promozione della salute definiti in un'ottica di genere
A.2.3) Promuovere programmi di screening e loro monitoraggio in un'ottica di genere	Ministero della Salute, ISS, AGENAS, Regioni, Enti e Aziende del SSN	Programmi di screening realizzati  Report sui programmi di screening

Sviluppo  
soluzioni  
innovative con  
presa in carico  
della persona in  
un'ottica di  
genere e  
personalizzazione  
e dei percorsi

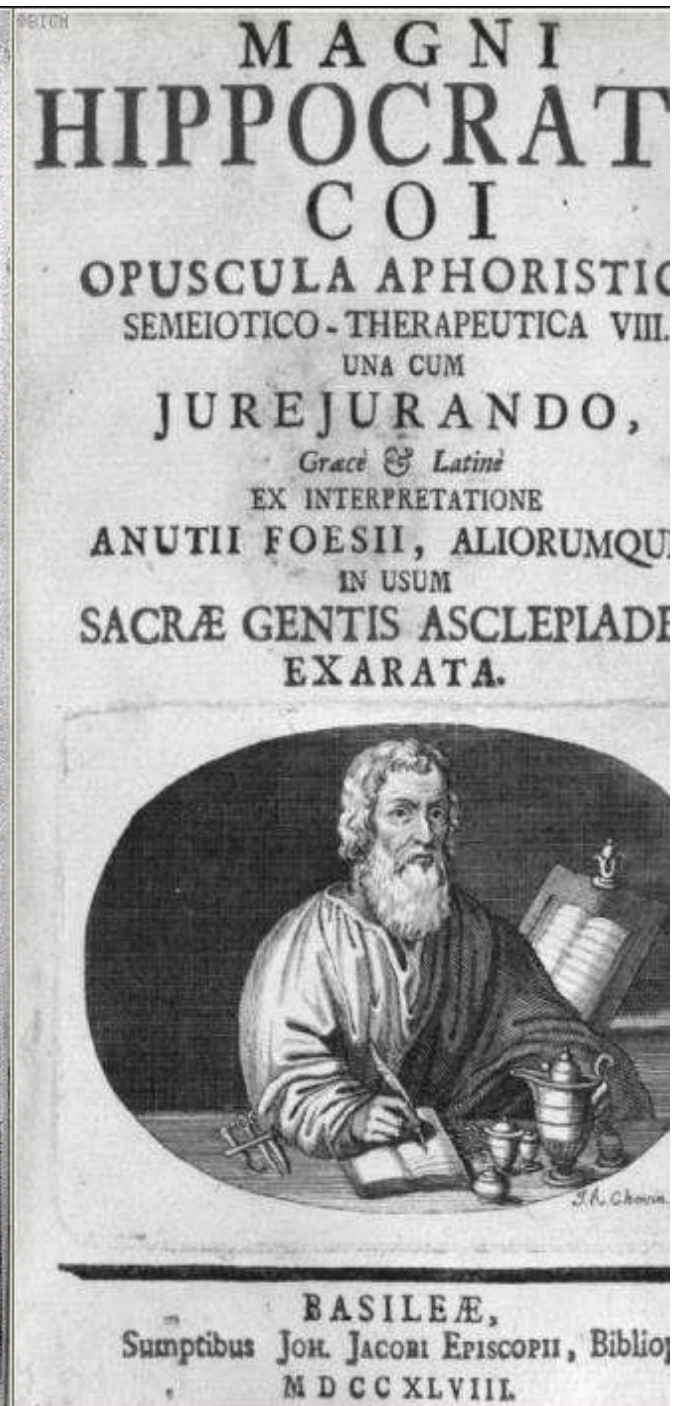
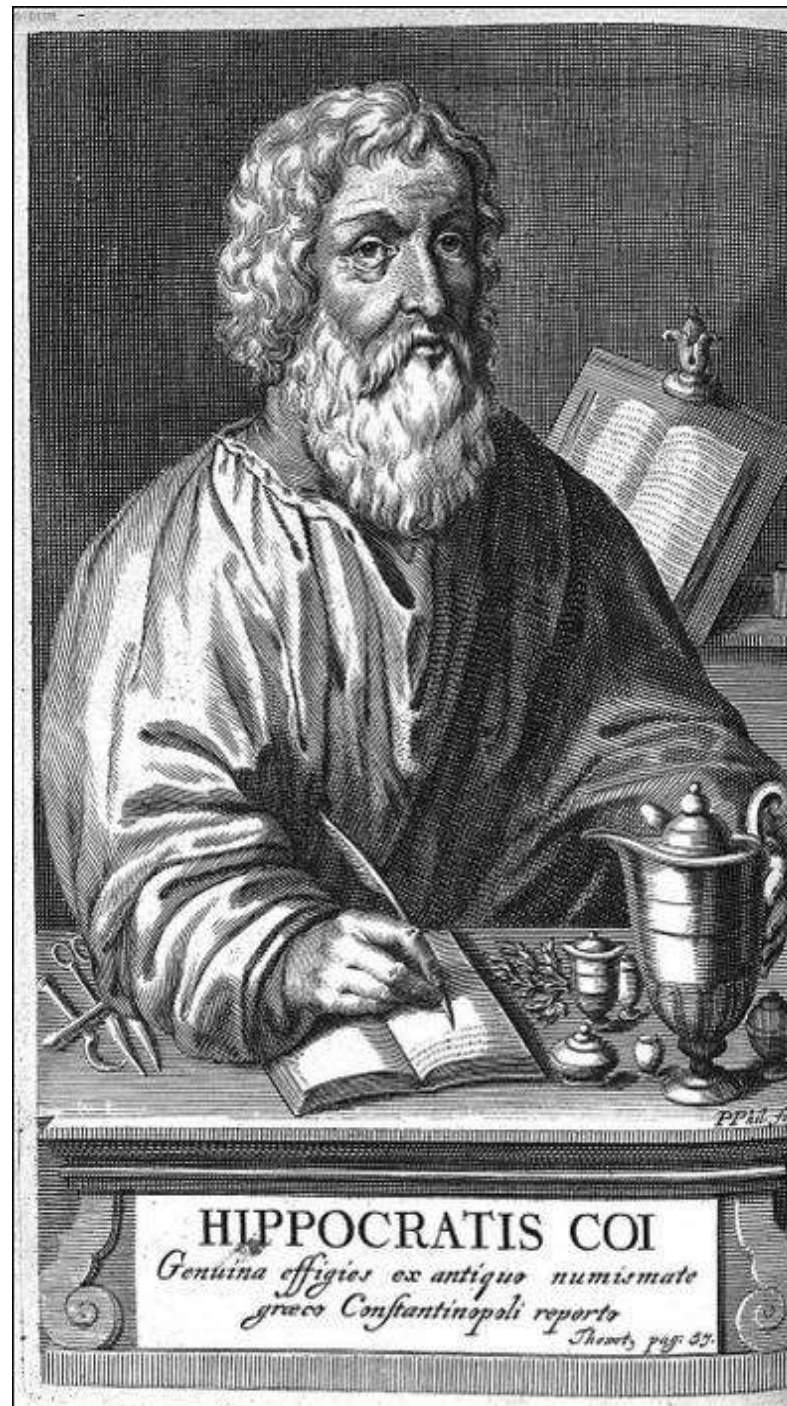
AZIONI PREVISTE	ATTORI	INDICATORI
A.3.1) Proporre raccomandazioni e documenti utili nella definizione di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) e definire piani sanitari inclusivi di indicatori di processo e di esito stratificati per sesso e genere (livello di istruzione, nazionalità, ecc) e per tutte le categorie professionali operanti nel settore sanitario	Ministero Salute, ISS, AGENAS, AIFA, Regioni, Enti e Aziende del SSN, FNOMCeO, FNOPI, FNOPO, FOFI, MMG, PLS	Proposte di PDTA, indicatori di processo ed esito, genere-specifici, nei piani sanitari
A.3.2) Predisporre e implementare PDTA in un'ottica di genere nell'ambito delle U.O. esistenti	Aziende Ospedaliere e territoriali, Policlinici Universitari, IRCCS	PDTA implementati in un'ottica di genere
A.3.3) Monitorare e valutare gli effetti di PDTA genere-specifici	Aziende Ospedaliere e territoriali, Policlinici Universitari, IRCCS	Report con indicatori di processo ed esito genere-specifici
A.3.4) Valorizzare le diverse e specifiche competenze anche attraverso la creazione di reti specialistiche multidisciplinari che assicurino la continuità assistenziale	Aziende Ospedaliere e territoriali, Policlinici Universitari, IRCCS	Reti multidisciplinari con attenzione al genere

Promuovere un approccio di genere alle politiche sanitarie sul territorio e sulla sicurezza negli ambienti lavorativi

AZIONI PREVISTE	ATTORI	INDICATORI
A.4.1) Promuovere azioni sul territorio per una prevenzione genere-specifica e valutazioni ecotossicologiche	Enti e Aziende del SSN, AGENAS, Regioni, ISS	Survey e Report con dati stratificati per genere
A.4.2) Censire l'applicazione dei principi della legge 81/08 in tema di differenze di genere e sicurezza sul posto di lavoro	INAIL, Ministero del lavoro, ISS, Ministero della Salute	Questionari on line Report con dati stratificati per genere
A.4.3) Analizzare i dati relativi alla salute sul lavoro tenendo conto delle differenze di genere: infortuni e malattie professionali	ISS, INAIL	Report con dati stratificati per genere
A.4.4) Promuovere azioni a livello nazionale e regionale volte all'applicazione dei principi della legge 81/08 in tema di differenze di genere e sicurezza negli ambienti di lavoro	INAIL, Ministero del lavoro, Ministero della Salute, ISS, Enti e Aziende del SSN	Piani nazionali e regionali

# IPPROCATE (IV Secolo a.C.)

... è più importante sapere che tipo di persona abbia una malattia, piuttosto che sapere che tipo di malattia abbia una persona»



# Medicina di genere

Abbraccia tutte le branche della medicina



**Medicina - genere specifica**

Altrimenti rischiamo di creare una strada parallela e non penetriamo in tutte la specialità della medicina!!!



Cardiology



Hepatology



Nephrology



Plastic Surgery



Pulmonology



Gastroenterology



Orthopedics



Gynecology



Neurology



Facial Plastic Surgery



Dermatology



Neurosurgery



Otology



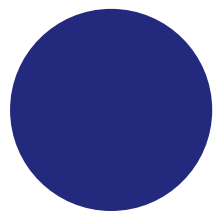
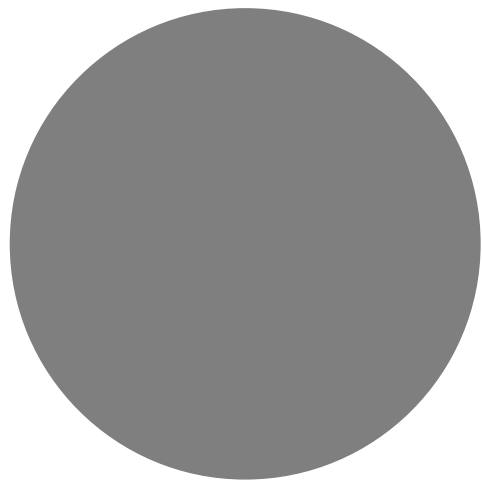
Ophthalmology



Rhinitis



Oral Health



# Caso clinico 1

Chiara donna di 45 anni  
con ematuria da  
qualche mese

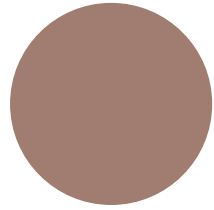
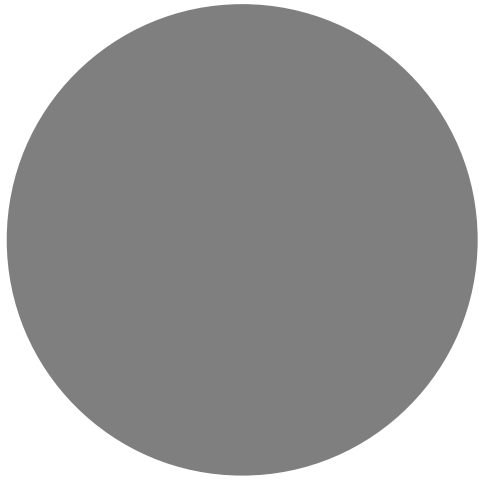
# Cancro della vescica



- Ritardo diagnostico:
- Uomo 73,6 gg
- Donna 85;4 gg       $P < 0.001$
- 15% Donne ritardo >6 mesi
- 25% Donne ritardo >9 Mesi

Prognosi e qualità della vita  
peggiore nella donna



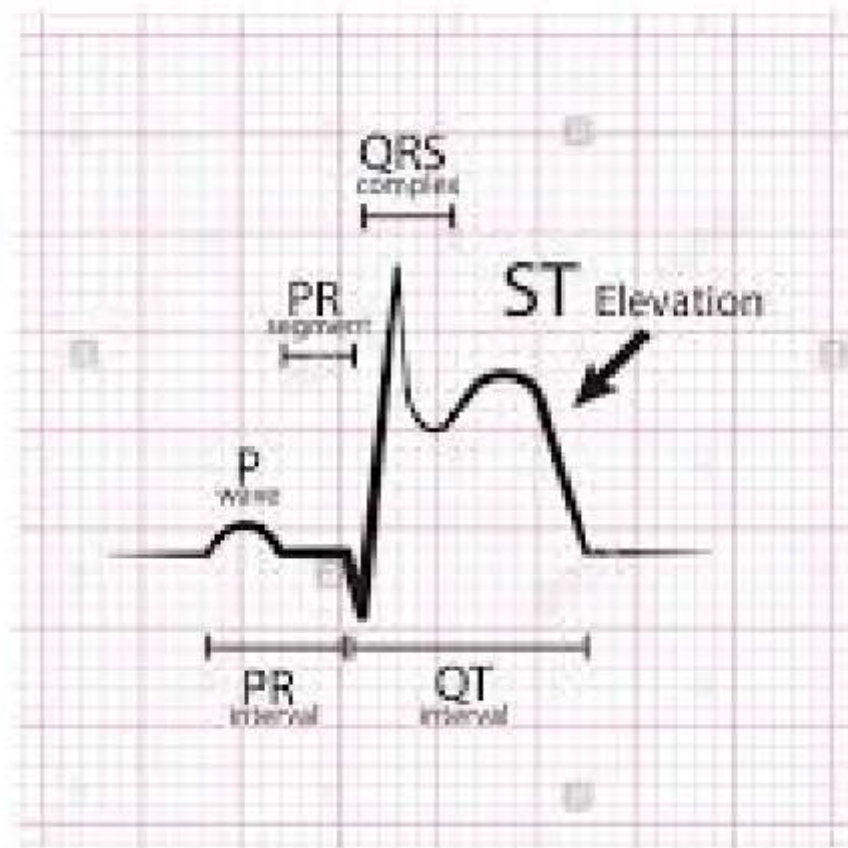


## Caso clinico 2

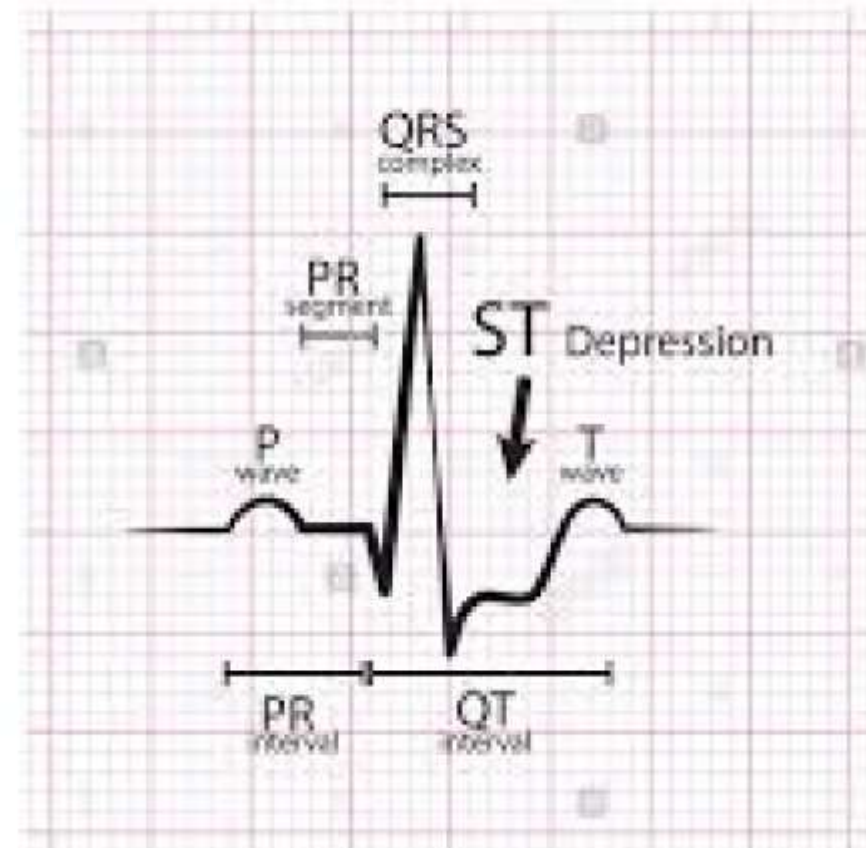
Letizia donna di mezza  
eta' (63 anni) con un  
dolore epigastrico -  
addominale

# Infarto del miocardio

## STEMI



## NSTEMI





## Caso clinico 3

Nonno Mario di 78 anni,  
gioca con il nipotino

# Osteoporosi maschile

**Le fratture all'anca negli uomini sono associate a una più alta mortalità rispetto alle donne, con un tasso del 37% nel primo anno successivo alla frattura. Inoltre negli uomini la mortalità aumenta dopo la maggior parte delle fratture da fragilità, non solo in seguito a fratture all'anca**



Giovanna donna giovane 55 anni, sempre indaffarata

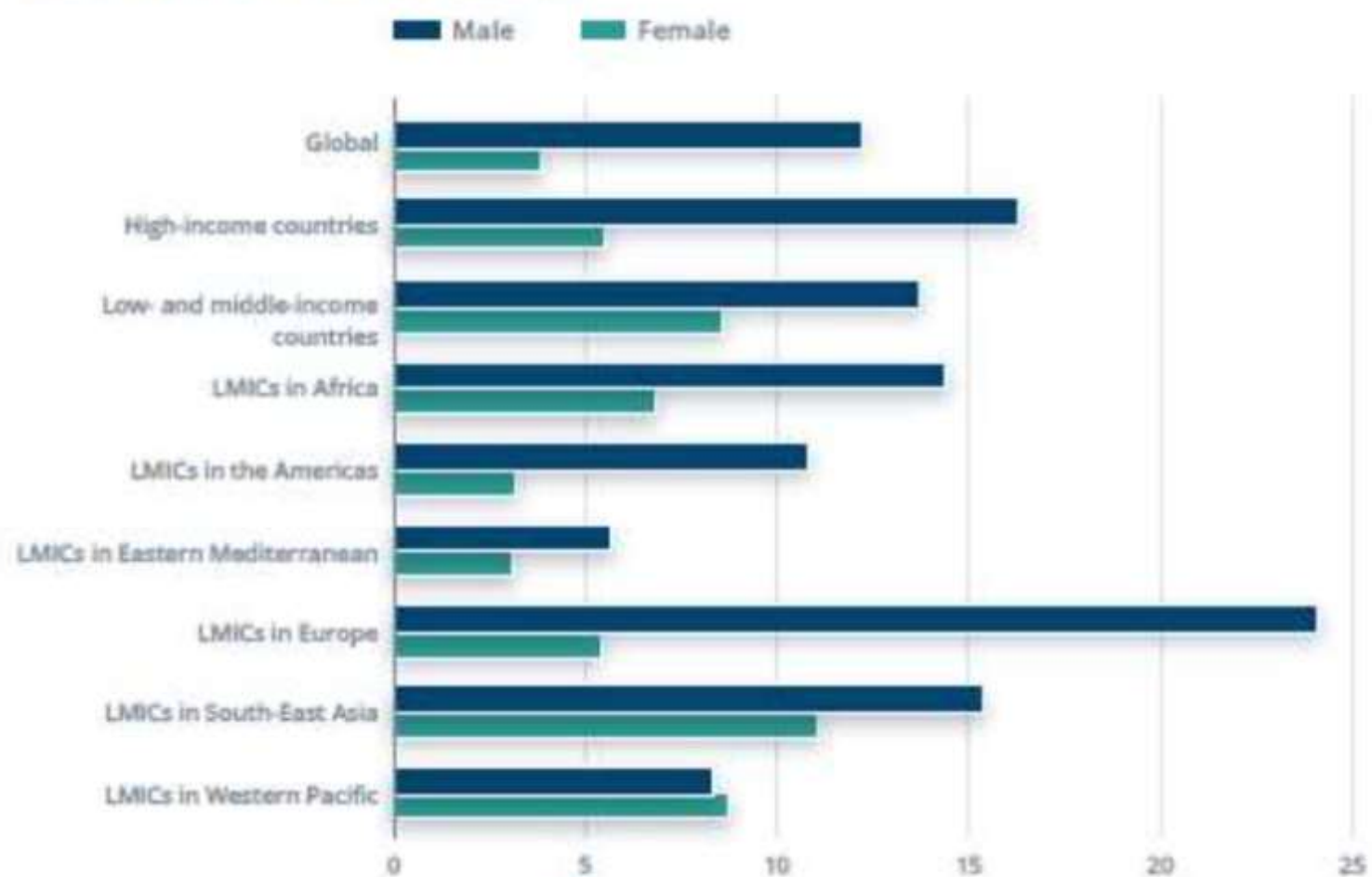
## Caso clinico 4



Gino uomo di 59 anni, e' diventato triste

## Caso clinico 5

## Suicide rate per 100 000 population



Source: WHO Global Health Estimates ([http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease))



# Caso clinico 6

Amelia 79 anni, dicono  
non ci sia piu'



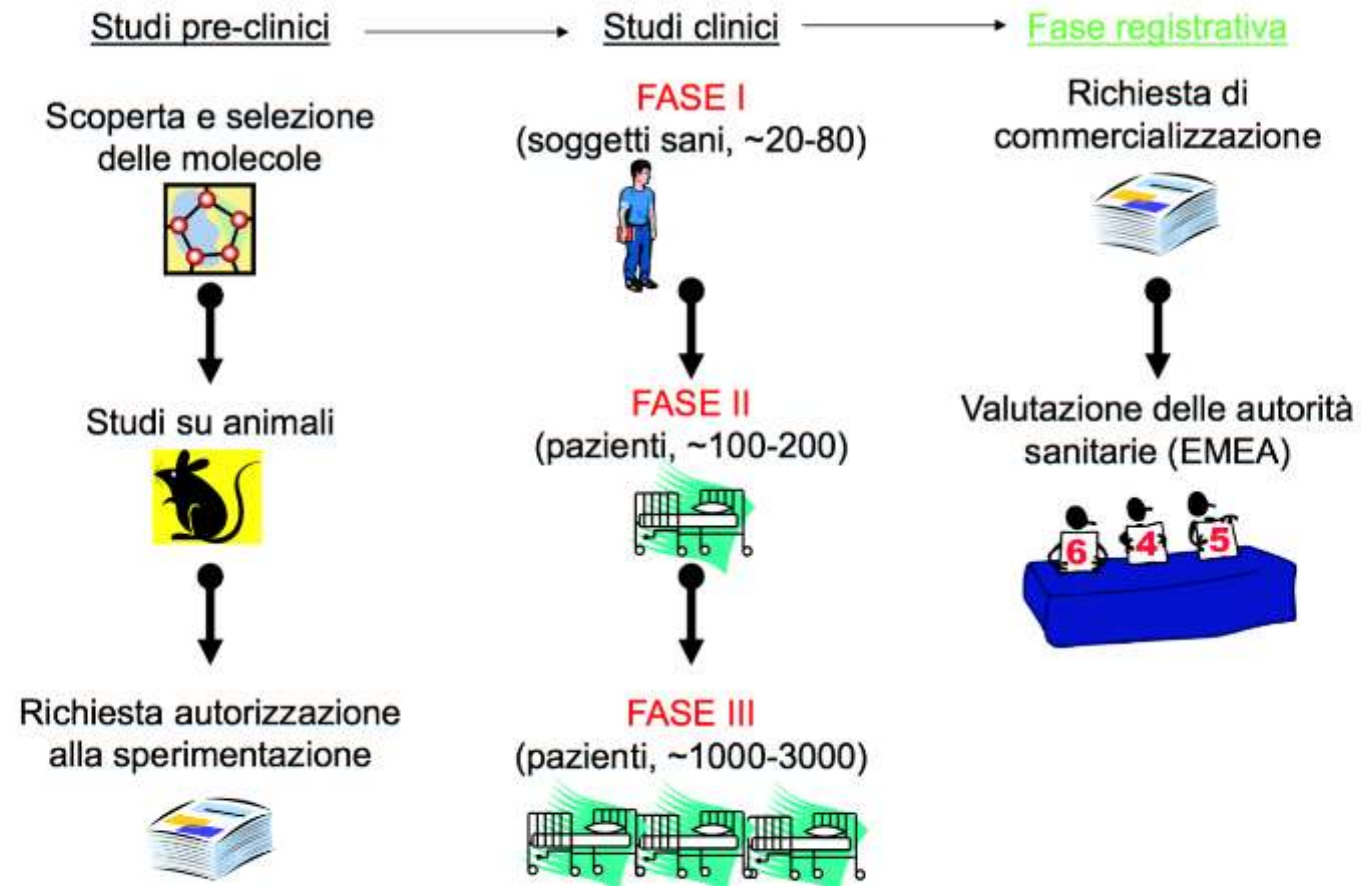
# Farmacologia di genere

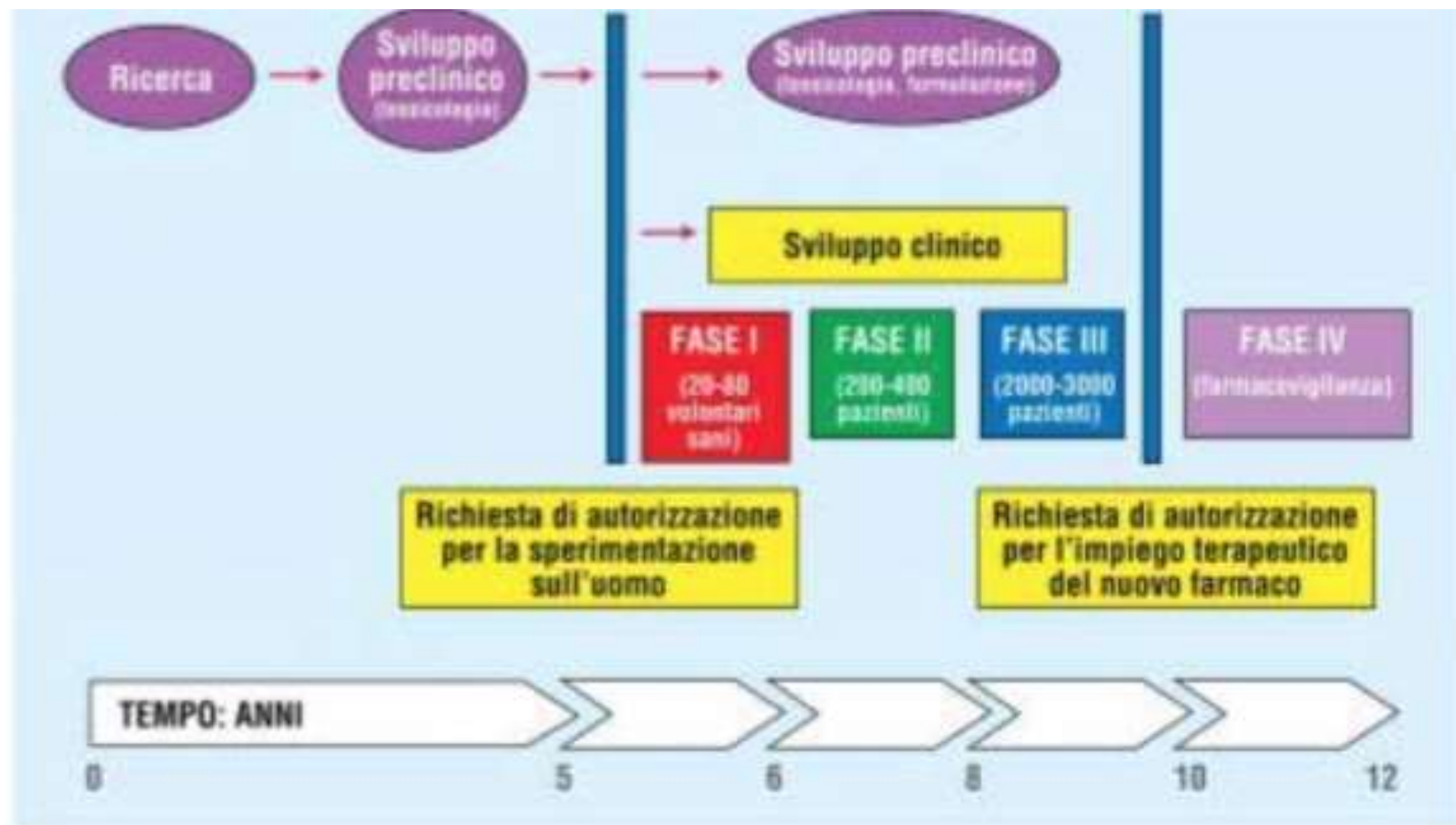
La farmacologia di genere (gender oriented pharmacology) è quella branca della farmacologia che evidenzia e definisce differenza di efficacia e sicurezza dei farmaci in funzione del genere





# Lo sviluppo di un farmaco





# Il nodo della sperimentazione

- Nella sperimentazione pre-clinica dei farmaci è necessario introdurre sempre sottogruppi di animali maschi e femmine
- Nella sperimentazione clinica, fino agli anni 90, non era prevista la presenza femminile, anche se richiesta specifica di linee guida metodologiche. A tutt'oggi le donne sono rappresentate in percentuali minoritarie negli studi clinici di fase II e III. Negli studi di fase I, tra i volontari sani, e' molto più difficile arruolare donne rispetto agli uomini

# Il genere condiziona sia la patologia che la terapia



**Farmacocinetica** (percorso dei farmaci nell'organismo)

**A**ssorbimento

**D**istribuzione

**M**etabolismo

**E**scresione

**Farmacodinamica:**

studio degli effetti biochimici e fisiologici dei farmaci sull'organismo ed il loro meccanismo di azione

# Farmacocinetica e Farmacodinamica

- La farmacocinetica e la farmacodinamica vengono influenzate da

**Fattori estrinseci:** fumo di sigaretta, fitoterapici e/o OTC, uso di droghe alcool, dieta

**Fattori intrinseci:** peso corporeo, genetica, presenza di patologia, funzionalità' epatica e renale

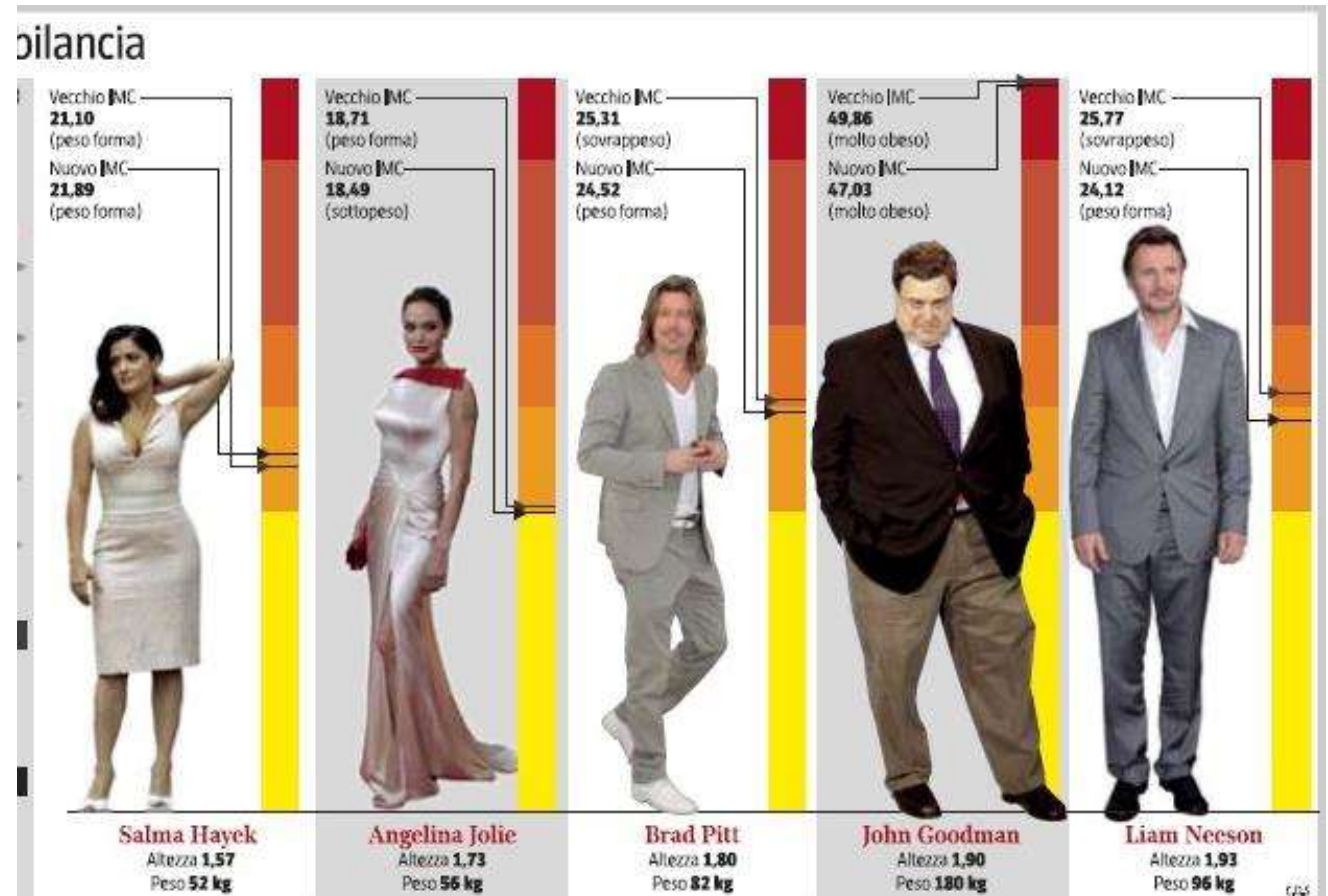
**Differenze di genere in uno qualsiasi di questi fattori, sono alla base delle differenze di genere nella cinetica dei farmaci**



# Assorbimento

- Massa corporea (maggiore massa adiposa nelle donne, maggiore massa magra negli uomini)
- PH gastrico (maggiore acidità negli uomini)
- Circolazione a livello gastrico
- Motilità intestinale
- Idratazione
- Capacità respiratoria

**Maggior assorbimento dei farmaci nell'uomo**



# Assorbimento

- Le donne hanno un maggior volume di distribuzione per i farmaci lipofili (ciclosporina diazepam, nitrazepam) , questo può determinare una emivita più lunga, accumulo nel tempo, reazioni avverse correlate all'esposizione.
- Le donne hanno un volume di distribuzione minore per i farmaci idrofili (propranololo)
- Le differenze implicano una

**MODIFICA DELLA BIODISPONIBILITA'**





# Metabolismo

## Fase 1:

- **Ossidazione e idrossilazione** (citocromi a livello epatico molto differenti nei due generi) (clozapina olanzapina midazolam e nifedipina) monitorare rispetto al genere

## Fase 2:

**Glicuronoconiugazione e solfatazione** (inattivano il farmaco e lo eliminano--> clearance) nell'uomo sono piu' attivi e eliminazione più rapida

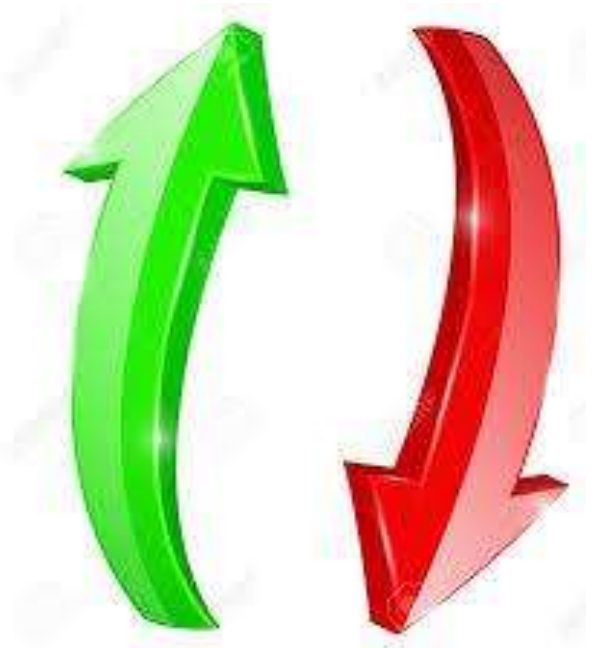
Hepatic	Model substrate	Clearance
CYP1A2	Caffeine, paracetamol	?↑ in men
CYP3A4	Midazolam, nifedipine, erythromycin	↑ in women
CYP2D6	Dextrometorphan, debrisoquine, sparteine	↑ in men
CYP2C9 CYP2C19	( <i>S</i> )-Mephenitoine	No sex differences
CYP2E1	Chlorzoxazone	↑ in men
Transporter hepatic P-gp		↑ in women

P-gp: P-glycoprotein.

Conjugative	Model substrate	Clearance
Thiopurine methyl transferase	6-Mercaptopurine	↑ in men
Glucuronidation	Paracetamol	↑ in men
Dihydropyrimidine dehydrogenase	6-Mercaptopurine	↑ in men
UDP-glucuronosyl transferase	Caffeine	↑ in men
<i>N</i> -Acetyltransferase	Caffeine, dapsons	No sex differences
Catechol- <i>O</i> -methyl transferase	Norepinephrine, epinephrine	↑ in men

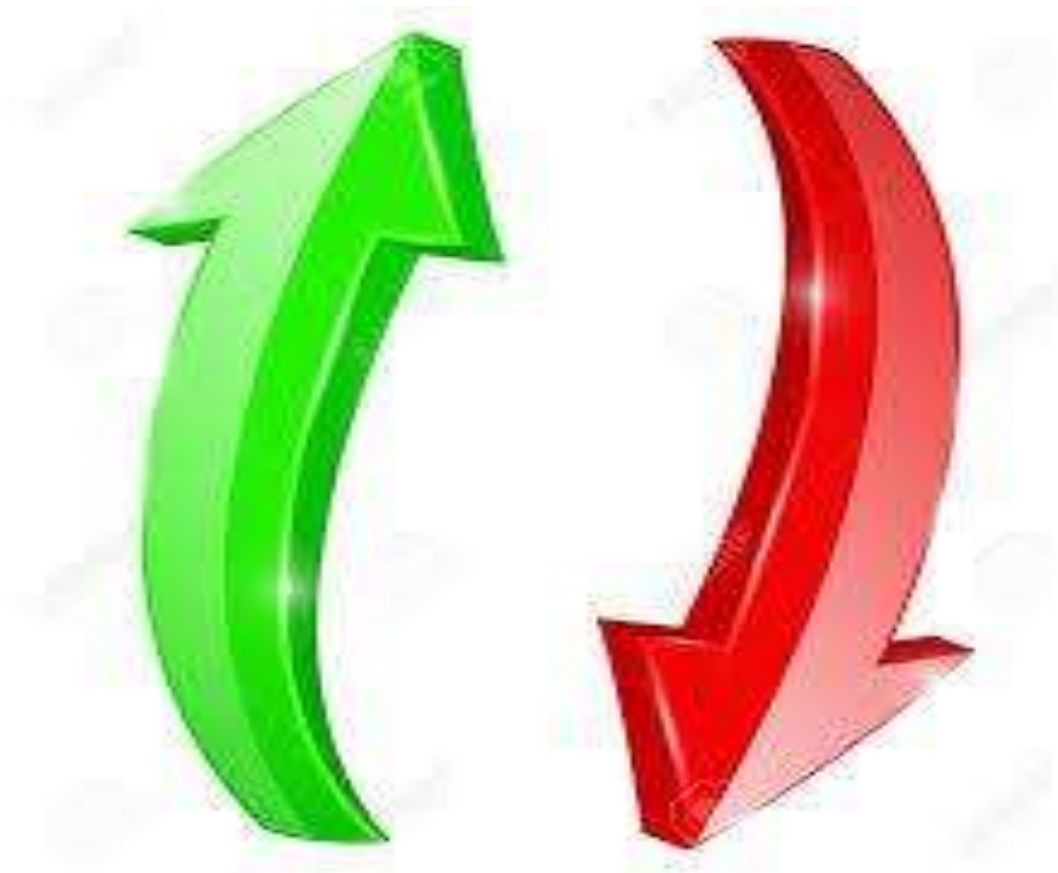
# Diversa farmacocinetica-→diversa risposta farmacologica

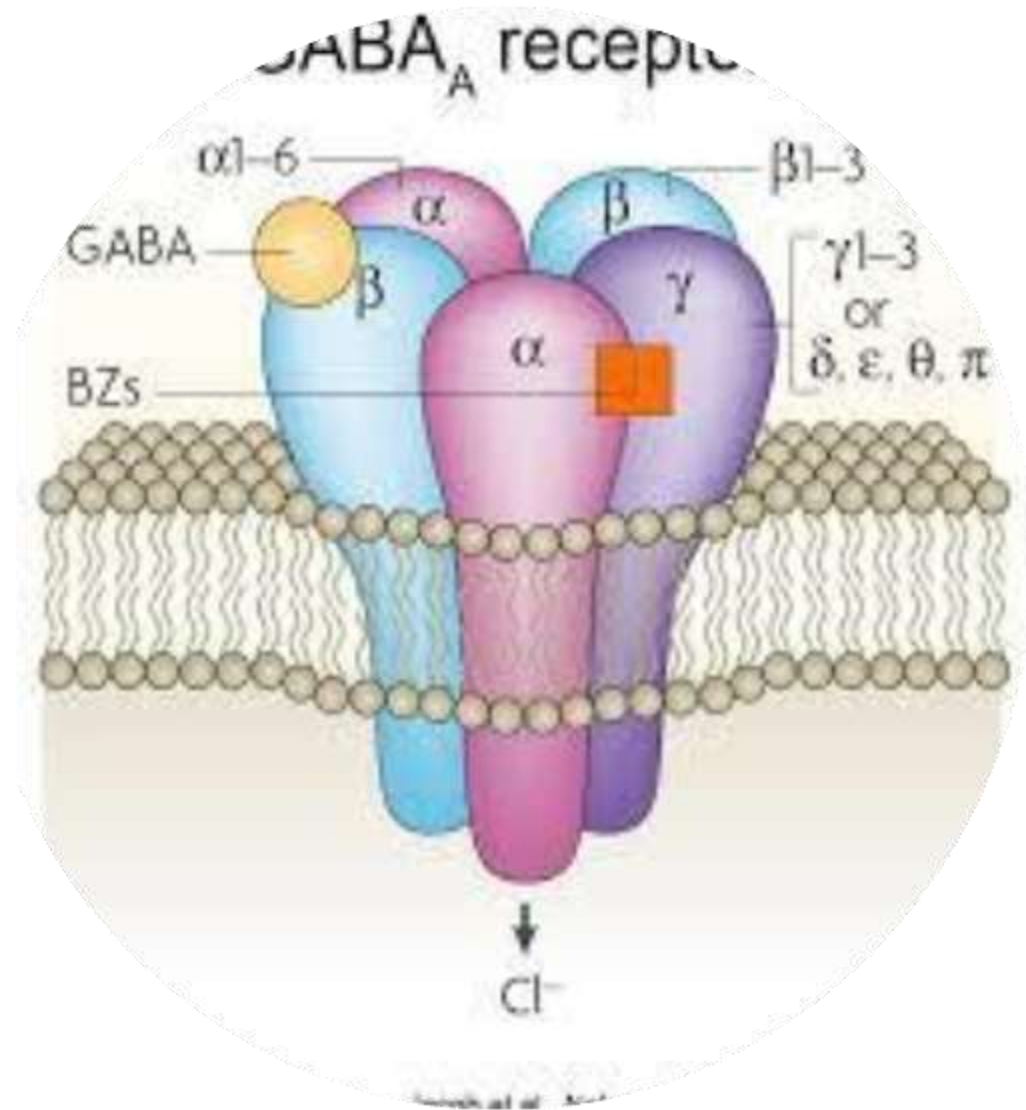
- La diversità di farmacocinetica ha portato a raccomandazione di variazione di dosaggio
- **Ondasetron:** l'etichetta approvata dalla FDA nota che le donne hanno 1,5-2 volte il picco della cMax plasmatica e un clearance più bassa (maggior biodisponibilità) ma non è raccomandato alcun aggiustamento posologico di genere
- **Olanzapina:** la clearance è inferiore nelle donne (CY1A2). L'etichetta raccomanda una dose iniziale inferiore, 5mg anziché 10mg /die, in alcune persone che possiedono determinate caratteristiche (donne non fumatrici di età >65anni)



# Altri esempi

- **Amlodipina** l' etichetta informa che nelle donne una dose superiore ai 10 mg potrebbe causare eventi avversi (il peso corporeo minore, ne aumenta la biodisponibilità)
- **Zolpidem**: nelle donne che assumono il farmaco per via orale, la concentrazione plasmatica risulta più alta. L'etichetta del prodotto FDA raccomanda una dose inferiore per le donne (1,7 mg), per gli uomini 3,5 mg.





## Zolpidem

- Lo zolpidem agisce legando selettivamente la subunità alfa 1 del recettore GABA<sub>A</sub>, potenziando l'effetto inibitorio del recettore

# Zolpidem

Nel 1992 il farmaco entra in commercio per il trattamento dell'insonnia con un dosaggio di 10mg

Nel 2005 viene commercializzata una formulazione a rilascio modificato con un dosaggio di 12,5 mg

Nel 2011 viene commercializzata una formulazione sublinguale con due dosaggi differenziati:

**3,5 mg per gli uomini**

**1,75 mg per le donne**

(per le note differenze di livelli plasmatici relativi al genere)





**Le donne vivono più a lungo ma vivono peggio**



# Fattori estrinseci

- Vita media donne 84 a. uomini 78 a.
- Patologia donne 8,3%(vita piu' lunga)  
uomini 5,3%
- Tasso di disabilit  femmine 6,12%  
disabilit  maschile 3,32%
- Consumo farmaci donne 40% in piu'





# Terapie non convenzionali

4,7 milioni di donne (15,8% della popolazione) si rivolgono alla medicina complementare

contro 11,2% degli uomini

I trattamenti omeopatici e fitoterapici sono scelti in prevalenza da donne di 25-54 anni

# Integratori differenti per genere



L' Italia ha il primato di vendita degli integratori, per una cifra stimata di 1,6 miliardi l'anno.

- 1) Fermenti lattici
- 2) Prodotti salini
- 3) Prodotti per il controllo del peso
- 4) Multivitaminici e sistemici per i capelli

Alcuni vitaminici o minerali e «ricostituenti» sono formulati in maniera differente a secondo del sesso, e qualche foglietto illustrativo comincia a riportare differenze di genere tra le avvertenze

# Fitoestrogeni e menopausa - soia e derivati

---



Molto usati quale terapia alternativa alla TOS , non sono così innocui come sembrano, interagiscono con vari farmaci

Essere tossici di per se stessi

Rallentare la funzione tiroidea

Interferire con l'assorbimento di nutrienti e altri farmaci

# Farmacodinamica



- Donne presentano rischi maggiori per eventi avversi ai farmaci (relativamente sia alla classe farmacologica sia al tipo di medicinale, può dipendere dallo stato fisiologico della donna che dall' età')
- Eventi avversi non attesi
- Donne meno suscettibili all'effetto placebo

# Recettori ormoni steroidei

- Gli ormoni sessuali si comportano come **fattori di trascrizione**, regolando il lavoro di alcuni geni non solo legati alla sfera riproduttiva (i recettori sono presenti anche sui vasi, ossa cervello e fegato) inducono vere e proprie **differenze farmacodinamiche**
- Controllano lo stato **redox cellulare**, che e' alla base dell'eziopatogenesi di malattie:  
aterosclerosi, ischemia, ipertensione, morbo di Alzheimer, malattia di Parkinson, tumori, diabete mellito, patologie a forte componente infiammatoria (lupus , artrite reumatoide)

# Farmaci cardiovascolari

- Le donne hanno un cuore più piccolo con una frequenza maggiore (3-5 battiti in più), la lunghezza del ciclo cardiaco varia dall'inizio alla fine del ciclo mestruale ed è più prolungato durante le mestruazioni
- Le donne hanno un QT corretto più lungo e un tempo di recupero del nodo del seno più breve
- Gli uomini hanno un ciclo cardiaco più lungo

Antiipertensivi inefficaci nella prevenzione primaria dell'attacco cardiaco nelle donne e rappresentano una ridotta riduzione di rischio di ictus negli uomini.

## FARMACI CARDIOVASCOLARI CON EFFETTI TERAPEUTICI E TOSSICI GENERE-SPECIFICI

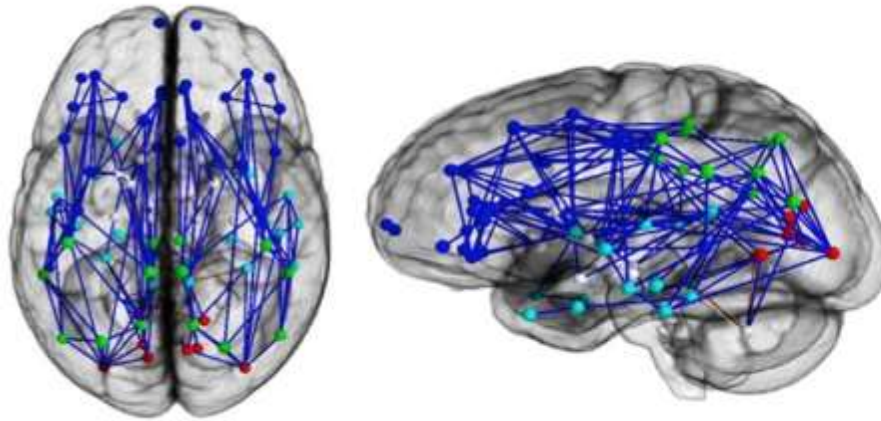
Farmaci	Effetti genere-specifici
Statine	Maggior rischio di effetti avversi in donne anziane con basso peso corporeo
Agenti antiplastrinici	Inefficace prevenzione primaria dell'attacco cardiaco nelle donne Ridotta prevenzione del rischio di ictus negli uomini
Agenti antitrombotici	Maggior rischio di sanguinamento
Digossina	Aumentata mortalità nelle donne
Beta-bloccanti	Maggior effetto di riduzione della pressione arteriosa e del ritmo cardiaco in donne che praticano regolare attività fisica
Agenti antiaritmici	Aumentato rischio di prolungamento del tratto QT e di torsione di punta nelle donne
Calcio-antagonisti	Maggior effetto di riduzione della pressione arteriosa nelle donne Aumentata incidenza di edema
ACE-inibitori	Aumentata incidenza di tosse
Diuretici	Maggior rischio di iponatriemia

Modificato da Stolarz AJ et al 2015

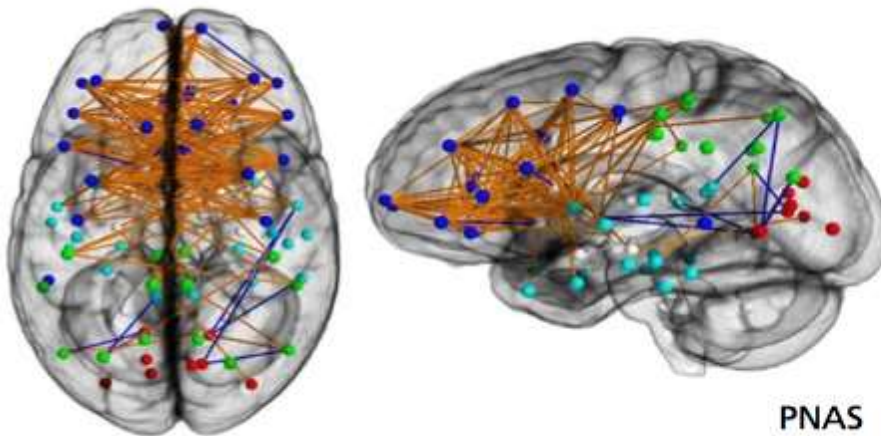


# Farmaci sistema nervoso centrale

- Cervello maschile dimensione superiore legato a una maggiore presenza di liquido cefalorachidiano
- Connessioni cerebrali diverse
- Sonno caratterizzato da maggiore attività nelle donne
- La depressione è due volte più frequente nelle donne
- Le donne sono geneticamente più ansiose per la presenza di una variante del gene 5-HTTLPR che è implicato nella regolazione della serotonina

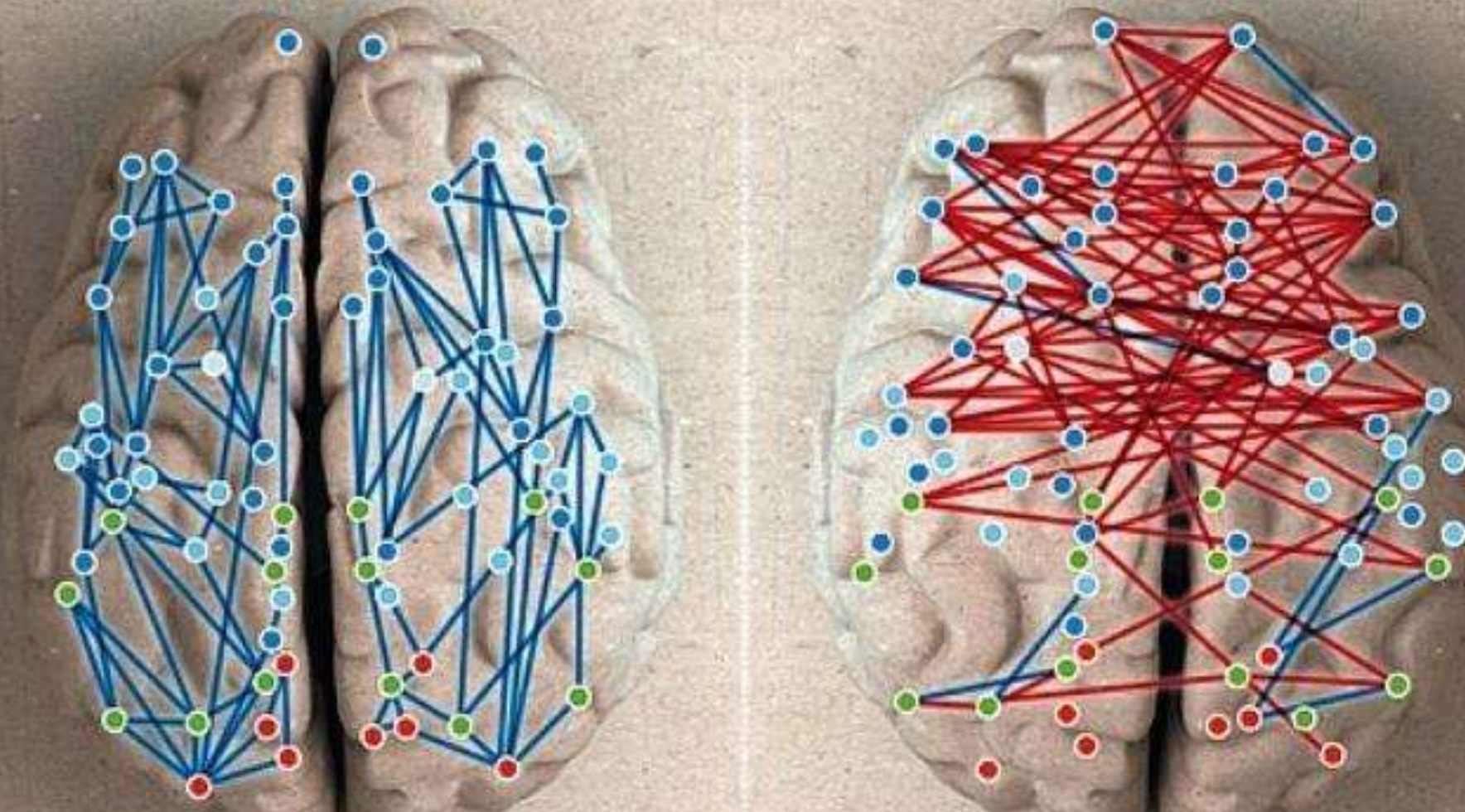


Males



Females

Secondo una ricerca realizzata dalla University of Pennsylvania, condotta su un campione di 545 persone di età compresa tra gli 8 e i 22 anni, il **cervello dei maschi** ha più connessioni all'interno di ciascun emisfero mentre il **cervello delle femmine** dimostra di avere più connessioni tra i due emisferi. Questo fa la differenza?



J. Tangherlini

# Farmaci sistema nervoso centrale

## Anti-psicotici

- La dopamina si lega in maniera maggiore ai recettori D2 nella corteccia frontale delle donne, con conseguente aumento dell'efficacia clinica ma con aumento del rischio di effetti tossici (distonie e discinesie)

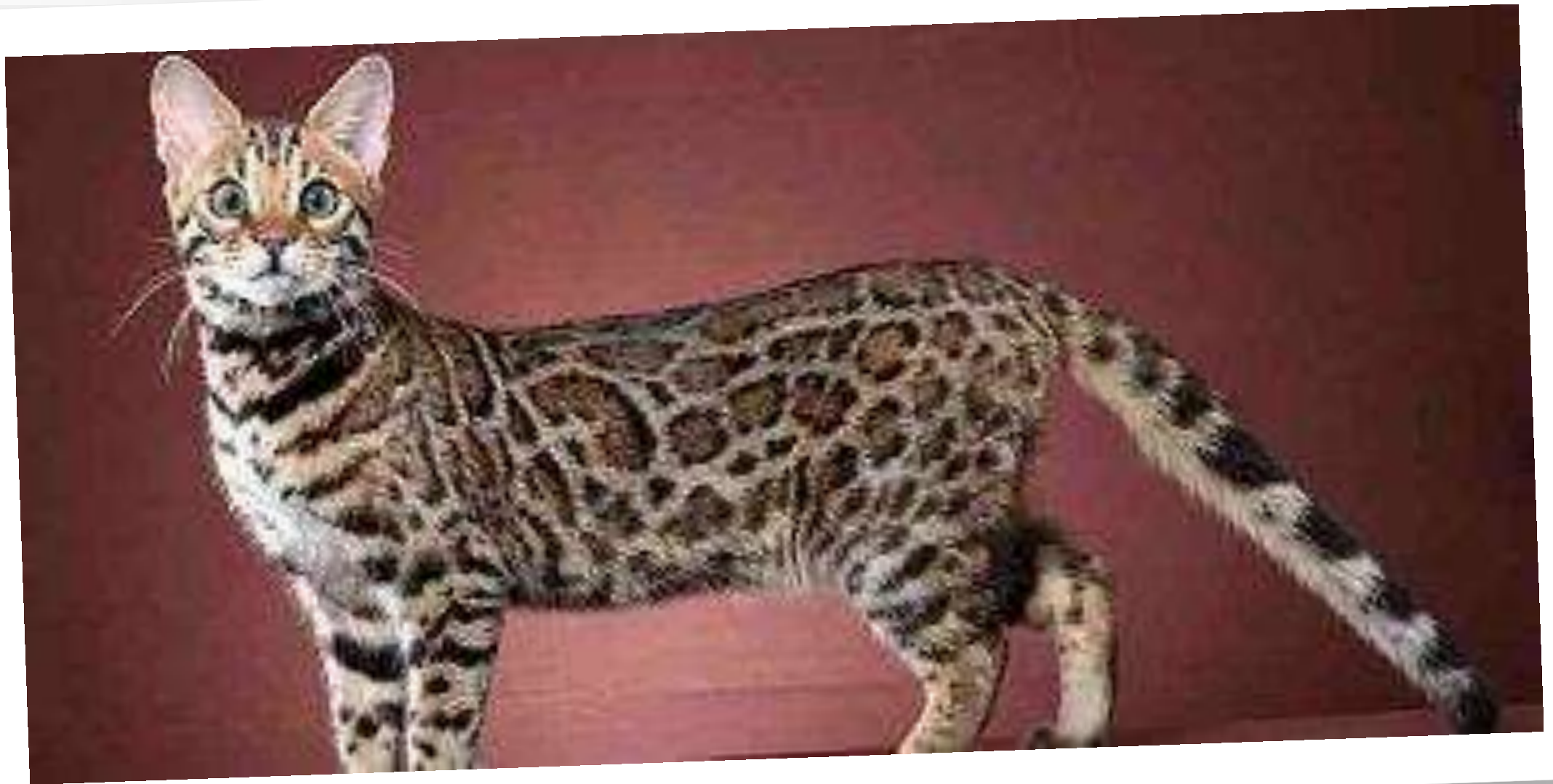
## Anti-depressivi

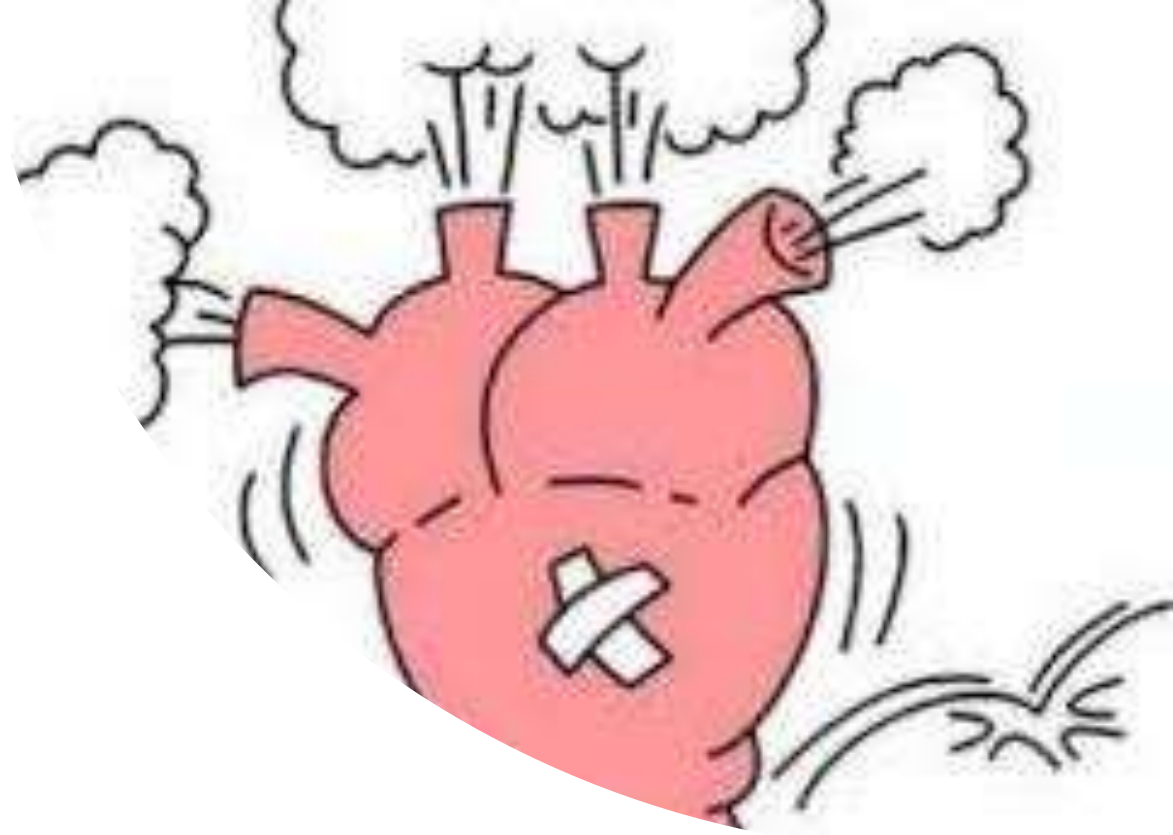
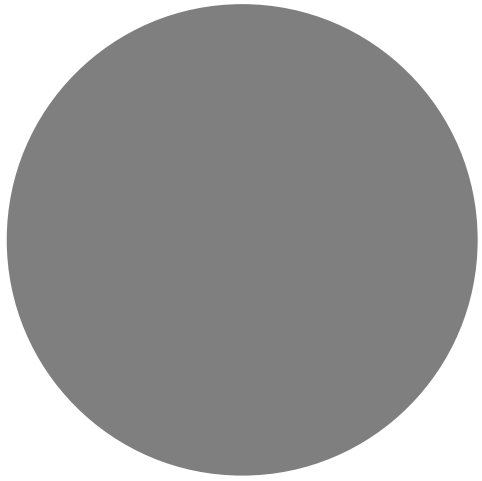
- Le donne pare rispondano meglio agli SSRI e agli antiMAO rispetto agli uomini che rispondo meglio ai triciclici

# Terapie personalizzate

- Migliori terapie per l'individuo
- Maggiore efficacia clinica
- Ogni paziente e' un caso a se'
- Sartorializzazione dei trattamenti







# Cardiopatia ischemica

---

# Sfatiamo un mito

- Non è una patologia solo maschile
- Donna colpita in maniera significativa



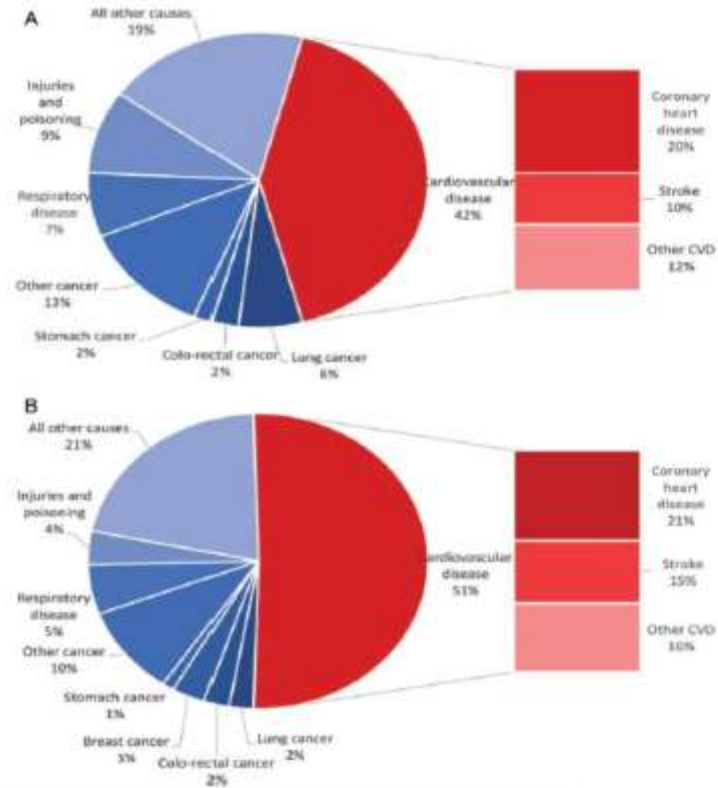


# Epidemiologia (cause decesso popolazione europea)

## Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update



Melanie Nichols<sup>1,2</sup>, Nick Townsend<sup>1\*</sup>, Peter Scarborough<sup>1</sup>, and Mike Rayner<sup>1</sup>



42%

Men

57%

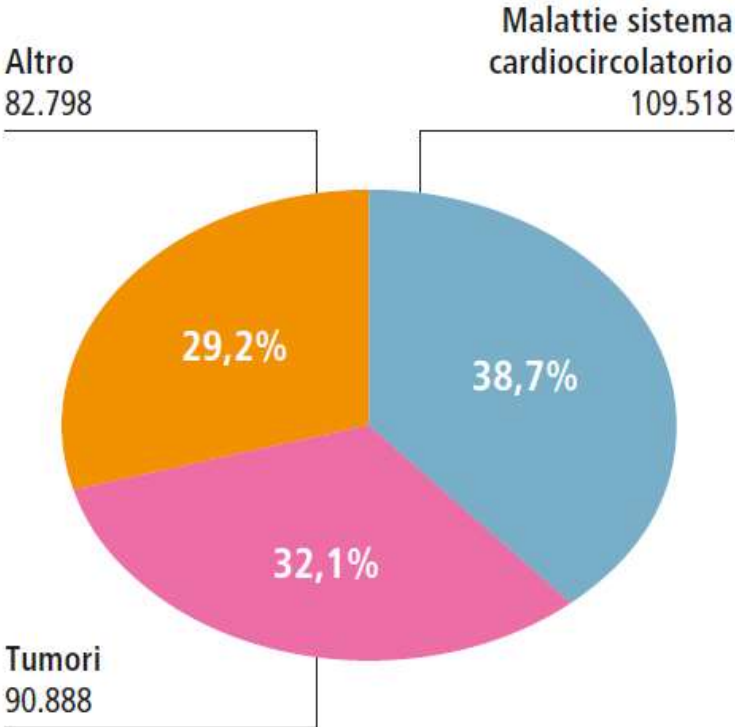
Women

Uomini

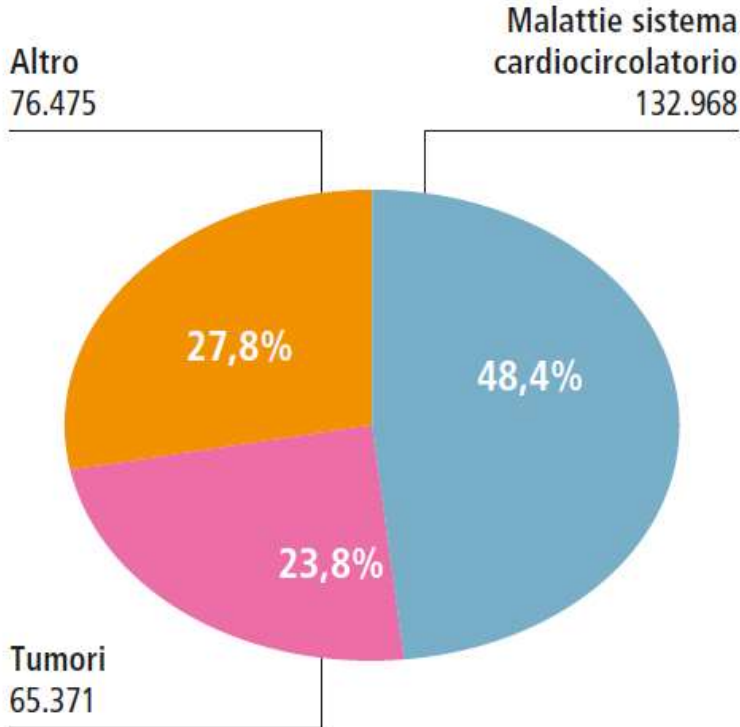
# Principali Cause di Morte in Italia

Rapporti ISTISAN 2016

Uomini

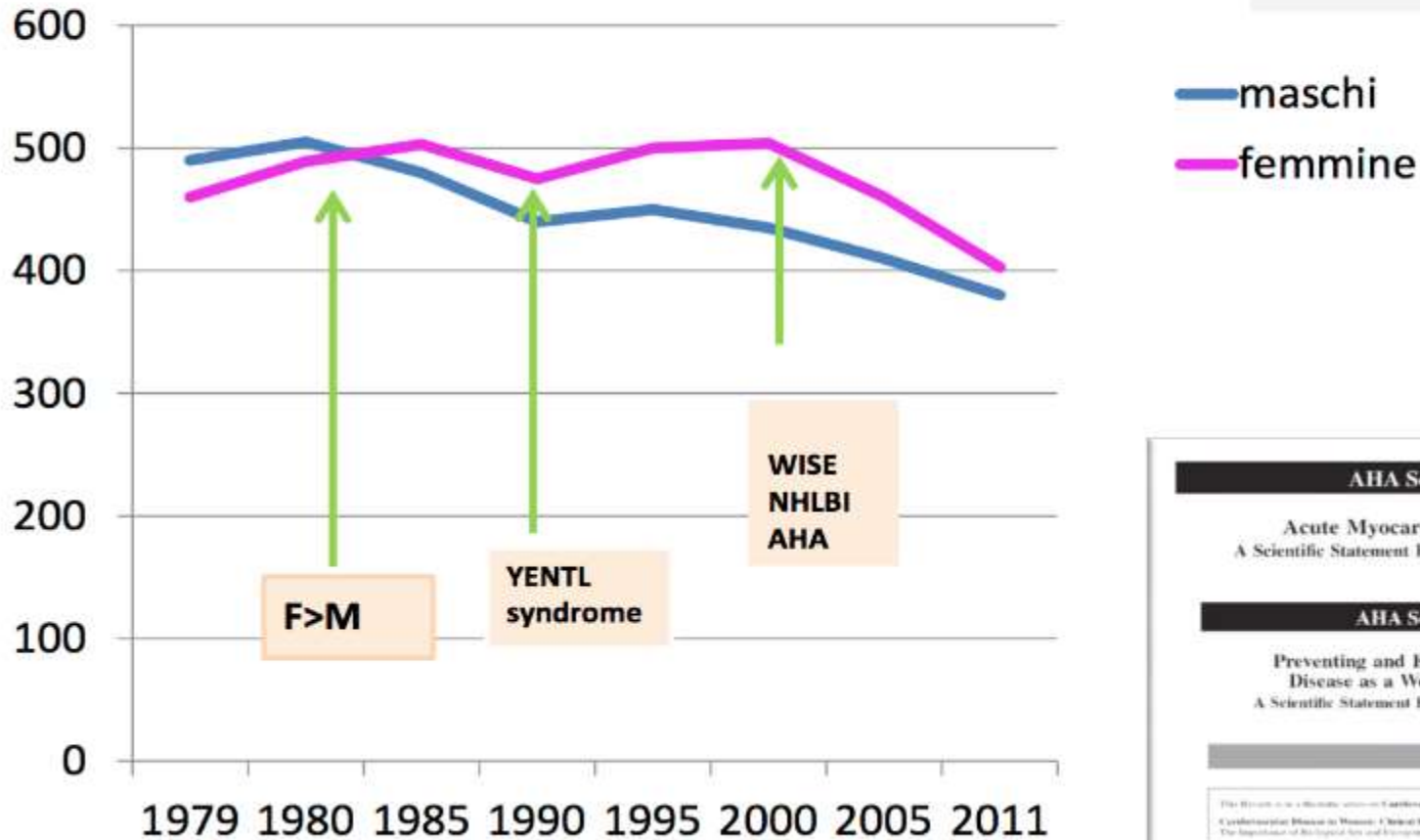


Donne



# Mortalità CVD uomo/donna dal 1979 al 2011

Modificato da  
AHA Scientific Statement  
2016



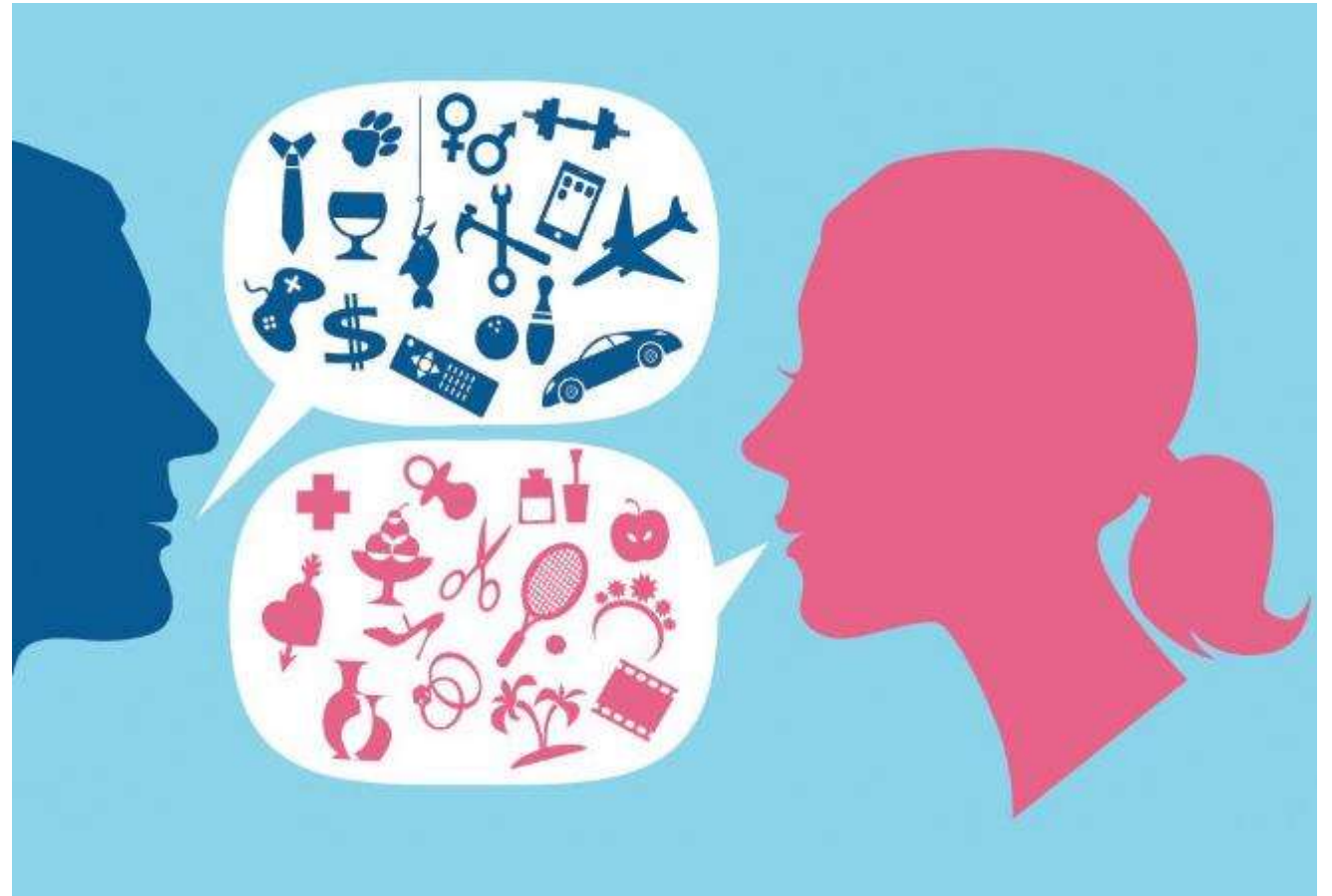
**AHA Scientific Statement**  
*Circulation* February 23, 2016  
**Acute Myocardial Infarction in Women**  
 A Scientific Statement From the American Heart Association

**AHA Scientific Statement**  
*Circulation* March 24, 2016  
**Preventing and Experiencing Ischemic Heart Disease as a Woman: State of the Science**  
 A Scientific Statement From the American Heart Association

**Review**  
*Circulation Research* April 13, 2016  
**Cardiovascular Disease in Women**  
 Clinical Perspectives

# Differenze Maschi Femmine

- Fisiopatologia
- Sintomatologia
- Diagnosi
- Trattamento



# Differenze Maschi Femmine

- **Fisiopatologia**
- Sintomatologia
- Diagnosi
- Trattamento

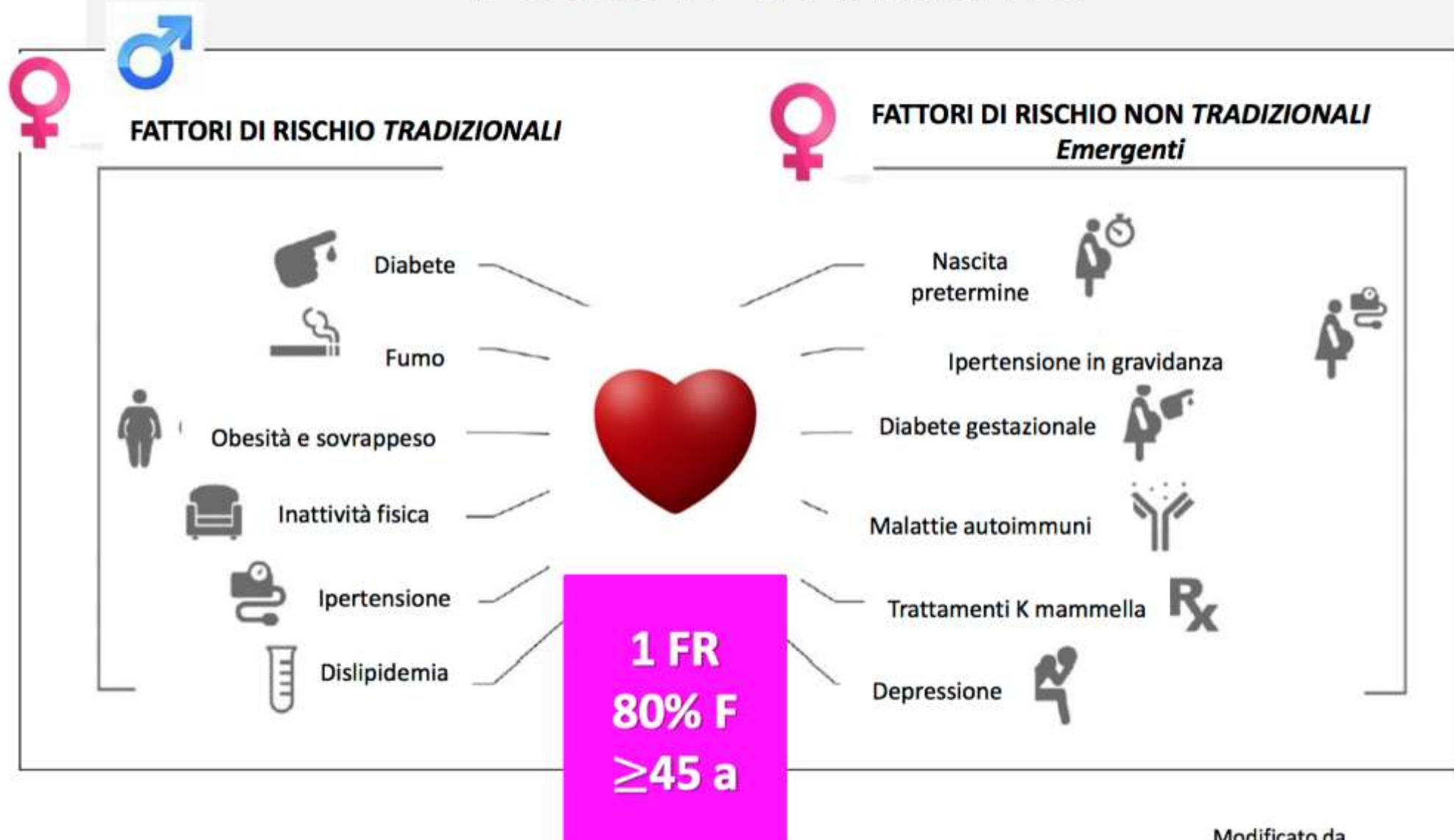
# Infarto del miocardio femmine/maschi

- 1) Più anziane (71,2a contro 65a)
- 2) Multipli fattori di rischio e/o maggiori comorbilità'
- 3) IMA NSTEMI>STEMI (no sovraslivellamento S-T)
- 4) Meno malattia ostruttiva all'indagine coronarografica
- 5) Meccanismi fisiopatologici diversi
  - a) erosione placca>rottura placca
  - b) diverso meccanismo formazione trombo-→ trombolifia, m. autoimmuni
  - c) malattia di Tako Tsubo (spasmo coronario)
  - d) dissezione coronarica spontanea 10,8% sotto i 50 anni



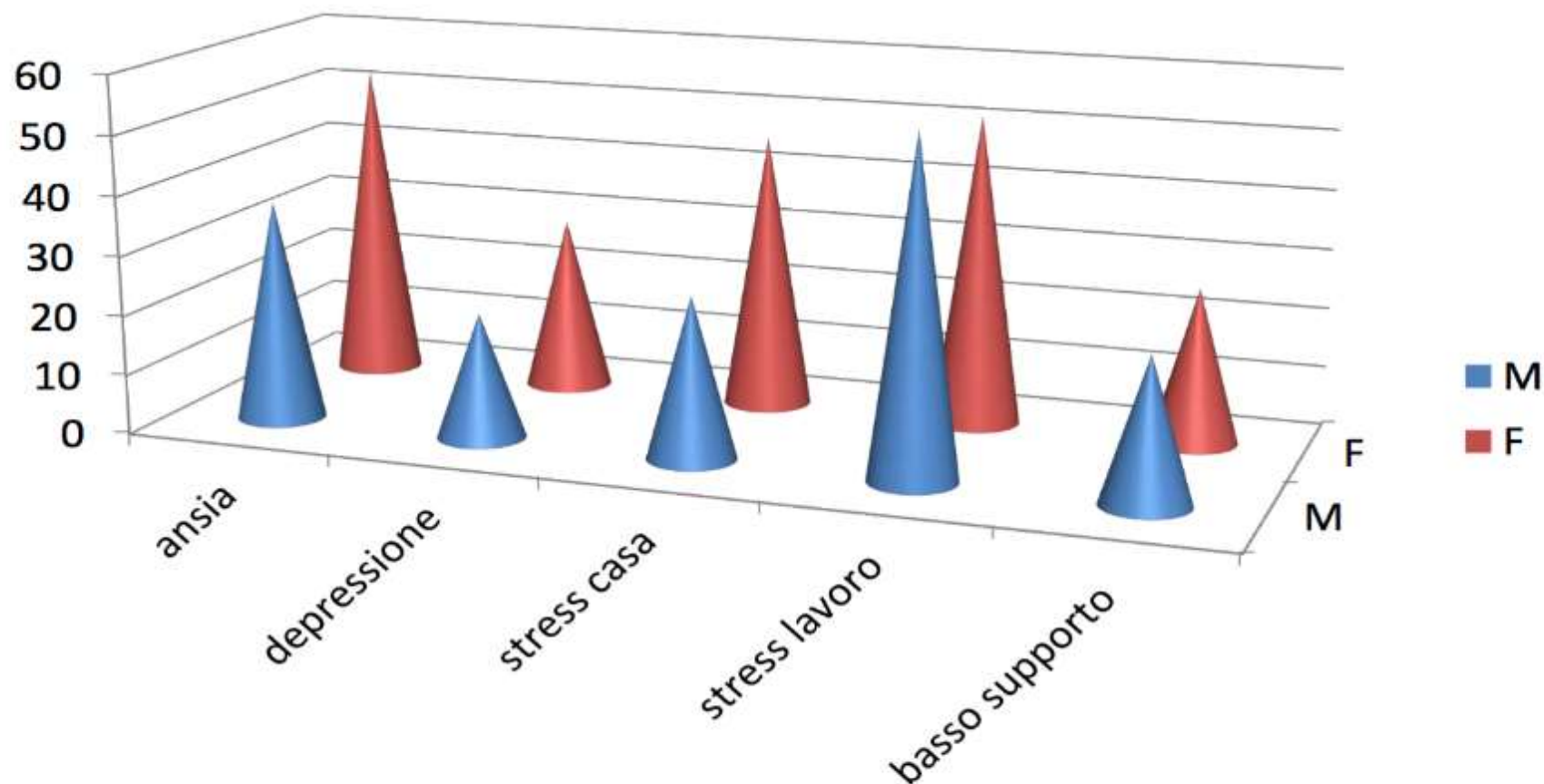
## MALATTIA DI TAKO TSUBO

# Fattori di rischio





# Fattori di rischio non tradizionali donna *giovane*



# Differenze Femmine Maschi

- Fisiopatologia
- **Sintomatologia**
- Diagnosi
- Trattamento

# Sintomatologia

## Sintomi tipici

1) Dolore /fastidio

tensione pressione costrizione

2) Sintomi di accompagnamento:

Irradiazione braccio, mascella collo  
spalla, braccio, epigastrio

3) Sintomi di associazione

vomito, dispnea, nausea, vertigini

## Sintomi atipici

1) Dolore (acuto, urente, trafittivo)

2) sintomi simil influenza dispnea dolore  
epigastrico ansia, stanchezza inusuale  
panico

3) Dolore toracico parte sup. del dorso,  
collo, braccia, mascella

**LE DONNE TENDONO AD ATTRIBUIRE  
QUESTI SINTOMI A CAUSE NON  
CARDIACHE**

# Differenze Femmine Maschi

- Fisiopatologia
- Sintomatologia
- **Diagnosi**
- Trattamento

# Differenze Femmine Maschi

- Arrivano tardi in ospedale (sottovalutazione dei sintomi)
- Solo 15% delle donne pensa di avere un infarto contro il 25% dei maschi
- Assumono antidolorifici F/M 2:1
- Chiamano il 112 F/M 1:2
- Tempo intercorso tra sintomi ed ECG
- F 146 (68-316)min
- M 103 (61-221) min

P=0,03

# Differenze Femmine Maschi

- Fisiopatologia
- Sintomatologia
- Diagnosi
- **Trattamento**

# Trattamento: differenze

- **Terapie mediche** (beta bloccanti, eparine, antiaggreganti)
- **Cateterismo cardiaco**
- **Rivascolarizzazione**
- **STEMI (PCI > trombolisi)**
- **NSTEMI (meglio strategia invasiva)**

- **Prescrizione statine in dimissione 60% vs 85%  
P=0.001**
- **Angiografia coronarica 47% vs 74% P=0.001**
- **PCI ( rivascolarizzazione percutanea) 29% vs 64%  
P<0.001**

**Inviato dal cardiologo 80% vs 95% P=0.001**

**Meno terapie riabilitative**

circulation201;130:e344-e426 dai: 10.1161/CIR000000000000134

# Diabete

- Donna diabetica: **necessita di trattamento più aggressivo**
- Rischio > 3 volte malattia coronarica
- Mortalità aumentata e rivascolarizzazioni meno efficaci
- Malattia dei vasi
- Aumentato rischio claudicatio (rivascolarizzazione aumento mortalita')



# Ipertensione

- Maggiore prevalenza
- >60 a. F vs M
- Ipertensione meno controllata F vs M
- Raggiungimento ottimale controllo pressorio più difficile
- Dieta
- Esercizio fisico
- No fumo no alcool
- Basso consumo di sodio
- Assicurare terapia efficace
- Target pressorio

# Dislipidemia

- Maggior fattore di rischio per CAD (rischio >50%)
- Statine efficace ma con più effetti collaterali

# Obesità

- Maggior impatto nello sviluppo di CAD (64% F Vs M)

Framingham Heart Study

Mantenere peso corretto e/o perdita di peso

(le donne fanno più fatica a perdere peso devono fare più attività fisica )

Donne più sedentarie

# Fumo

- Donna:
- Fumo >25% rischio CAD



- Evitare anche il fumo passivo
- Counseling sottovalutato

# Conclusioni (operatori sanitari e popolazione)

## Conoscere

Problema della CAD nella donna

Differenze sintomatologia

Differenze di trattamento farmacologico

## Fattori psico-sociali

Ritardo nel rivolgersi 112

Mancata riabilitazione cardio-vascolare

# Conclusioni

## Ricerca scientifica

Inclusione di un numero adeguato donne nei trial  
Studi devono disaggregare i dati per sesso

## Terapia

Prevenzione primaria e secondaria  
IMA-STEMI donne più giovani



# progetto **GEN CAD**

(Gender differences in coronary artery disease in Europe)

scheda **informativa** per la **POPOLAZIONE**  
**“COME PROTEGGERE IL CUORE “**

- differenze della malattia coronarica M/F
- fattori di rischio
- sintomi
- diagnosi
- gestione



scheda **informativa**  
per **MEDICI e PERSONALE SANITARIO**

- differenze genere-specifiche dei *fattori di rischio classici e non classici*
- meccanismi *genere-specifici* della malattia CV
  - prevenzione
- manifestazioni cliniche
  - gestione
- outcome nella donna



# Malattie neurodegenerative



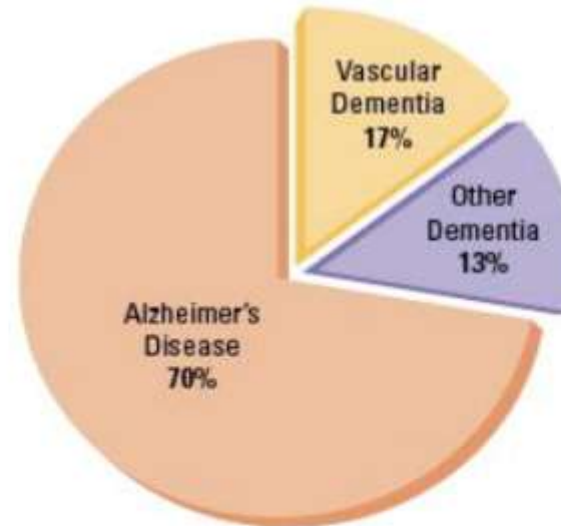
# Dementia or Major Neurocognitive Disorder (DSM-5)

Dementia is an "Umbrella term", referring to *many different types* of dementia



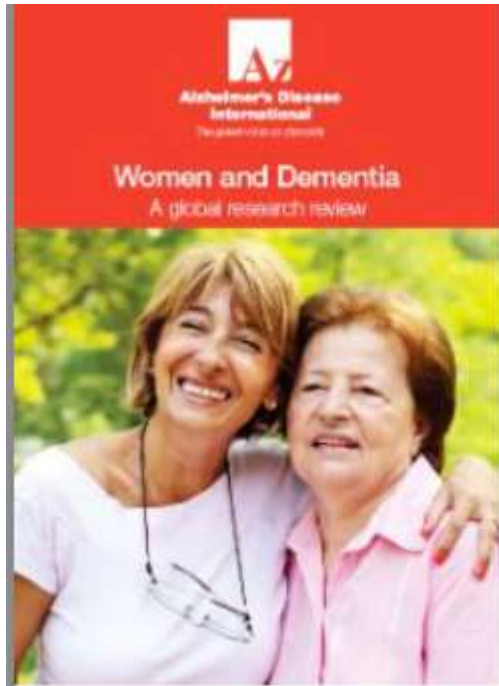
The *most common type* of dementia is **Alzheimer's Disease** (illustrated as the handle of this umbrella)

Each of the lesser common types of dementia, such as **Vascular, Lewy Body, Frontotemporal**, etc, is illustrated as a separate section of the umbrella

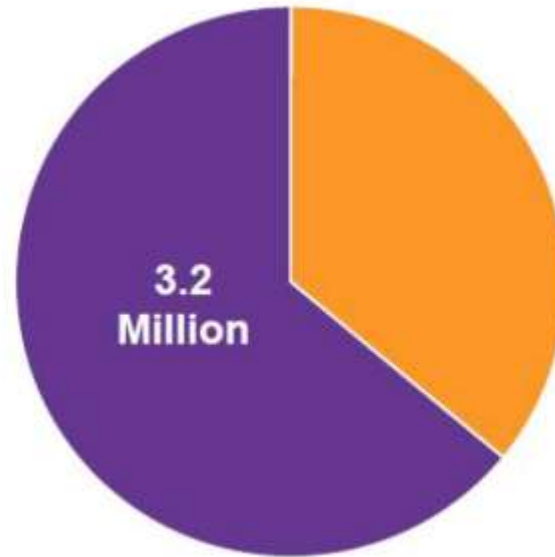


Source: Plassman, BL; Langa, KM; Fisher, GG; Heeringa, SG; Weir, DR; Ofstedal, MB, et al. "Prevalence of Dementia in the United States: The Aging Demographics, and Memory Study. *Neuroepidemiology* 2007; 29:125-132.<sup>31</sup>





**Two-thirds of the 5 Million Seniors with Alzheimer's Disease Are Women**



# Malattia di Alzheimer

- Malattia di Alzheimer patologia neurodegenerativa progressiva
- Colpisce encefalo medio temporale perdita di autonomia classicamente inizia con un deficit cognitivo amnesico coinvolgendo poi progressivamente altre funzioni

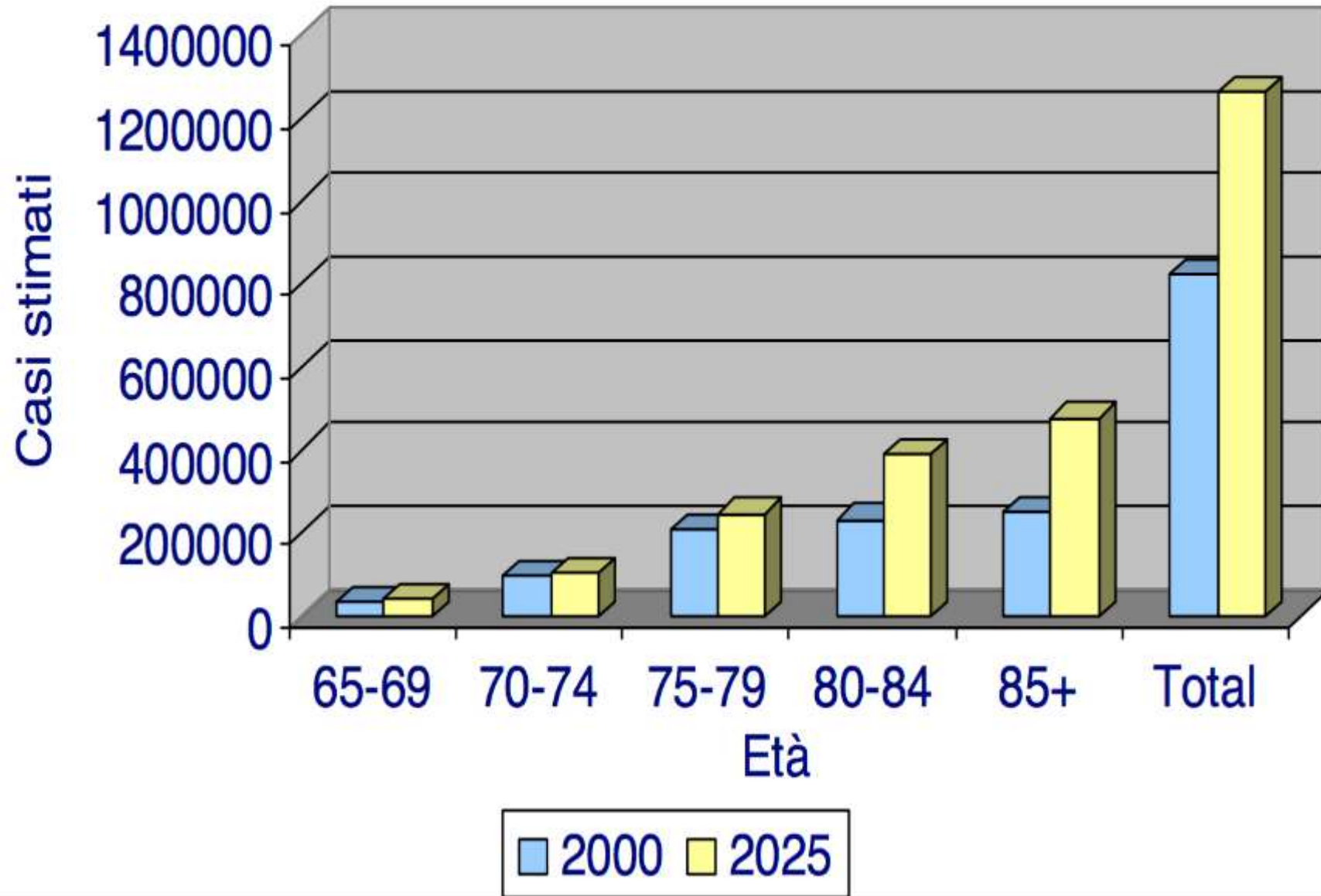


# Malattia di Alzheimer

La demenza di Alzheimer oggi colpisce circa il 5% delle persone con più di 60 anni e in Italia si stimano circa 500mila ammalati.

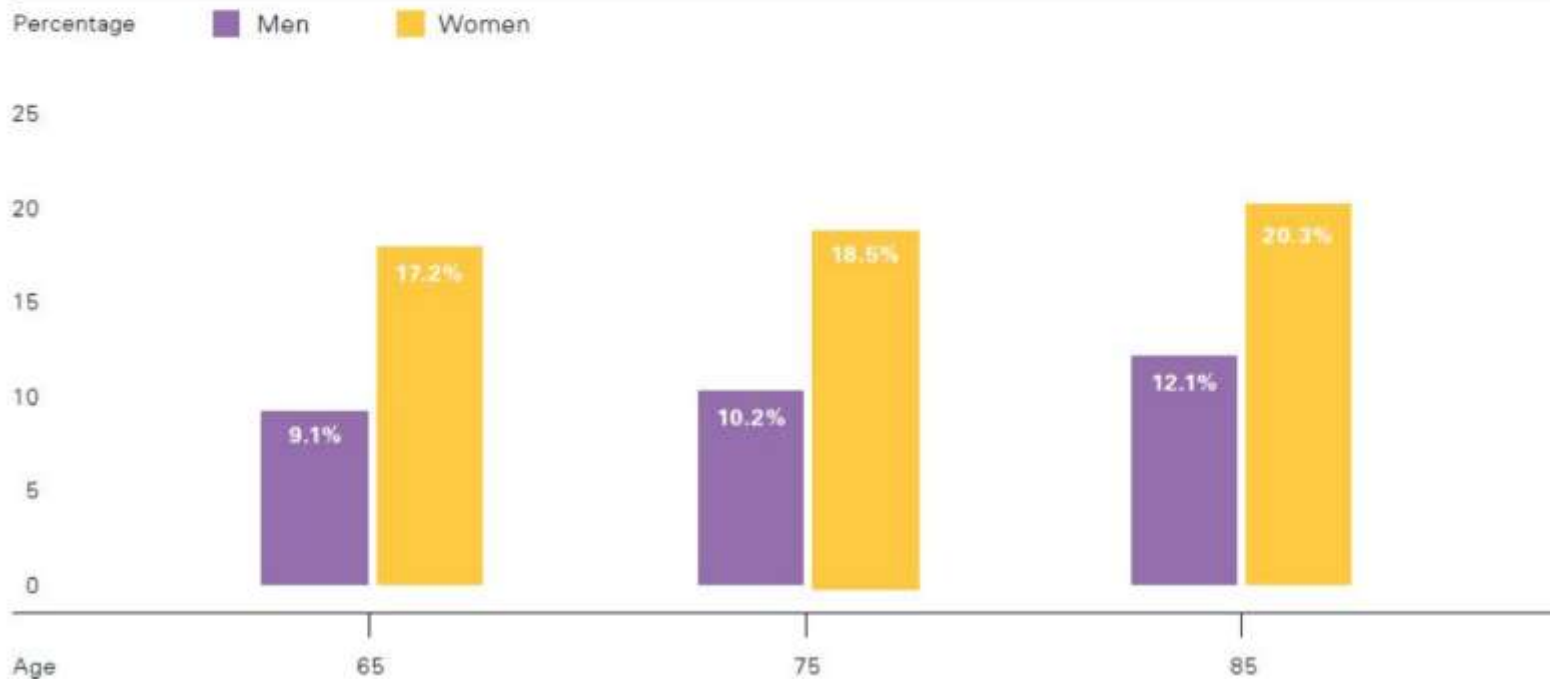


# ***Numero stimato di casi di Demenza in Italia, 2000-2025***



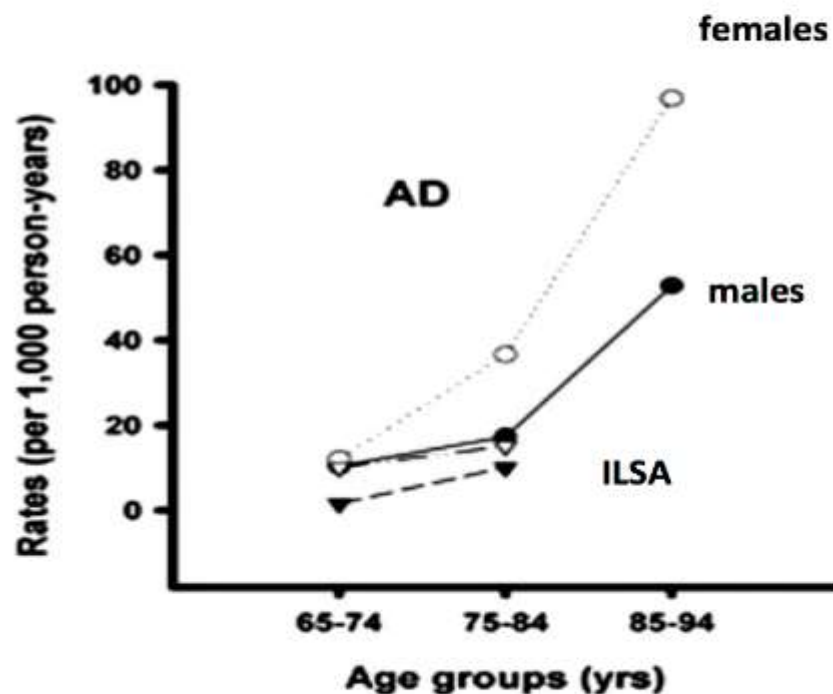
**Secondo i dati prospettici ricavati dallo studio Framingham il *lifetime risk* per una donna di ammalarsi di Alzheimer è quasi doppio rispetto al maschio; all'età di 65 anni è pari a 1/6 verso 1/11 nel maschio**

**figure 2:** Framingham Estimated Lifetime Risks for Alzheimer's by Age and Sex



Created from data from Seshadri et al.<sup>170</sup>

## AD incidence rates and gender in Italy – Conselice Study



Age groups, y	Alzheimer disease	
	No. of cases	Rate per 1,000 person-years
<b>Men</b>		
65-74	8	10.4 (5.2-20.7)
75-84	9	17.4 (9.1-33.5)
85-94	7	52.8 (25.2-110.1)
All ages	24	15.6 (10.5-22.9)*
<b>Women</b>		
65-74	10	12.1 (6.5-22.6)
75-84	24	36.6 (24.5-54.6)
85-94	14	96.8 (57.3-163.5)
All ages	48	31.8 (25.1-40.3)*
<b>Total sample</b>		
65-74	18	11.3 (7.1-17.9)
75-84	33	28.1 (20.0-39.6)
85-94	21	75.8 (49.4-116.2)
All ages	72	23.8 (17.3-31.7)*

\* Standardized to the 2003 Italian population.

# Differenze di genere e sviluppo di Alzheimer

- 65 anni la prevalenza della demenza raddoppia ogni quinquennio (fino ai 90 anni)  
65 e 69 anni prevalenza dell' 1,5%
- 70-74 del 3%
- 75-79 del 6%;
- 80-84 del 12%
- 85-89 del 24%
- > 90 anni interessa il 35-45
- Le donne rischio doppio soprattutto nelle fasce d'età più avanzate.



## Non-modifiable

- Age > 65
- Ethnicity
- Genetics
  - ApoE4 allele
- Female Gender
  - Menopause

## Modifiable

- Diabetes
- Obesity
- Hypertension
- Atrial fibrillation
- Smoking
- Head Injury
- Nutrition
- Exercise
- Education



## Non-modifiable

- Age > 65
- Ethnicity
- Genetics
  - **ApoE4 allele**
- Female Gender
  - Menopause

## Modifiable

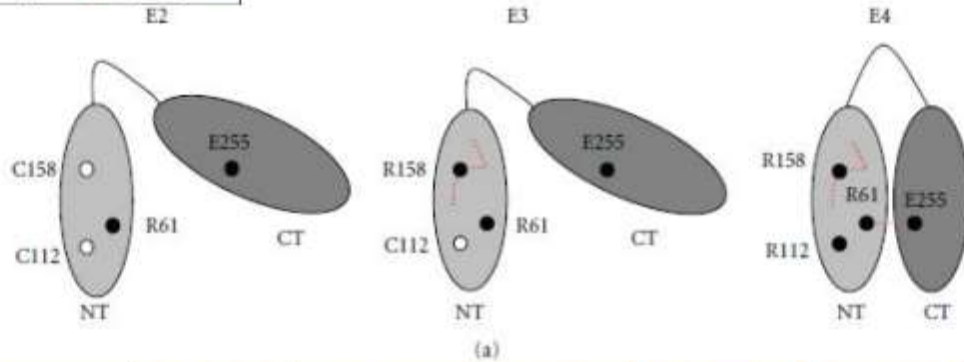
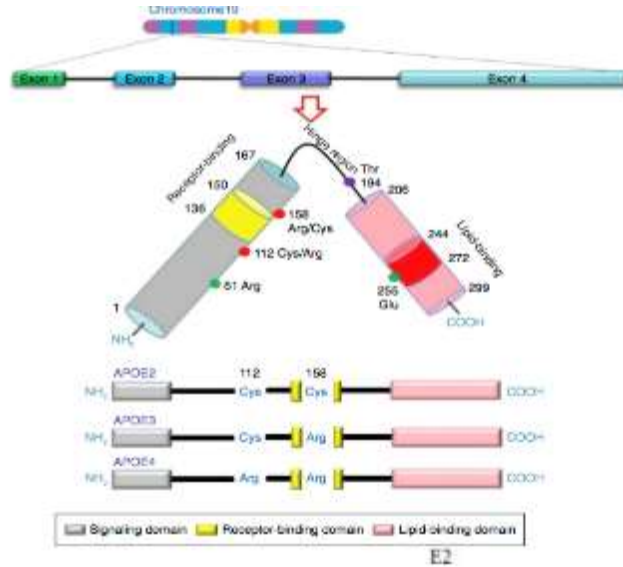
- Diabetes
- Obesity
- Hypertension
- Atrial fibrillation
- Smoking
- Head Injury
- Nutrition
- Exercise
- Education

# Patofisiologia Alzheimer

- L'APOE (Alipoproteina E) è il più forte fattore genetico noto che predispone alla malattia di Alzheimer. Dai risultati della ricerca sarebbe emerso che questa associazione è più forte tra le donne piuttosto che tra gli uomini e in particolare tra le donne di età compresa tra 55 e 70 anni, anche se poco si conosce del meccanismo che sta alla base di questa differenza di genere.



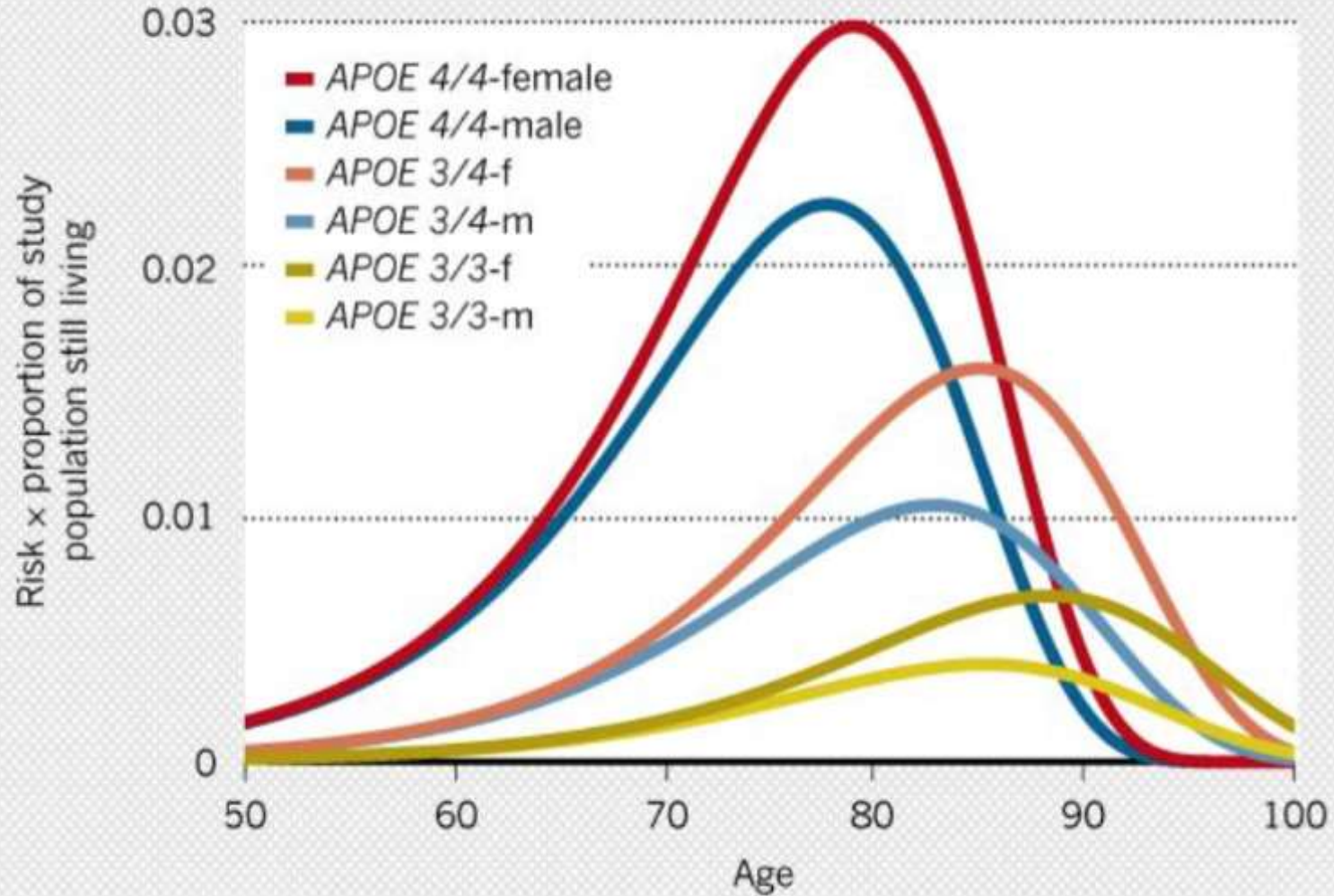
# ApoE gene polymorphism

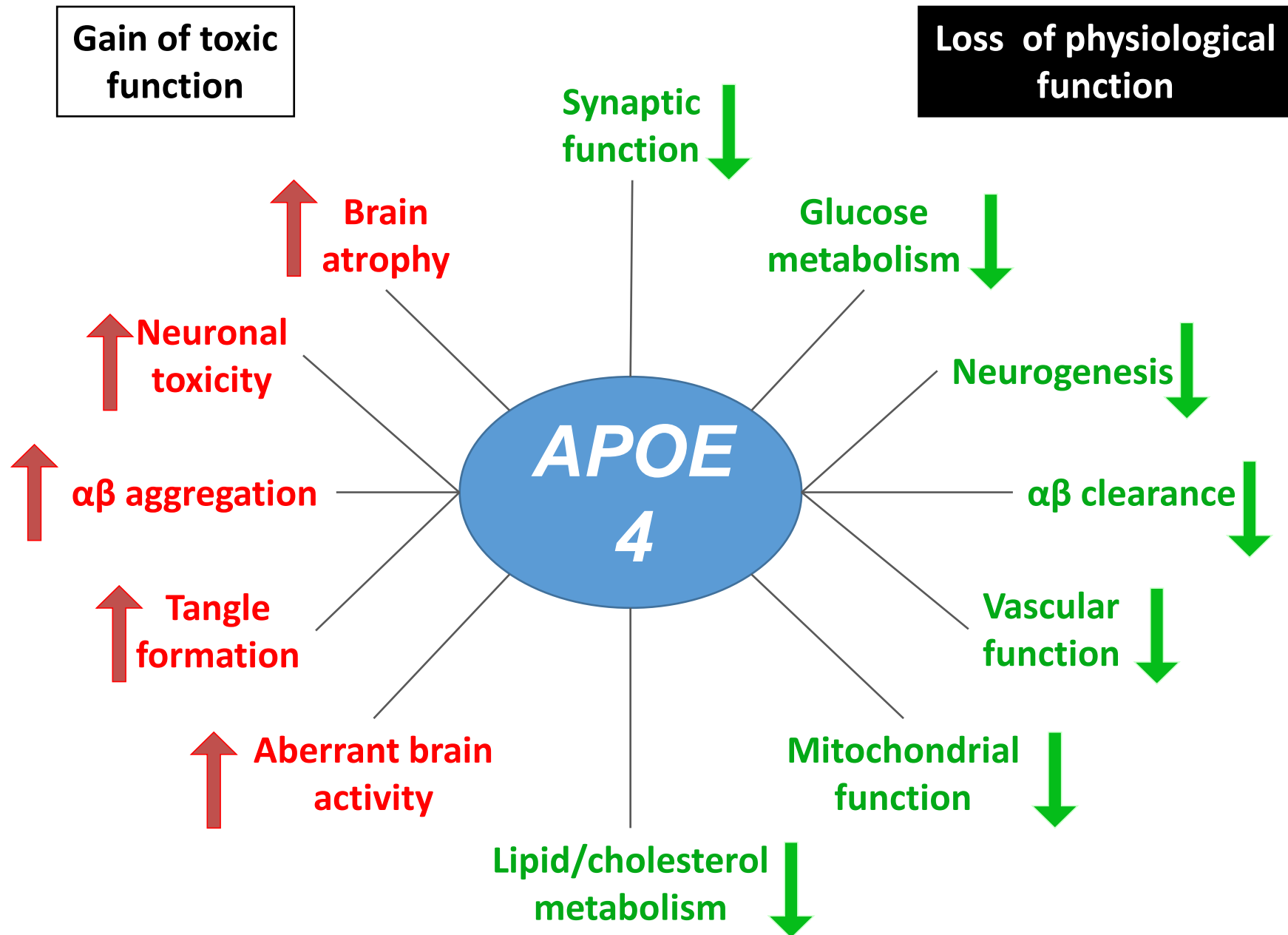


Genotype	E2/E2	E2/E3	E2/E4	E3/E3	E3/E4	E4/E4
Disease Risk	40% less likely	40% less likely	2.6 times more likely	Average risk	3.2 times more likely	14.9 times more likely

# RISKY INHERITANCE

People who carry the gene variant *APOE4* tend to develop Alzheimer's at a younger age than those with two copies of *APOE3*.





# Proteina TAU



## • Funzione

- Stabilizza i microtubuli (strutture intracellulari necessarie per veicolare le molecole dal corpo del neurone alle sinapsi)

Mutazioni a carico della proteina, causano la creazione di filamenti e il loro accumulo tipico della malattia di Alzheimer (ruolo ultimamente messo in dubbio)

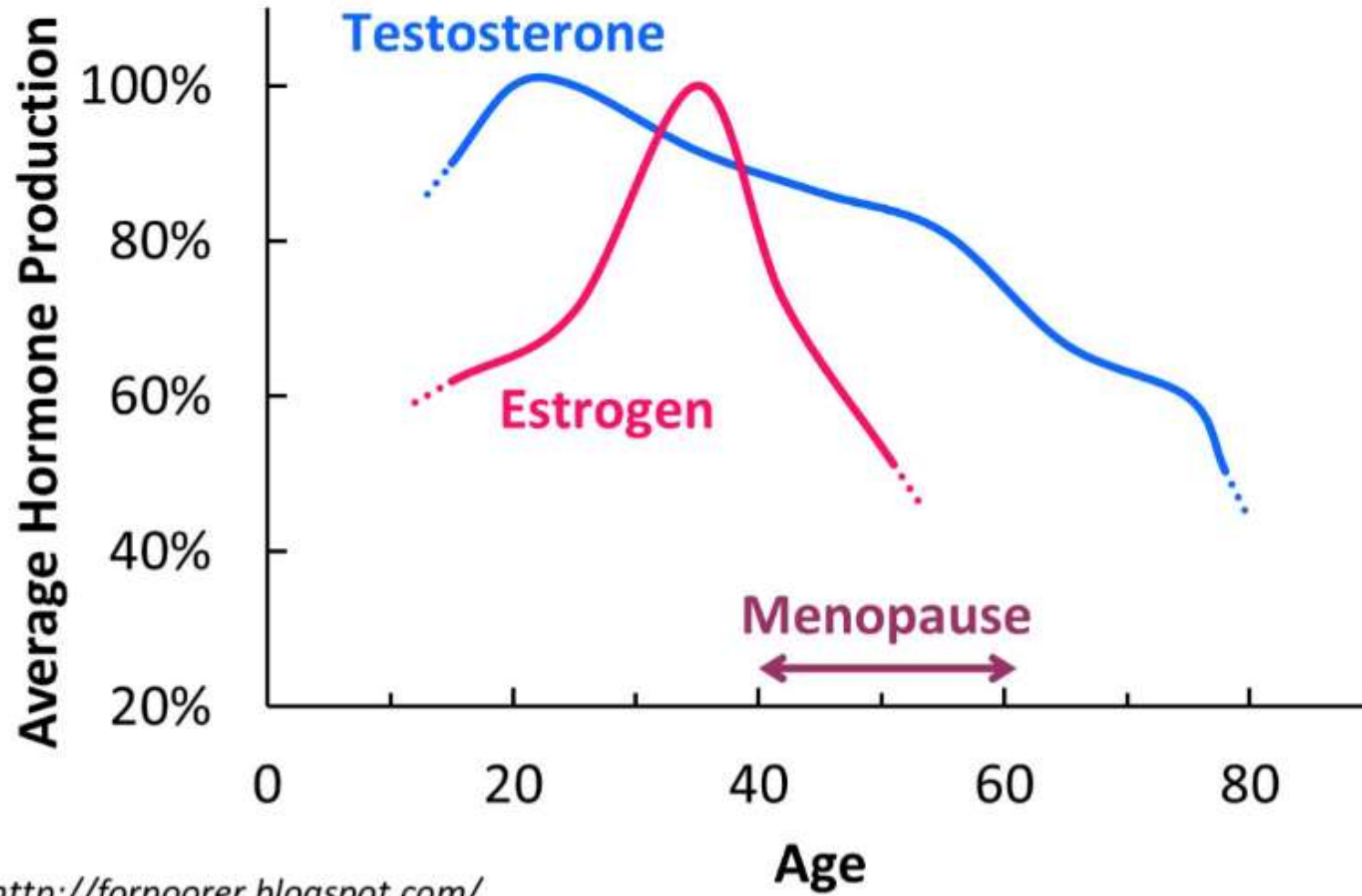
## Non-modifiable

- Age > 65
- Ethnicity
- Genetics
  - ApoE4 allele
- Female Gender
  - **Menopause**

## Modifiable

- Diabetes
- Obesity
- Hypertension
- Atrial fibrillation
- Smoking
- Head Injury
- Nutrition
- Exercise
- Education

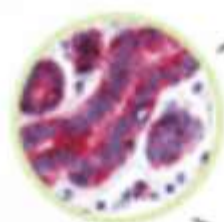
## SEX HORMONE PRODUCTION IN MEN AND WOMEN





## Neurotransmitters Are Linked to Cognitive Abilities

**Estrogen**



**Acetylcholine**

Attention,  
memory, etc.



**Dopamine**

Fine motor  
movements



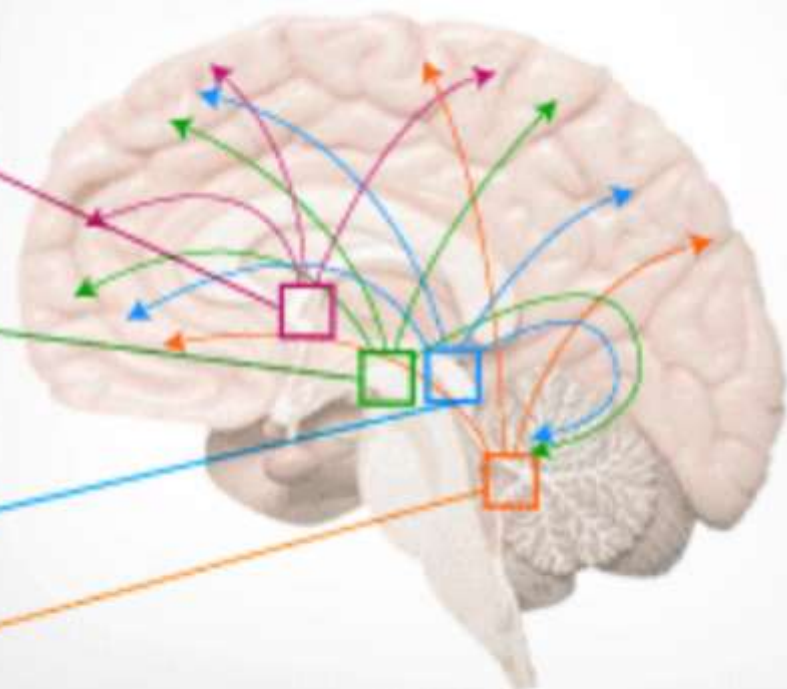
**Serotonin**

Mood and  
depression



**Noradrenaline**

Attention and  
cognition



# Hormone therapy and Alzheimer disease dementia

New findings from the Cache County Study



Una popolazione di 1768 donne dello Utah seguite dal 1995 al 2006, trattate con terapia ormonale estrogenica.

Ha dimostrato che:

- esiste una finestra terapeutica ottimale
- iniziando la terapia entro i primi 5 anni dalla menopausa e proseguendola almeno 10 anni si è ottenuto una riduzione del rischio di AD del 30%.

## Non-modifiable

- Age > 65
- Ethnicity
- Genetics
  - ApoE4 allele
- Female Gender
  - **Menopause**

## Modifiable

- Diabetes
- Obesity
- Hypertension
- Atrial fibrillation
- Smoking
- Head Injury
- Nutrition
- Exercise
- **Education**

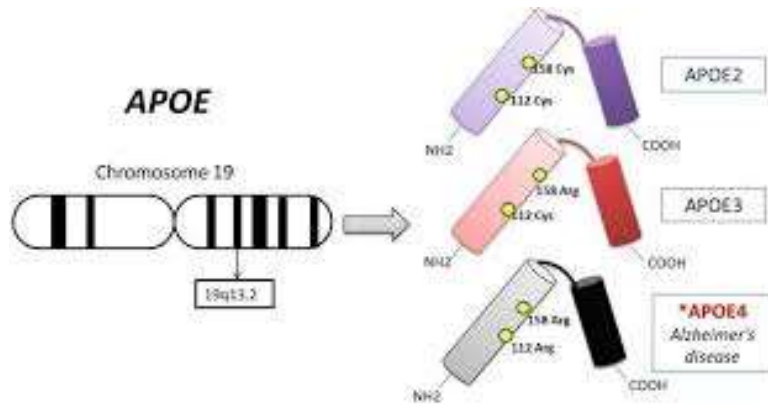
# Cognitive Reserve



Yaakov Stern

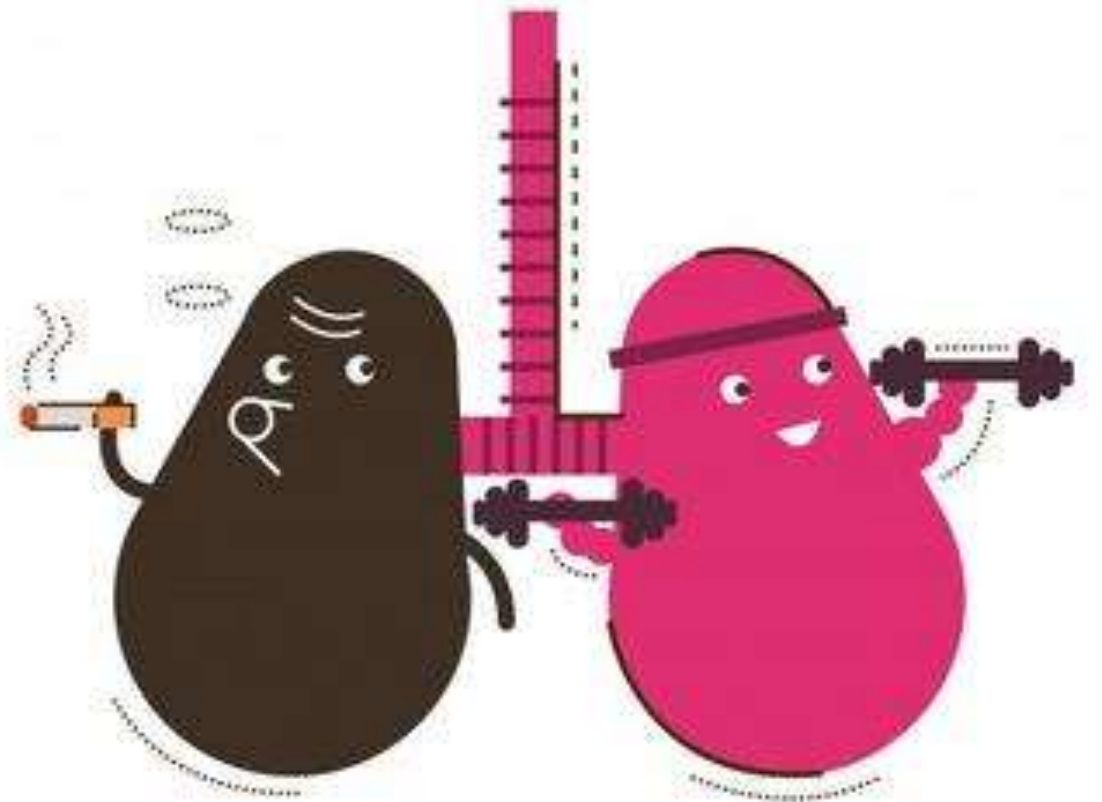
- Relationship between brain pathology and cognitive effect moderated by CR
- CR markers: education, occupation, leisure interests
- Greater CR causes less impact on function with similar level of pathology
- Greater CR leads to steeper decline once pathology overwhelms

# Conclusioni



- La malattia di Alzheimer colpisce il sesso femminile mediamente in maggior misura ma e' regolato da fattori ambientali, genetici e terapeutici
- Le conoscenze sulle differenze di genere ci aiutano a predisporre strategie di prevenzione e trattamento differenziato
- Queste strategie devono essere messe in atto tempestivamente per prevenire il declino cognitivo, soprattutto nelle portatrici dell'allele per apoE4

# MALATTIE RESPIRATORIE CRONICHE



**LUNG HEALTH**  
HEALTH CARE CONCEPT



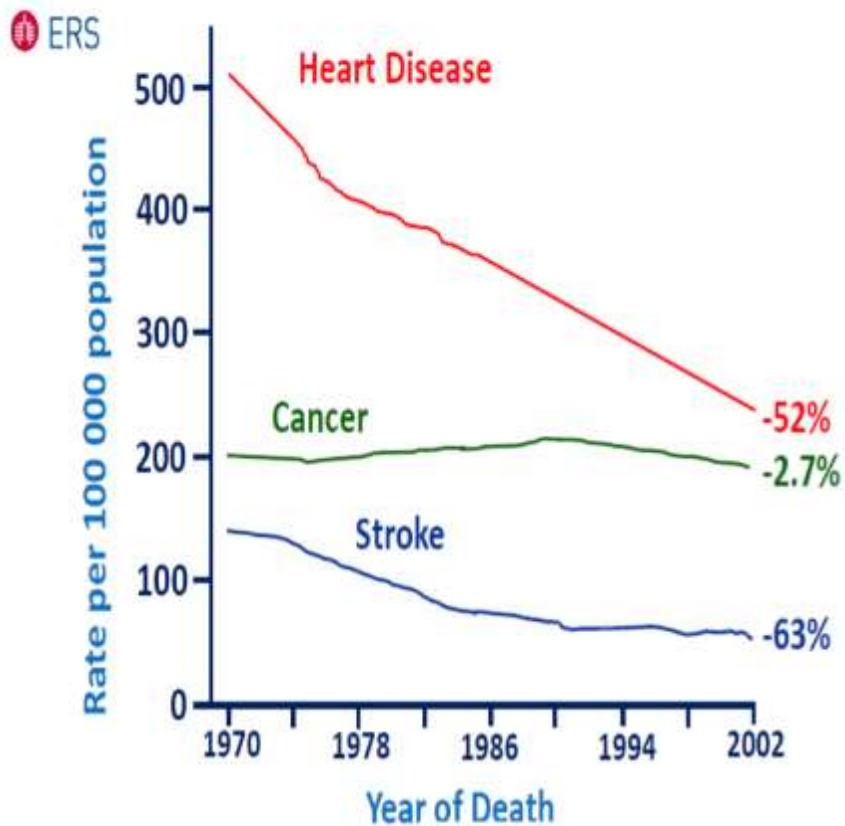
# Malattie respiratorie croniche

- E' la quarta causa di morte nel mondo industrializzato
- Nel 2030 sara' la terza causa di morte (WHO)
- La disabilita' BPCO-correlata nel 2020 salira' dal nono al quinto poso in termini di «Disability-adjusted life years (DALYs)

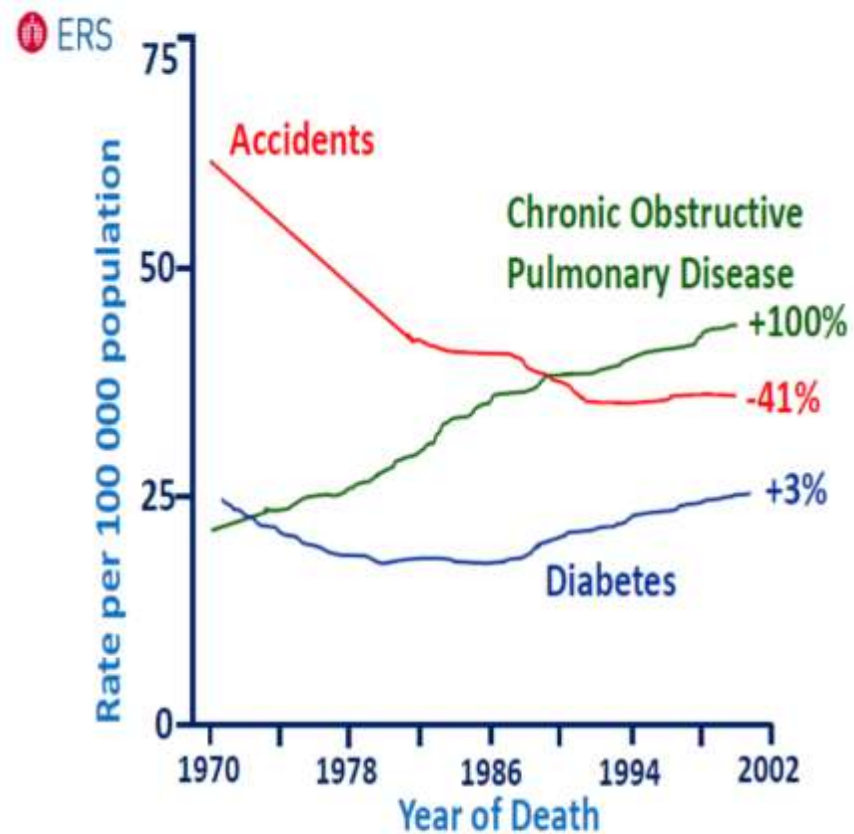


# EUROPEAN RESPIRATORY *roadmap*

RECOMMENDATIONS FOR THE FUTURE OF RESPIRATORY MEDICINE



Jemal A. et al. JAMA 2005; 294: 1255-1259 european respiratory society every breath counts



Jemal A. et al. JAMA 2008; 294: 1255-1259 european respiratory society every breath counts



# Malattie respiratorie croniche

---

«Femminilizzazione di  
patologie prima  
appannaggio del genere  
maschile»



# Malattie respiratorie croniche

- In 20 anni, nei paesi industrializzati, i dati di prevalenza e mortalità per BPCO nel sesso femminile si sono più che raddoppiati a fronte di una stabilizzazione nel sesso maschile.

Nello stesso periodo, in Stati Uniti ed Europa, la mortalità correlata alla BPCO è aumentata più velocemente nel sesso femminile.

Celli B, et al. Sex Differences in Mortality and Clinical Expressions of Patients with COPD The TORCH Experience, on behalf of the investigators of the TORCH study *Am J Respir Crit Care Med* 183 317–322, 2011

De Torres JP, et al. Sex differences in mortality in patients with COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 528 – 535

# Malattie respiratorie croniche

- BPCO patologia tipicamente maschile
- Maggiore prevalenza di fumatori
- Più frequente esposizione occupazionale ad agenti irritanti

**MA**

- Incremento dell'abitudine tabagica nelle donne
- Ingresso nel mondo del lavoro

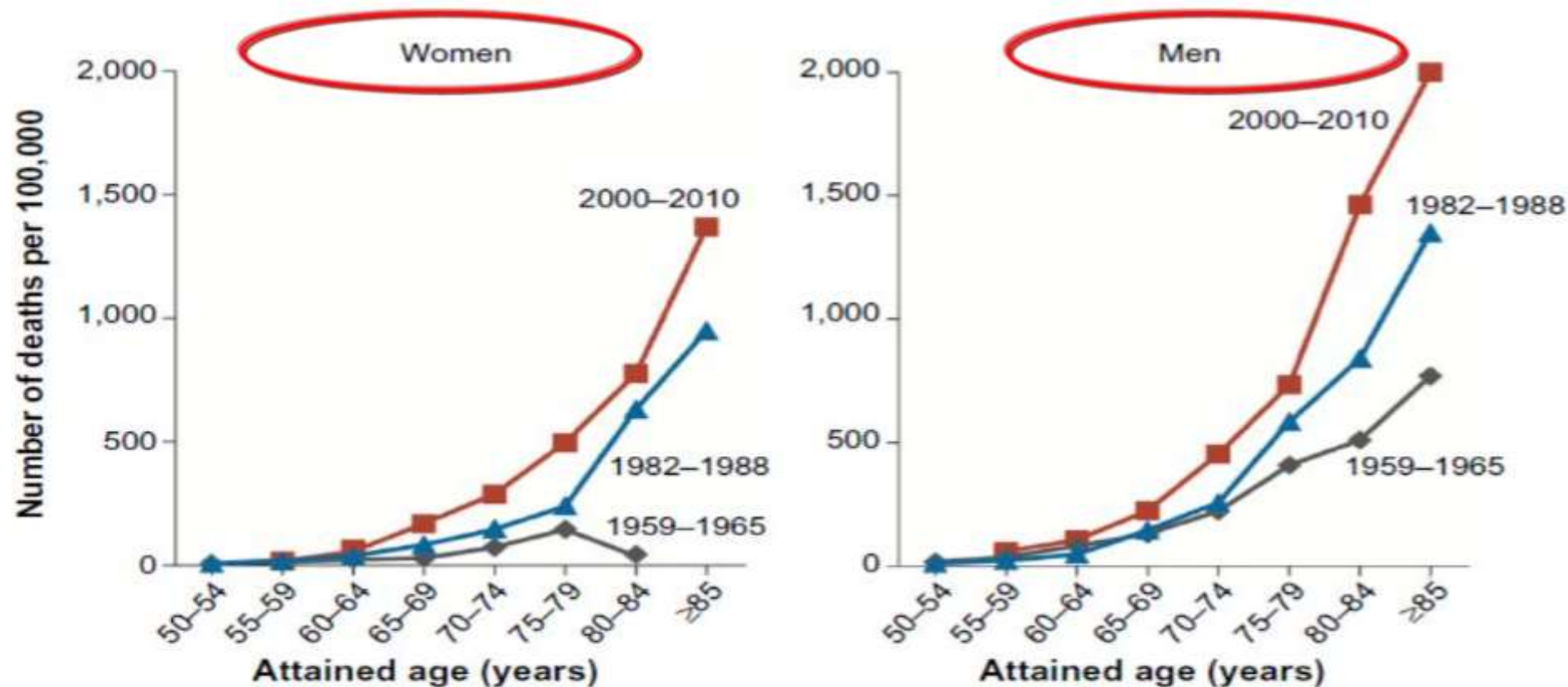


**scomparsa differenze**

(metabolismo fumo sigarette differente per diversa attività ed espressione del cyt. P450 legate al sesso)

# Influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes

Influence of sex on COPD risk and treatment outcomes



# Differenze di genere

Sviluppo fetale:

maturazione di polmoni è più precoce nelle femmine che nei maschi.

difformità anatomiche - funzionali :

modifiche nelle diverse età della vita (infanzia, adolescenza, età adulta, invecchiamento)

in alcune condizioni fisiologiche della donna (età fertile, gravidanza, menopausa)

**I polmoni delle donne tendono ad essere, più piccoli di quelli degli uomini.**

# Differenze di genere

- Volume polmone adulto femminile, a parità di età ed altezza, è inferiore di circa 10% rispetto a quello maschile
- Minore dimensione della gabbia toracica,
- Maggiore inclinazione delle coste
- Minore lunghezza del diaframma
- Numero totale degli alveoli superficie alveolare totale maggiori nel maschio.
- Nella razza umana è documentata una produzione di surfactante più precoce nel sesso femminile.

# Fattori di rischio

- Fumo di sigaretta
- Esposizione ad inquinamento indoor e outdoor
- Esposizione professionale-infezioni
- **Prevalenza** ↑
- Aumento della prevalenza nel genere femminile (aumento dell'età della popolazione)
- Aumento della comorbilità
- Differenti fenotipi BPCO

Circa il 15% dei pazienti con BPCO non hanno mai fumato

Coultas DB, et al. The health impact of undiagnosed airflow obstruction in a national sample of United States adults *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 372–7

Birring SS, et al. Clinical, radiologic, and induced sputum features of COPD in nonsmokers: a descriptive study *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1078–83

Questi pazienti sono in grandissima maggioranza (80%) donne; tali dati suggeriscono una maggiore sensibilità delle donne ad altri fattori causali di BPCO

Vollmer WM, et al. Race and gender differences in the effects of smoking on lung function *Chest* 2000; 117: 764–72



## Sex Differences in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Mechanisms

- ❖ Il quadro istologico di BPCO nelle donne è caratterizzato da una prevalenza di ostruzione a carico delle vie aeree periferiche al contrario di quanto avviene nell'uomo che presenta un quadro prevalentemente enfisematoso soprattutto nella fase avanzata della malattia
- ❖ La maggiore prevalenza di enfisema nell'uomo rispetto alla donna è confermata dalla tomografia computerizzata
- ❖ La BPCO, se correlata al fattore rischio inquinamento indoor, è più frequentemente associata al quadro "small airway disease"
- ❖ Le cause di questa associazione sono sconosciute
- ❖ Il metabolismo del fumo di sigaretta può essere differente nella donna a causa di diverse attività ed espressione del cytochromo P450 legate al sesso

# Aspetti radiologici

Sono differenti nei due sessi:

- Nel sesso maschile è più frequente la presenza di enfisema polmonare
- Nella donna è presente un prevalente *remodeling* con ostruzione delle vie aeree periferiche.

(i diversi aspetti sono confermati all'esame istologico)

# Sperimentazione e ricerca

- È possibile che la risposta infiammatoria al fumo di sigaretta sia differente nelle donne a causa di effetti ormonali
- Animali femmina sviluppano più frequentemente “remodelling” delle piccole vie aeree e bronco-ostruzione periferica rispetto all’animale maschio, che evidenzia un quadro predominante di enfisema; l’ovariectomia è capace di determinare nella femmina lo stesso quadro presente nel maschio, indicando la responsabilità ormonale nel determinismo di queste differenze
- Gli inibitori dei recettori- $\alpha$  (ER $\alpha$ ) degli estrogeni (tamoxifene) simulano gli effetti dell’ovariectomia, indicando che gli estrogeni sono responsabili di queste differenze di genere in risposta all’abitudine tabagica

# Comportamenti differenti

## Donne BPCO

- Più esposte a riacutizzazioni severe
- Più lungo periodo sintomatico prima della ospedalizzazione
- Maggiori ospedalizzazioni
- Periodi di ricovero più lunghi
- Differente profilo di comorbidità
- Frequentemente sottotrattate

# Differenze di genere

- La sottostima e sotto-diagnosi di BPCO (M=64%; F=36%) è probabilmente causata da un differente accesso alla diagnostica respiratoria
- Peggior qualità di vita
- Maggior numero di ospedalizzazioni e mortalità

# Trattamento

- Le differenti risposte alla terapia nei due sessi ad oggi non sono sufficientemente indagate
- Differenze documentate:
  - biodisponibilità dopo somministrazione sistemica
  - farmacocinetica orale e volume di distribuzione dei farmaci

# Controllo MRC

- Il controllo delle MRC è rilevante
- il peso epidemiologico
- ricaduta economica e sociale

(2011 la *World Conference on Social Determinants of Health* di Rio de Janeiro proponeva una più efficace *governance* della salute e dello sviluppo mediante utilizzo di indicatori specifici per differenze di genere e stili di vita, quali l'abitudine tabagica, finalizzati alla riduzione delle iniquità sociali)

- corretto programma di prevenzione (utilizzo di indicatori specifici) deve costituire obiettivo fondamentale dei piani di salute.

# Conclusioni

- La più elevata prevalenza e maggior mortalità nei maschi nei primi studi epidemiologici può essere dovuta alla sottodiagnosi di patologia nelle femmine

Più frequenti nelle donne: 

- Prevalenza dei sintomi
- Fattori rischio
- Risposta al trattamento
- Suscettibilità al fumo di sigaretta
- Frequenza riacutizzazioni
- Peggior qualità di vita
- Iperreattività bronchiale



# Nonostante tutto ciò...

Le linee guida correnti per la diagnosi e il trattamento della BPCO non riportano differenti indicazioni nell'uomo e nella donna



# Conclusioni

**UN APPROCCIO DI GENERE (FEMMINILE/MASCHILE) ALLA SALUTE DEVE ESSERE CAPACE DI CONTRASTARE LE DISUGUAGLIANZE, I PREGIUDIZI, GLI STEREOTIPI NELLA MEDICINA, NELLA RICERCA BIOMEDICA, NELLO STUDIO DELL'EZIOLOGIA E DEI FATTORI DI RISCHIO, NELLA SPERIMENTAZIONE FARMACEUTICA**

# Conclusioni

**LA CONOSCENZA DELLE DIFFERENZE DI GENERE FAVORISCE UNA MAGGIORE APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA ED UNA MAGGIORE TUTELA DELLA SALUTE PER ENTRAMBI I GENERI**

**SENZA UN ORIENTAMENTO DI GENERE, LA POLITICA DELLA SALUTE RISULTA METODOLOGICAMENTE SCORRETTA, OLTRE CHE DISCRIMINATORIA**

*“The more I live,  
the more I learn.  
The more I learn,  
the more I realize  
the less I know.”*  
*—Yentl*

