

# 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

## DIFFERENZE DI GENERE IN GERIATRIA

### In questo numero



#### FOCUS SCIENTIFICO

Inibitori di PCSK9: un diverso effetto sulle concentrazioni di Lp(a) sul lungo termine in uomini e donne

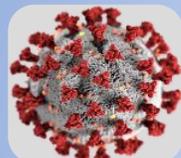
Pagina 3



#### FOCUS CLINICO

Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno: alla ricerca delle differenze di genere

Pagina 4



#### COVID-19 e MDG

Vaccinazione anti COVID-19 negli immigrati residenti a Roma: differenze di genere per area di provenienza

Pagina 6



#### OCCHIO SULL'ITALIA

Ambulatorio Andrologico Percorso Epilessia (AAPE) al Sant'Orsola: una nuova opportunità

Pagina 7



#### APPROFONDIAMO

Aumento di volume dei plessi corioidei nella sclerosi multipla pediatrica e differenze di sesso

Pagina 9



#### MDG E' ANCHE...

Stress ossidativo e crenoterapia sulfurea: possibili differenze di genere?

Pagina 10

*Il presente editoriale esamina le differenze di genere nella salute degli anziani alla luce del divario di salute sempre più netto tra uomini e donne con l'aumentare dell'aspettativa di vita. È noto da tempo che le donne vivono più a lungo degli uomini. Secondo gli ultimi dati ISTAT<sup>1</sup>, in Italia l'aspettativa di vita è di 81,1 anni per gli uomini e 85,2 per le donne.*

*Tuttavia, spesso la longevità non si associa ad una migliore qualità di vita. Infatti, questi dati non prendono in considerazione il corredo di malattie croniche associato all'età e le successive conseguenze sul benessere quotidiano. Nel 2023, in Italia, la speranza di vita in buona salute alla nascita era di 60,5 anni per gli uomini e 57,9 per le donne<sup>1</sup>. Ciò dimostra che nonostante l'aspettativa di vita più lunga, le donne hanno un maggiore rischio di declino fisico e cognitivo, con conseguente aumento della dipendenza e della disabilità rispetto agli uomini<sup>2,3</sup>.*

*Con l'aumentare dell'età, si evidenzia inoltre una prevalenza differente di patologie nei due sessi. Tra le donne sono più comuni patologie come osteoporosi e osteoartrite. Al contrario, il rischio di infarto e ictus è più alto negli uomini fino a 75 anni, età dopo la quale il rischio aumenta anche per le donne, ma rimane generalmente inferiore a quello maschile. Tutto ciò si rispecchia anche nelle differenze di stili di vita che influenzano un invecchiamento in salute: il fumo e l'utilizzo di alcolici, che aumentano il rischio di malattie cardiovascolari, sono più comuni tra gli uomini, al contrario l'obesità e la scarsa attività fisica regolare sono più comuni tra le donne<sup>1,4</sup>.*

*Anche le malattie neurologiche presentano differenze significative: le donne sono più colpite dalla malattia di Alzheimer e sclerosi multipla, mentre i maschi sono più colpiti da ictus emorragico, epilessia e morbo di Parkinson<sup>2</sup>. Per quanto riguarda invece la salute mentale, le donne anziane hanno tassi di depressione più alti rispetto agli uomini. Tuttavia, gli uomini anziani hanno un tasso di suicidio quattro volte superiore a quello delle donne, evidenziando una disparità critica nella gestione della salute mentale<sup>5</sup>.*

*Le differenze di genere sono evidenti non solo nella prevalenza delle patologie ma anche nella loro manifestazione clinica, progressione e prognosi. Ad esempio, in oncologia, a parte i tumori specifici di entrambi i sessi, i dati più recenti mostrano differenze di genere non*

solo nell'incidenza di neoplasie ma anche nelle loro caratteristiche molecolari e immunitarie, nella risposta alle terapie nonché negli eventi avversi associati alle stesse<sup>2</sup>. Ad esempio, come menzionato nell'ultimo consenso della società Italiana di Oncologia Medica<sup>6</sup>, il tumore del colon-retto, che è una delle neoplasie più frequenti nella popolazione, ha come localizzazione preferenziale nella donna il tratto destro dell'intestino, determinando una maggiore aggressività a causa delle caratteristiche molecolari e patologiche.

Dal punto di vista sociale, gli anziani vivono frequentemente una condizione di solitudine e sono maggiormente le donne che vivono in questa condizione, proprio a causa della maggiore longevità rispetto ai propri compagni di sesso maschile. Le famiglie svolgono un ruolo cruciale nell'assistenza, ma solo il 25,9% degli anziani dichiara di poter contare su una rete di sostegno sociale solida, percentuale che aumenta dopo i 75 anni con l'inserimento di un aiuto formale<sup>4</sup>. Per quanto riguarda invece i pazienti anziani che necessitano di assistenza domiciliare integrata o di assistenza in residenze sociosanitarie o socioassistenziali, nel 2021, erano pari al 4,5% della

popolazione italiana<sup>1</sup>.

Al contrario, spesso, gli anziani risultano una risorsa per la famiglia e la società, si stima infatti che, in Italia, 1 anziano su 5 offra aiuto e sostegno almeno una volta a settimana a familiari e non. Quasi i due terzi di tali caregiver sono rappresentati da donne con un'età compresa tra i 65 e i 74 anni<sup>4</sup>.

Considerando il progressivo incremento della popolazione anziana e della sua aspettativa di vita, conoscere le differenze di genere, permette di effettuare una medicina personalizzata che tenga in conto delle criticità e delle vulnerabilità dei singoli e di mettere in pratica dei regimi terapeutici e preventivi ritagliati su misura, migliorando così la salute e il benessere degli anziani e della collettività.

1. Rapporto Bes 2023: il benessere equo e sostenibile in Italia. ISTAT
2. *Transl Med UniSa*. 2024; 26: 15-29
3. *PLoS One*. 2015; 10: e0130747
4. Anziani: le condizioni di salute in Italia e nell'Unione Europea. Report ISTAT. 2017
5. *Front Med (Lausanne)*. 2019; 6: 218
6. *ESMO Open*. 2024; 9: 102243



**Prof. Graziano Onder**

**Direttore UOC Cure Palliative  
Fondazione Policlinico Universitario A.  
Gemelli IRCCS, Direttore Scuola di  
Specializzazione in Medicina e Cure  
Palliative, Università Cattolica del Sacro  
Cuore - Roma**



**Dott.ssa Laura Macculi**

**Università Cattolica del Sacro  
Cuore - Roma**

**Gemelli**



**Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli  
Università Cattolica del Sacro Cuore**

## Inibitori di PCSK9: un diverso effetto sulle concentrazioni di Lp(a) sul lungo termine in uomini e donne

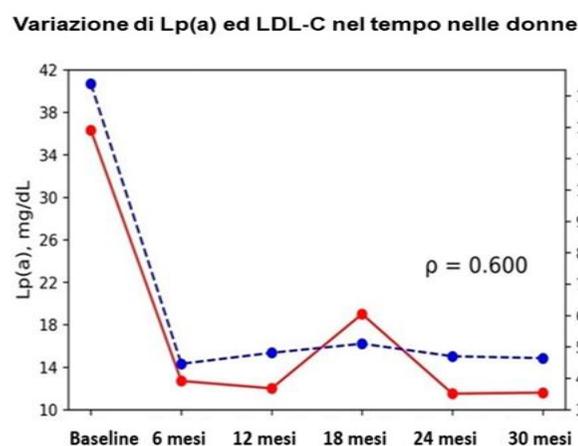
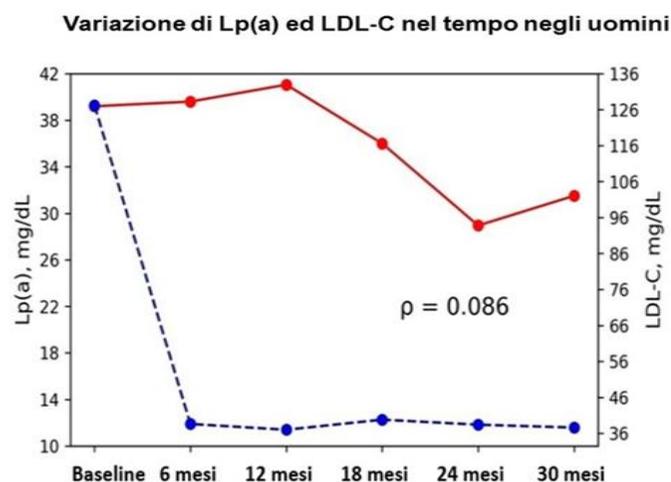
Gli inibitori di PCSK9 sono farmaci ipocolesterolemizzanti di ultima generazione, molto sicuri, e sviluppati per gestire condizioni di alto/altissimo rischio cardiovascolare ove sia richiesta una riduzione massiva della colesterolemia LDL, anche in pazienti intolleranti o parzialmente intolleranti a statina. Due anticorpi monoclonali, Alirocumab ed Evolocumab, hanno già dimostrato di ridurre il rischio di nuovi eventi cardiovascolari in pazienti già interessati da malattia cardiovascolare<sup>1</sup>. Parte di questo effetto potrebbe essere mediato da un effetto specifico di questi farmaci su un fattore di rischio lipidico, non migliorato dagli altri farmaci ipocolesterolemizzanti a disposizione, la Lipoproteina (a) Lp(a)<sup>2</sup>.

E' noto come questi farmaci riducano persistentemente i livelli di colesterolemia LDL in modo simile in uomini e donne, anche se nei grandi trials le donne rappresentano solo un quarto della casistica totale. In media, la colesterolemia LDL si riduce di ca. il 45-50%, parallelamente ai livelli di colesterolemia totale, non-HDL e di apolipoproteina B100. I livelli di lipoproteinemia (a) si riducono di ca. il 25-30%, ma vi sono relativamente pochi dati sulla permanenza di questo effetto nel tempo, specie in funzione del sesso. Nel nostro centro abbiamo considerato i trend laboratoristici di 176 pazienti ambulatoriali (93 uomini e 83 donne) con alto/altissimo rischio di malattia cardiovascolare, tutti trattati con Evolocumab. Valutando ogni 6 mesi per 30 mesi il livello plasmatico di colesterolemia LDL e di Lp(a), si è osservato un effetto sesso-specifico per quanto riguarda i livelli di quest'ultima, che in termini assoluti si sono ridotti in modo maggiore e persistente più nelle donne che negli uomini, mentre la colesterolemia LDL si è ridotta in modo simile in entrambi i sessi<sup>3</sup>.

Nel complesso, queste osservazioni sono essenziali per ottenere una migliore comprensione della relazione tra la riduzione del colesterolo LDL e della Lp(a) in risposta a Evolocumab, poiché è improbabile che i nostri risultati siano spiegati da differenze non legate al sesso nelle caratteristiche di base tra uomini e donne. Inoltre, è probabile che le differenze di sesso nella risposta al trattamento con Evolocumab siano guidate da un meccanismo indipendente dagli ormoni sessuali, poiché la nostra coorte era composta da donne in postmenopausa e nessuna di loro era in terapia ormonale sostitutiva o terapia antiestrogenica per il cancro al seno. Secondo questa ipotesi, è possibile che l'inibizione di PCSK9 modifichi la composizione del microbiota intestinale interferendo con l'escrezione degli acidi biliari in modo diverso negli uomini e nelle donne, mentre la disbiosi intestinale potrebbe aumentare l'espressione di PCSK9. Tutti questi meccanismi potrebbero essere influenzati dal sesso, con un conseguente diverso impatto sui livelli plasmatici di LDL-C

(colesterolo LDL) e di Lp(a), con una diversa risposta all'inibizione di PCSK9. Non è ancora chiaro se queste differenze di effetto possano avere un impatto prognostico, ma sicuramente è un'osservazione che ulteriormente sollecita una maggiore attenzione allo studio delle differenze sesso-correlate in termini di fisiopatologia del rischio cardiovascolare e di risposta ai trattamenti preventivi disponibili.

**Figura** – Differente effetto di Evolocumab sulle variazioni assolute dei livelli plasmatici di colesterolemia LDL ed Lp(a) in uomini e donne sul lungo termine. Linea continua rossa, Lp(a); linea tratteggiata blu, LDL-C.



1. *PLoS One*. 2023; 18: e0295359
2. *Cardiol Res Pract*. 2022; 2022: 8729003
3. *Biomedicines*. 2023; 11: 3271

**Prof. Arrigo Francesco Giuseppe Cicero**

**Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna**



\*In collaborazione con Dott.ssa Federica Fogacci, Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

## Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno: alla ricerca delle differenze di genere

La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) è la forma più comune di disturbo respiratorio nel sonno, caratterizzata da ripetuti collassi delle vie aeree superiori (VAS), che causano ipossia intermittente e frammentazione del sonno. Questo disturbo colpisce circa un miliardo di adulti in tutto il mondo, con un rapporto tra uomini e donne che varia da 3:1 a 5:1 nella popolazione generale. Tuttavia, alcuni studi indicano che le donne rappresentano fino al 40-50% dei casi registrati nei centri del sonno.

Le diverse prevalenze sono legate a vari fattori, tra cui le caratteristiche anatomiche e fisiologiche delle VAS, gli ormoni sessuali e i fattori di rischio, che portano a diverse manifestazioni cliniche. Dal punto di vista anatomico, uno dei fattori predisponenti all'OSAS è la lunghezza delle vie aeree, maggiore negli uomini dopo la pubertà, che influenza la collassabilità delle VAS. La pressione critica di chiusura è inferiore nelle donne, un aspetto che sembra essere correlato anche alla diversa distribuzione del grasso corporeo tra i sessi, perifericamente nelle donne e centralmente negli uomini. Queste differenze tendono a scomparire dopo la menopausa, influenzando la prevalenza e la gravità dell'OSAS.

Nonostante l'importanza della menopausa come periodo di cambiamento, gli studi sono limitati. È noto che, in menopausa, il drive respiratorio si riduce e aumenta la collassabilità delle VAS, aumentando il rischio di OSAS nelle donne. Dopo la menopausa, infatti, il rischio raddoppia, poiché vengono a mancare alcuni fattori protettivi presenti nelle donne premenopausa, come la minore iperpernea post-ipossia e una ventilazione più stabile durante il sonno NREM in risposta all'ipercapnia. Altro periodo di cambiamento ormonale nella vita delle donne è la gravidanza. Durante tale fase il rischio di sviluppare OSAS è legato alla riduzione del calibro delle VAS, all'ostruzione nasale dovuta a edema causato da alti livelli di estrogeni, alla riduzione della capacità funzionale e del volume residuo, e alla frammentazione del sonno. Gli elevati livelli di progesterone, invece, aumentano l'attività dei muscoli dilatatori delle VAS, migliorano la sensibilità chemorecettoriale e gli scambi gassosi. La prevalenza dell'OSAS in gravidanza è circa il 4% nelle donne all'inizio della gravidanza, raddoppiando verso la fine.

In generale, è fondamentale riconoscere le diverse manifestazioni cliniche, poiché un mancato riconoscimento può portare a una sottodiagnosi della malattia. Gli uomini riferiscono russamento rumoroso,

mentre le donne lamentano astenia diurna, insonnia e alterazioni del tono dell'umore. Le differenze sono riscontrate anche a livello polisonnografico, con le donne che presentano apnee più brevi, una minore proporzione di apnee in posizione supina, un numero inferiore di apnee durante il sonno REM e un'ostruzione parziale ma prolungata delle VAS, che causa una ritenzione di CO<sub>2</sub>. Nonostante l'indice di severità dell'OSAS sia inferiore nelle donne, queste riportano maggiori livelli di sonnolenza e astenia, complicando la decisione terapeutica che, in tal caso, dovrebbe essere guidata dai sintomi.

Le donne, inoltre, presentano una maggiore sintomatologia tipica dell'insonnia, che le predispone a patologie cardiovascolari, respiratorie e psichiatriche anche con una minore severità dell'OSAS.

Il trattamento di prima linea per l'OSAS è la pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP). Nonostante le differenze fisiopatologiche tra i sessi, poche ricerche hanno analizzato l'efficacia dei dispositivi CPAP. Un dispositivo, in particolare, si è dimostrato efficace nel ridurre la limitazione del flusso con una pressione media più bassa rispetto alla CPAP standard. Anche gli studi su altri approcci terapeutici sono limitati. È interessante notare che la perdita di peso comporta una riduzione della severità dell'OSAS maggiore negli uomini rispetto alle donne a parità di peso perso.

In conclusione, dagli studi esaminati emerge la necessità di un approccio di genere nelle future ricerche sui soggetti affetti da OSAS.

*Eur Respir Rev.* 2019; 28: 190030

*Sleep Med Rev.* 2008; 12: 481-96

*Sleep.* 2015; 38: 1775-81

**Dott. Pasquale Tondo**

**Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche  
Università di Foggia  
S.C. di Malattie dell'Apparato Respiratorio Universitaria e UTIR  
A.O.U. Policlinico Foggia  
Componente della Task Force  
Medicina di Genere, Società  
Italiana di Pneumologia (SIP-IRS)**



## Report primo triennio Osservatorio

Il 9 aprile 2024 si è concluso il primo mandato triennale dell'Osservatorio per la Medicina di Genere istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità, come previsto dalla legge 3/2018. È quindi stato pubblicato sul sito dell'Osservatorio il resoconto delle attività e dei documenti prodotti ([link](#)). L'Osservatorio è composto da 36 componenti tra cui rappresentanti delle principali Istituzioni, ordini professionali e Regioni nonché da esperti riconosciuti a livello Nazionale.

L'Osservatorio ha istituito al suo interno 6 Gruppi di Lavoro:

1. percorsi clinici
2. ricerca e innovazione
3. formazione universitaria e aggiornamento professionale
4. comunicazione e informazione
5. farmacologia di genere
6. diseguglianze di salute legate al genere.

I Gruppi di Lavoro in questo triennio hanno monitorato le attività a livello centrale e regionale mediante l'utilizzo di indicatori specifici, promosso attività atte a supportare l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere sul territorio, nonché prodotto documenti e linee di indirizzo. Tra le attività si segnala:

- la costituzione di un tavolo di lavoro con i referenti per la Medicina di Genere di più di 60 Società Scientifiche e Associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie;
- l'inserimento nel Manuale Operativo del Sistema Nazionale Linee Guida di raccomandazioni sulla necessità di un approccio attento alle differenze tra uomini e donne;
- la pubblicazione di linee di indirizzo per i protocolli di ricerca preclinica e clinica che possono essere un'utile guida per chi vuole inserire il determinante "genere" nei propri protocolli di ricerca;
- l'organizzazione di riunioni di confronto e di formazione rivolti ai/alle Referenti per la Medicina di Genere regionali e delle Province autonome a cadenza periodica con la finalità di promuovere un livello omogeneo di comprensione, conoscenza e successivo trasferimento in buone pratiche della Medicina di Genere;
- approvazione di un Logo per una riconoscibilità di eventi e attività sulla Medicina di Genere.

Per quanto riguarda la formazione universitaria, tramite la somministrazione di una survey della Conferenza dei Corsi di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia (CLM) si è visto che annualmente una media di 9-10 CLM ha inserito tematiche inerenti alla Medicina di Genere e un 35% dei CLM ha un numero superiore a 6 insegnamenti con tematiche relative alla Medicina di Genere.

Inoltre, con la collaborazione di AGENAS, sono stati analizzati i corsi di formazione continua in medicina dei

professionisti sanitari italiani nel periodo 2017-2022 su varie tematiche di Medicina di Genere. I corsi erogati sono stati 188 e gli argomenti trattati sono stati: malattie cardiovascolari, oncologiche, psichiatriche, respiratorie, neurologiche ed endocrino-metaboliche insieme a tematiche generali e ad aspetti giuridico-normativi. Molti sono i documenti pubblicati in questi primi tre anni per supportare il personale sanitario verso una corretta applicazione della Medicina di Genere, di cui:

- due documenti sulle differenze di genere nelle malattie cardiovascolari, quali la sindrome coronarica acuta e lo scompenso cardiaco, che hanno l'obiettivo di evidenziare la necessità di PDTA dedicati;
- un report sul fenomeno suicidario che denuncia la necessità di un piano di prevenzione che tenga conto delle differenze di genere;
- un glossario di Medicina di Genere, strumento di consultazione utile a comprendere il significato di termini che possono risultare poco chiari a chi si avvicina alla Medicina di Genere e, nello stesso tempo, in grado di fornire definizioni quanto più possibile condivise, in modo da contribuire alla definizione di un 'linguaggio comune';
- due documenti riguardanti la comunicazione nell'ambito del benessere e della salute di popolazioni fragili quali le persone LGBTQI+ e le persone migranti.

Si attende ora di ricevere le nuove nomine o riconferme dei/delle 36 componenti dell'Osservatorio per avviare un nuovo triennio di lavoro nella speranza di rendere sempre più concreta una Sanità che si basi sui bisogni di salute di ogni persona e quindi sempre più equa e sostenibile

<https://www.iss.it/documents/>

<https://www.iss.it/osmg-l-osservatorio>

**Dott.ssa Elena Ortona**

**Osservatorio dedicato alla Medicina di Genere**



## Vaccinazione anti COVID-19 negli immigrati residenti a Roma: differenze di genere per area di provenienza

È noto che la popolazione migrante subisce l'effetto di barriere di vario tipo nell'accesso all'assistenza sanitaria del Paese di destinazione. Nel campo della prevenzione, e in particolare delle vaccinazioni, in Europa vi sono evidenze di un minore utilizzo dei vaccini raccomandati da parte della popolazione proveniente da Paesi esteri. Tale evidenza non sembra essere mutata durante la pandemia di COVID-19 in relazione all'offerta del vaccino. È infatti emerso sia un ritardo della popolazione migrante nell'adesione tempestiva alla vaccinazione sia una minore adesione rispetto al resto della popolazione. Questo risultato in Italia è stato purtroppo accompagnato da peggiori esiti dell'infezione da SARS-CoV-2 nella popolazione migrante in termini di ospedalizzazione, anche in terapia intensiva, e di mortalità.

Ma quali informazioni sono disponibili sulle differenze di genere nell'accesso alla vaccinazione anti COVID-19 nella popolazione migrante?

Da uno studio condotto nei residenti a Roma, che ha incluso più di 1 milione e 700 mila abitanti tra i 18 e i 64 anni di età, di cui quasi il 16% proveniente da Paesi ad alta pressione migratoria (PFPM), è emerso che complessivamente nel 2021, anno in cui la maggior parte della popolazione ha potuto vaccinarsi contro il COVID-19, sono state le donne immigrate da PFPM a vaccinarsi maggiormente rispetto agli uomini immigrati, con una probabilità di adesione al vaccino del 5% in più, sebbene solo nel gruppo senza storia di pregressa infezione da SARS-CoV-2. La pregressa infezione ha quindi annullato la differenza di genere.

Stratificando per area geografica di provenienza, si è potuto invece osservare nelle donne provenienti dall'Asia centro-occidentale una minore probabilità di adesione alla vaccinazione, pari al 9% in meno rispetto agli uomini provenienti dalla stessa area, in questo caso indipendentemente dalla pregressa infezione. Anche in uno studio multicentrico italiano è emersa una differenza di genere che ha riguardato le donne dell'Asia occidentale, oltre a quelle africane, risultato che mostra consistenza con quello dello studio romano.

Per provare a interpretare il dato emerso a Roma può essere utile conoscere alcune caratteristiche della popolazione proveniente dall'Asia centro-occidentale. In particolare, per quanto riguarda la provenienza, si può osservare che i principali Paesi ricompresi nell'area geografica in questione sono il Bangladesh (comunità molto estesa nel Lazio), l'India, lo Sri Lanka e il Pakistan

nell'86% dei casi. Tutte le comunità dei suddetti Paesi, a parte quella srilankese, presentano uno squilibrio di genere nella loro presenza in Italia, con le donne che rappresentano anche solo un quarto di tutte le persone provenienti dalla stessa comunità, frequentemente non coinvolte in attività lavorative, con quote di occupazione femminile che raggiungono in alcuni casi appena il 6%, a differenza di molte altre comunità, come quelle dell'Europa dell'est, dell'America centro-meridionale e dell'Asia orientale, che vedono tassi di occupazione femminile talvolta pari a quelli degli uomini della stessa comunità.

Tra i vari fattori che possono aver determinato un ridotto uso del vaccino nelle donne dell'Asia centro-occidentale, tra cui diversi modelli culturali, religione, livello di integrazione, è plausibile che in particolare l'inattività lavorativa, attraverso un possibile isolamento sociale, possa aver avuto un ruolo importante.

Anche la politica del green pass, che alla fine del 2021 ha spinto i lavoratori a vaccinarsi, può aver indirettamente determinato lo squilibrio di genere osservato nelle persone provenienti dall'Asia centro occidentale.

Una buona Sanità Pubblica può scegliere di adottare strategie volte a rimuovere qualsiasi barriera, di qualsiasi natura, nell'accesso a prestazioni che promuovono la salute individuale e collettiva, includendo strumenti quali la competenza culturale degli operatori sanitari e l'offerta attiva nei confronti delle popolazioni a rischio di emarginazione, a partire dalle evidenze scientifiche disponibili, anche in un'ottica di differenze di genere.

*Lancet Infect. Dis.* 2022; 22(9): e254–e266

*Sci Rep.* 2023;13(1):20890

*Vaccine.* 2024;42(2):375-382

**Dott.ssa Laura Cacciani**

**Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio – ASL Roma 1**

## Ambulatorio Andrologico Percorso Epilessia (AAPE) al Sant'Orsola: una nuova opportunità



L'epilessia può presentarsi con scenari clinici che variano da occasionali convulsioni gestibili farmacologicamente con minimi effetti collaterali, sino ad un quadro più debilitante con numerose crisi giornaliere che richiedono un trattamento farmacologico più complesso con inevitabili effetti avversi.

Le persone affette da epilessia possono presentare disturbi della sfera sessuale e/o riproduttiva: si stima che fino al 60% dei maschi con epilessia soffra di disordini a livello sessuale e che la loro possibilità di fertilità sia dimezzata rispetto a quella della popolazione generale.

Il rapporto causale è multifattoriale, in parte correlato alle alterazioni ormonali, in parte ai farmaci utilizzati per la cura e infine correlata agli aspetti psico-sociali.

Per quanto riguarda l'aspetto endocrino, si determina un'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi con deficit della secrezione di ormone follicolo-stimolante e luteinizzante: ne consegue un danno della produzione di spermatozoi e nella secrezione di testosterone da parte dei testicoli.

Queste problematiche andrologiche vengono spesso sottovalutate, portando a controlli tardivi che possono evidenziare situazioni non più risolvibili. Si avverte l'esigenza di un reale percorso strutturato, che accompagni queste persone sin dall'esordio dei primi sintomi, seguendoli successivamente nel corso dello sviluppo e nell'età adulta.

La loro gestione non può quindi prescindere da un approccio multidisciplinare in cui siano coinvolti vari Specialisti che possano offrire a queste persone un supporto omnicomprensivo.

Da queste premesse è scaturita la volontà di strutturare un percorso multidisciplinare che rispondesse alle necessità di queste persone. Con questo obiettivo, grazie al contributo dell'Associazione Italiana Contro l'Epilessia (AICE), è stato creato il nuovo Ambulatorio Andrologico Percorso Epilessia (AAPE), gestito da Andrologi e Urologi del Policlinico di Sant'Orsola, a Bologna.

La visita Andrologica prevede l'accurata raccolta anamnestica, con approfondimento degli aspetti sessuologici, e la registrazione della terapia farmacologica assunta. L'esame fisico è volto a identificare eventuali alterazioni organiche che possano correlarsi a disfunzioni sessuali o riproduttive. Ci si avvale di questionari validati specifici. Alla luce delle evidenze emerse, viene quindi preso in esame un possibile aggiustamento della terapia farmacologica e vengono consigliati eventuali approfondimenti diagnostici, utili a definire al meglio le problematiche emerse.

Vengono programmate visite di controllo successive.

È stato inoltre creato un indirizzo di posta elettronica dedicato a tutti i soggetti maschi che abbiano il desiderio di sfruttare questa opportunità, per prendere contatto direttamente con i medici dell'AAPE ([aape@aosp.bo.it](mailto:aape@aosp.bo.it)).

L'obiettivo è quello di costituire un punto di riferimento regionale per la gestione delle disfunzioni andrologiche dei maschi con epilessia.

**Dr. Prof. Fulvio Colombo**  
Direttore Struttura Dipartimentale di Andrologia IRCCS  
Policlinico di Sant'Orsola – Bologna

**Prof. Eugenio Brunocilla**  
Direttore U.O. Urologia  
IRCCS Policlinico di Sant'Orsola - Bologna  
Università di Bologna

**Prof. Riccardo Schiavina**  
U.O. Urologia  
IRCCS Policlinico di Sant'Orsola - Bologna  
Università di Bologna



### Gli scenari demografici futuri: differenze di genere

A livello globale, la transizione epidemiologica è avanzata parallelamente alla transizione demografica e tecnologica, determinando un complesso cambiamento nei modelli di salute e malattia e nelle interazioni tra questi e i determinanti demografici.

In uno scenario in continua evoluzione risulta importante valutare l'andamento demografico e il rapporto di genere tra la popolazione. Al 1° gennaio 2024, in Italia, si contano quasi 59 milioni di individui, di cui il 48,9% uomini e il 51,1% donne. Le previsioni per gli anni futuri annunciano un calo preoccupante della popolazione italiana, destinata a diminuire nel breve e nel lungo

termine: 58,6 milioni nel 2030, 54,8 milioni nel 2050 e 48,3 milioni nel 2070, con una diminuzione complessiva di circa 10,7 milioni rispetto al 2024. Il rapporto di genere tra la popolazione è cresciuto a favore del genere femminile dalla metà degli anni Settanta anche attraverso le migrazioni con flussi in uscita (maggiormente uomini in passato), e i recenti flussi in entrata (soprattutto donne). Considerando gli anni 2030, 2050 e 2070 si assiste ad una progressiva riduzione della popolazione di entrambi i generi, con l'iniziale vantaggio numerico del genere femminile che si assottiglia nel 2050, per poi invertirsi nel 2070 (Tabella 1).

**Tabella 1** - Previsione demografica per genere. Anni 2030, 2050, 2070

Genere	2030	2050	2070
Maschi	28.843.866 (49,3%)	27.336.184 (49,9%)	24.500.792 (50,7%)
Femmine	29.714.814 (50,7%)	27.481.946 (50,1%)	23.842.455 (49,3%)

Fonte dei dati: Istituto Nazionale di Statistica. Anno 2024.

Inoltre, gli scenari riguardanti le nascite e i decessi riportano un'evidente tendenza negativa per il movimento naturale della popolazione. Considerando le popolazioni di età 18, 50 e 80 anni, si osserva una progressiva diminuzione della popolazione di età 18 e 50 anni a partire dal 2030, con una riduzione prevista del 30,4% e del 27,3%, rispettivamente. La popolazione anziana di 80 anni avrà, invece, un'iniziale forte crescita (+37,7% fino al 2050) per poi diminuire e raggiungere nel 2070 valori simili al 2030 (+4,1%) (Tabella 2).

Considerato un tasso di natalità pari a 6,4 per 1.000 nel 2023, si prevede un aumento nel 2030 (6,7 per 1.000) destinato a mantenersi pressoché costante nel 2050 per poi potenzialmente aumentare nel 2070.

Considerato che nel 2023 il numero medio di figli per

donna è pari a 1,20, secondo una previsione ottimistica, si verificherà un parziale e progressivo recupero della fecondità (da 1,28 figli per donna nel 2030 fino a 1,44 nel 2070). Inoltre, considerato un tasso di mortalità pari a 11,2 per 1.000 nel 2023, si prevede un progressivo aumento fino al valore di 15,9 per 1.000 nel 2070. Pertanto, il numero dei nuovi nati, anno dopo anno, difficilmente compenserà l'aumento di decessi\*.

È necessario sottolineare come le previsioni e ipotesi di fecondità elaborate da Istat risultano particolarmente ottimistiche e superiori a quanto fino ora osservato, evidenziando un trend preoccupante. Se la fecondità si manterrà ai livelli attuali, sarà necessario promuovere ulteriori politiche sociali volte a favorire e tutelare la genitorialità, l'infanzia e la famiglia.

**Tabella 2** - Previsione demografica per popolazione di età 18, 50 e 80 anni - Anni 2030, 2050, 2070

Età	2030	2050	2070
18 anni	565.257	426.885	393.552
50 anni	778.404	684.963	565.770
80 anni	555.331	764.771	578.187

Fonte dei dati: Istituto Nazionale di Statistica. Anno 2024.

\*Per le previsioni demografiche riportate, inclusi il Tasso di natalità, il Numero medio di figli per donna e il Tasso di mortalità è stata consultata la fonte Istat disponibile al sito: <https://demo.istat.it/app/?i=PPR&l=it..>

## Aumento di volume dei plessi corioidei nella sclerosi multipla pediatrica e differenze di sesso

La sclerosi multipla (SM) è una patologia infiammatoria, demielinizzante e neurodegenerativa del sistema nervoso centrale (SNC) che tipicamente colpisce giovani adulti tra i 20 ed i 40 anni di età<sup>1</sup>. Nel 2-10% dei casi il suo esordio avviene prima dei 18 anni<sup>2</sup>. Rispetto ai pazienti con esordio in età adulta, i pazienti con SM ad esordio pediatrico hanno tipicamente una maggiore attività infiammatoria di malattia, sia in termini di ricadute cliniche sia di accumulo di nuove lesioni della sostanza bianca alla risonanza magnetica (RM). Inoltre, sebbene i pazienti con esordio in età pediatrica raggiungano livelli di disabilità motoria e cognitiva di entità moderata-severa con una durata di malattia più lunga, questo avviene ad una età più precoce rispetto alla controparte adulta<sup>2</sup>.

Studi epidemiologici hanno dimostrato che, dopo la pubertà, l'incidenza e la prevalenza della SM sono significativamente più elevate nelle donne rispetto agli uomini. Inoltre, le pazienti femmine mostrano una malattia più attiva (maggiore tasso di ricadute e numero più elevato di lesioni attive alla RM), suggerendo che le differenze sesso-specifiche nella immuno-fisiopatologia della malattia possano contribuire a una malattia infiammatoria più pronunciata nelle pazienti femmine con SM sin dall'adolescenza<sup>3</sup>.

Recentemente l'allargamento dei plessi corioidei è stato suggerito come un marcatore affidabile di neuroinfiammazione nella SM in età adulta. Queste strutture vascolarizzate, che si estendono lungo il pavimento dei ventricoli laterali ed il tetto del terzo e quarto ventricolo, svolgono un ruolo chiave nell'omeostasi della barriera emato-liquorale e nella immuno-sorveglianza del SNC. Infatti, i plessi corioidei sono responsabili della produzione di liquido cerebrospinale e delle vie di eliminazione delle tossine cerebrali, così come della migrazione delle cellule infiammatorie all'interno del SNC. Inoltre, i plessi corioidei sono rilevanti bersagli multifunzionali per gli ormoni sessuali, contenendo recettori per gli ormoni sessuali, come il recettore del progesterone, il recettore alfa e beta degli estrogeni e il recettore degli androgeni. Studi di RM hanno dimostrato che, rispetto ai controlli sani, i pazienti adulti con SM presentano un volume maggiore dei plessi corioidei, che risulta associato al tasso di ricadute cliniche, alla disabilità clinica e al numero e volume delle lesioni della sostanza bianca iperintense in T2 e con captazione del gadolinio,

soprattutto nei pazienti con un decorso a ricadute e remissioni di malattia<sup>3</sup>.

Per tali ragioni, abbiamo recentemente esaminato il potenziale ruolo di questo substrato patologico nella fisiopatologia della malattia analizzando una coorte di 69 pazienti con SM pediatrica, confrontandolo con quello di 23 controlli sani pediatrici. Abbiamo inoltre esplorato il possibile effetto del sesso sul suo volume e le associazioni con variabili cliniche e di RM.

Rispetto ai controlli sani, i pazienti con SM pediatrica di entrambi i sessi hanno mostrato un volume dei plessi corioidei più elevato, con un aumento significativo del volume di questa struttura nelle pazienti femmine rispetto ai maschi. Nei pazienti con SM pediatrica, un volume dei plessi corioidei più alto è risultato essere significativamente associato a un volume maggiore delle lesioni della sostanza bianca, ad un volume cerebrale inferiore e ad un volume talamico inferiore. Non sono state invece trovate associazioni con la durata della malattia, il grado di disabilità, i volumi corticali e della sostanza bianca.

Questo studio ha quindi dimostrato che l'allargamento dei plessi corioidei si verifica precocemente nella SM pediatrica, suggerendo un suo coinvolgimento nella fisiopatologia dei processi neuroinfiammatori e neurodegenerativi che contraddistinguono questa malattia. Il maggiore volume dei plessi corioidei, riscontrato soprattutto nelle pazienti femmine, supporta l'ipotesi di differenze legate al sesso che si verificano sin dalle fasi più precoci della malattia.

1. *Lancet Neurol.* 2023; 22: 78-88

2. *CNS Drugs* 2022; 36: 45-59

3. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2023; 94: 181-188

**Dott.ssa Monica Margoni**  
Unità di Neuroimaging Quantitativo, Divisione di Neuroscienze, IRCCS San Raffaele, Milano

**Prof. Massimo Filippi**  
Unità di Neuroimaging Quantitativo, Divisione di Neuroscienze, IRCCS San Raffaele, Milano;  
Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

**Prof.ssa Maria A. Rocca**  
Unità di Neuroimaging Quantitativo, Divisione di Neuroscienze, IRCCS San Raffaele, Milano;  
Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

# Stress ossidativo e crenoterapia sulfurea: possibili differenze di genere?

Lo stress ossidativo, derivante da un eccesso di radicali liberi oppure da una riduzione dei fattori antiossidanti endogeni, mostra differenze di genere, che vanno ad influenzare lo stato redox cellulare basale e la risposta agli stimoli ossidativi. La letteratura ha evidenziato che le femmine sono più resistenti allo stress ossidativo, come quello indotto dall'accumulo di ferro nella talassemia<sup>1</sup>. Inoltre, si è osservato che le cellule femminili presentano una maggiore resistenza al calore e alla morte cellulare indotta dallo stress ossidativo, probabilmente grazie agli effetti benefici degli estrogeni, ad un minor stress ossidativo mitocondriale e a una maggiore espressione dei geni coinvolti nella risposta allo stress<sup>2</sup>. È stato anche evidenziato, in modelli animali, una maggiore attività di enzimi antiossidanti endogeni come glutatione perossidasi e glutammato-cisteina ligasi, risultati più elevati nei reni e nel cervello delle femmine rispetto ai maschi, così come l'attività della superossido dismutasi nel cervello e nei polmoni delle femmine.

La cura termale o crenoterapia, una delle forme curative più antiche usate dall'uomo e attualmente riconosciuta e inserita nei Livelli Essenziali di Assistenza nazionali, ha dimostrato di esercitare effetti benefici in diverse patologie e di migliorare lo stato redox cellulare.

Nel nostro studio osservazionale retrospettivo<sup>3</sup>, su 78 pazienti sofferenti di malattie artroreumatiche o di psoriasi volgare, abbiamo valutato le possibili differenze legate al sesso nell'impatto della crenoterapia sui livelli plasmatici dei metaboliti reattivi dell'ossigeno (ROM) e sul quadro sintomatologico. Le metodiche termali considerate sono state la fango-balneoterapia sulfurea (applicazione di fanghi termali) associata all'idropinoterapia sulfurea (assunzione di acqua termale mediante bibita), della durata di due settimane. Abbiamo trovato che, al basale, la maggior parte dei soggetti (circa il 71% in entrambi i sessi) mostrava un aumento dei livelli ROM circolanti e le femmine tendevano ad avere ROM più elevati rispetto ai maschi. Dopo l'effettuazione del ciclo crenoterapico sulfureo nessuna significativa variazione veniva osservata per i maschi e le femmine con ROM al basale entro i range della normalità, mentre nei pazienti con ROM elevati al basale si osservava una significativa riduzione di tali valori, più marcatamente nelle femmine rispetto ai maschi. Questo risultato potrebbe essere legato agli effetti antiossidanti e antinfiammatori dell'acqua minerale sulfurea utilizzata nello studio, in grado di fornire all'organismo molecole come l'idrogeno solforato (H<sub>2</sub>S), un gas-trasmettitore

cellulare, che svolge un ruolo importante nel combattere i ROM, contribuendo a proteggere le cellule dai danni causati dallo stress ossidativo, a cui si aggiunge un effetto antiinfiammatorio, analgesico e vasodilatatore; il magnesio, che può migliorare l'efficienza dei sistemi antiossidanti endogeni; e gli ioni bicarbonato e calcio, che possono contribuire ad ottimizzare il metabolismo. Il miglioramento dello stato ossidativo associato alla crenoterapia sulfurea evidenziato potrebbe spiegare la riduzione di alcuni sintomi clinici riscontrati nei pazienti arruolati.

Nella coorte totale, si è notato un significativo miglioramento dei sintomi clinici, come dolore e rigidità mattutina per le malattie artroreumatiche e prurito per la psoriasi volgare, in entrambi i sessi. Nello specifico, al basale il sesso femminile lamentava una maggiore intensità di dolore e rigidità mattutina, mentre il sintomo prurito era simile sia per i maschi che per le femmine. Dopo crenoterapia sulfurea, il dolore e la rigidità mattutina presentavano valori più bassi nei maschi, mentre il prurito era più ridotto nelle femmine (-89% vs -47% dei maschi). Lo stesso andamento pre e post ciclo termale si evidenziava nei pazienti con livelli di ROM elevati al basale.

In conclusione, la crenoterapia sulfurea, migliorando lo stato redox cellulare in entrambi i sessi, può rappresentare un efficace approccio terapeutico alternativo e/o complementare nel trattamento delle malattie artroreumatiche e della psoriasi volgare. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per approfondire appieno i benefici della crenoterapia, considerando anche le differenze di genere.

1. *Haematologica*. 2011; 96:515-520

2. *Redox Biol*. 2020; 31: 101488

3. *J Clin Med*. 2023; 12(17): 5731.

### Prof.ssa Maria Costantino

**Docente a c. Farmacologia- CdL  
Professioni Sanitarie –  
Università degli Studi di Salerno  
Dirigente Medico – DMP –  
Rischio Clinico, A.O.U. “S.  
Giovanni di Dio e Ruggi  
d’Aragona”, Salerno**



## Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere

### Vincitore del premio per giovani ricercatori/ricercatrici impegnati/e in progetti riguardanti le differenze di sesso/genere 2024

#### in Neuroscienze



Mi chiamo Maria Bove, sono laureata in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche e ho conseguito il dottorato di ricerca in Farmacologia e Tossicologia presso l'Università Sapienza di Roma in co-tutela con l'Università di Groningen. Dopo un contratto triennale da ricercatrice, svolto presso il Laboratorio di Farmacologia del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università di Foggia, diretto dalla Prof.ssa Luigia Trabace, attualmente sono assegnista di ricerca e mi occupo principalmente di attività di ricerca preclinica, mediante l'utilizzo di modelli animali di diverse patologie neuropsichiatriche, neurodegenerative e del neurosviluppo. È proprio in questo contesto che si colloca il progetto dal titolo "L'effetto del sesso/genere nei test preclinici neurocomportamentali: validazione delle differenze di sesso nelle valutazioni di tipo simil-ansioso, depressivo e cognitivo", risultato vincitore del bando per giovani ricercatori/ricercatrici impegnati/e in progetti riguardanti le differenze di sesso/genere in Neuroscienze indetto dal Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere.

Il progetto proposto ha come obiettivo principale quello di valutare, da un punto di vista comportamentale, le differenze di sesso in modelli animali di patologie neuropsichiatriche, neurodegenerative e del neurosviluppo, accomunate da sintomi quali la depressione, l'ansia e le disfunzioni cognitive. A tal proposito, nel campo delle neuroscienze, i modelli animali in grado di simulare patologie umane rappresentano uno strumento utile per studiare la fisiopatologia sottostante e accelerare l'identificazione di nuovi bersagli molecolari ed il successivo sviluppo di trattamenti farmacologici. Tuttavia, la ricerca è stata finora caratterizzata da una forte limitazione che riguarda l'esclusione del genere femminile dagli esperimenti. Fino a pochi anni fa, infatti, venivano utilizzati solo topi maschi per effettuare gli studi *in vivo*, giustificandone l'uso a causa di effetti potenzialmente confondenti dovuti al ciclo estrale. Pertanto, tutti i test comportamentali sviluppati nel corso dell'ultimo secolo sono stati validati solo su animali maschi. Recentemente, con l'affermarsi della medicina genere-specifica è diventato evidente quanto l'approccio legato al sesso sia cruciale e non possa più essere ignorato. Infatti, in diversi ambiti è ormai chiaro che la patogenesi di molte malattie e, di conseguenza, i trattamenti farmacologici necessitano di essere personalizzati anche per il sesso femminile. Ultimamente, riguardo l'ambito preclinico, alcuni studi hanno iniziato ad utilizzare anche animali femmine nei loro esperimenti, soprattutto dal 2016, quando il *National Institutes of Health* ha promosso l'utilizzo di entrambi i sessi nella sperimentazione animale, sottolineando che, contrariamente ai preconcetti diffusi, le femmine non sono più variabili dei maschi e che l'inclusione delle stesse nella sperimentazione animale potrebbe rivelare marcate differenze in diversi processi biologici di base.

A questo scopo, grazie al supporto del Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere, nel presente progetto verranno testati e validati, in un'ottica di genere, i principali test comportamentali, inizialmente sviluppati nei maschi ed ampiamente utilizzati negli studi preclinici di neuroscienze, al fine di rendere il loro utilizzo corretto ed appropriato da un punto di vista metodologico.



UNIVERSITÀ  
DI FOGGIA

## Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere

### Vincitore del premio per giovani ricercatori/ricercatrici impegnati/e in progetti riguardanti le differenze di sesso/genere 2024

#### in Pediatria



Mi chiamo Pierluigi Diana, laureato in medicina e chirurgia presso la Sapienza - Università degli studi di Roma nel 2019 e medico in formazione specialistica al 4° anno in Pediatria presso l'Università degli studi di Parma. Fin da quando ho scelto di occuparmi prevalentemente di adolescenti, ho percepito il tema dello stigma per un'identità di genere non conforme in ambiente sociale e sanitario come fondamentale nella lotta al diritto alla salute di tutti. Ho approfondito il tema della Incongruenza di Genere e Disforia di Genere (DG) nell'età evolutiva, domandandomi continuamente quale fosse l'approccio più giusto da adottare da pediatra e da essere umano, nella scelta del fare o del non fare, nella scelta di quando adottare terapie e quali. Proprio in questo contesto si colloca il progetto dal titolo "Effetti della terapia ormonale affermativa (GnRHa e GAH) sulla composizione corporea e sul rischio cardio-metabolico degli adolescenti transgender misurati tramite l'utilizzo di dispositivo TANITA" risultato vincitore del bando per giovani ricercatori/ricercatrici impegnati/e in progetti riguardanti le differenze di sesso/genere in Pediatria, per cui il

Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere mi ha premiato.

Il paziente in età evolutiva vive un momento critico per la determinazione e stabilizzazione della propria identità sessuale e di genere ed è proprio per questo che il pediatra deve essere in grado di riconoscere i diversi aspetti della salute psicofisica e sessuale dei ragazzi, affinché nessuno rimanga indietro, ostacolato da barriere e stigma. Secondo le più recenti stime raccolte nella ottava edizione degli *Standards of Care* della WPATH, i giovani transgender con DG rappresentano circa il 3% della popolazione pediatrica globale. Questi ragazzi rimangono spesso emarginati dal sistema sanitario aumentando il rischio di esporsi a condizioni pericolose per la propria salute, come attacchi di bullismo, ansia, depressione, abuso di sostanze, aumento del rischio suicidario e di contrarre malattie sessualmente trasmissibili. La letteratura scientifica ad oggi evidenzia come l'utilizzo di bloccanti della pubertà (GnRHa) a partire dallo stadio 2 di Tunner, unitamente all'accesso precoce ad un percorso di affermazione di genere, abbiano un ruolo chiave nel ridurre e/o prevenire la disforia in coloro che presentano incongruenza di genere. Nonostante ciò, principalmente a causa dello scarso numero di studi che coinvolgano direttamente adolescenti transgender, rimangono da chiarire alcuni aspetti fondamentali rispetto all'utilizzo di queste terapie mediche nell'età evolutiva. In questo contesto il mio studio si propone di fornire dati che rispondano ad alcune domande ricorrenti: si tratta di terapie sicure nel ragazzo in età puberale? Quali sono gli effetti di tali terapie in termini di salute cardio-metabolica su un organismo in crescita? A quali rischi specifici è esposta la popolazione adolescenziale transgender che riceve questo trattamento e quella che non lo riceve?

Il diritto alla salute deve essere universale: i ragazzi cisgender e transgender meritano specifici percorsi di cura ma uguali opportunità ed attenzione.



## Tesi di Laurea Magistrale in Neurobiologia

### “Caratterizzazione basale del profilo cognitivo e metabolico di una popolazione ultrasessantenne di uomini e donne con Sindrome Metabolica: il progetto EPICURO”

Mi chiamo Giulia Zanchi, mi sono laureata in Neurobiologia all'Università degli Studi di Roma "Sapienza" (A.A. 2023-2024), svolgendo la tesi di laurea sperimentale presso il Centro di Riferimento per la Medicina di Genere e il Centro di Riferimento per le Scienze Comportamentali e la Salute Mentale dell'Istituto Superiore di Sanità. Il lavoro di tesi si inserisce all'interno del progetto EPICURO (Effetto della supplementazione nutrizionale con CURcuma sulla performance cOgnitiva in Soggetti con sindrome metabolica) che consiste in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, volto a valutare l'efficacia della supplementazione nutrizionale con curcumina ad aumentata biodisponibilità, nel prevenire il declino cognitivo in uomini e donne ultrasessantenni con Sindrome Metabolica (S-Met). La Sindrome Metabolica rappresenta un insieme di fattori di rischio per patologie cerebro-/cardio-vascolari, diabete e declino cognitivo, favorendo un ambiente pro-ossidante e pro-infiammatorio cronico che può amplificare le alterazioni già presenti nel cervello durante il processo di

invecchiamento. Risulta quindi necessario agire sui meccanismi pro-infiammatori e pro-ossidativi al fine di contrastare il carico infiammatorio associato all'aumentata vulnerabilità al declino cognitivo in presenza di S-Met. Di conseguenza, diviene di grande interesse lo studio dell'efficacia preventiva di sostanze naturali quali la curcumina, un polifenolo con proprietà anti-infiammatorie e antiossidanti.

Essendo il progetto ancora in corso, il mio lavoro di tesi si è focalizzato sulla caratterizzazione basale della popolazione in esame, al fine di valutare una possibile relazione tra il profilo cognitivo e lo stato infiammatorio e ossidativo di uomini e donne arruolati nello studio EPICURO, prestando attenzione alle differenze di genere. In particolare, è stato analizzato il profilo cognitivo ed emozionale, mediante test e questionari appositi; sono stati misurati i livelli plasmatici della neurotrofina *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) per la valutazione della plasticità cerebrale e metabolica. Per la valutazione del profilo ossido-riduttivo sono state effettuate misurazioni dei livelli periferici di citochine pro-infiammatorie (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e di p66Shc, una proteina implicata nell'accumulo di tessuto adiposo e nella produzione di ROS.

I risultati mostrano che, nonostante le donne presentino maggiori sintomi depressivi rispetto agli uomini, sono caratterizzate da una migliore memoria a breve termine. Negli uomini sono stati rilevati maggiori livelli di stress ossidativo, infiammazione e obesità addominale. L'obesità addominale è risultata positivamente correlata ad un peggiore profilo cognitivo, suggerendo un potenziale ruolo negativo delle disfunzioni metaboliche associate all'accumulo di grasso viscerale, in particolare nell'uomo. Inoltre, negli uomini è stata osservata una correlazione positiva tra i livelli di espressione genica di BDNF e IL-6 che potrebbe indicare un possibile meccanismo compensatorio in relazione agli effetti negativi della S-Met, al fine di preservare le funzioni cerebrali. Ad oggi, i dati raccolti evidenziano l'importanza dello studio delle differenze di genere - ancora trascurate nella pratica clinica - in relazione alla prognosi e alla prevenzione del declino cognitivo associato a disfunzioni metaboliche



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA

- **Digital subtraction angiography of cerebral arteries: influence of cranial dimensions on X-ray tube performance**

*J Clin Med.* 2024; 13: 3002  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38792543/>

L'angiografia a sottrazione digitale (DSA) è indispensabile per la diagnosi degli aneurismi cerebrali. Per una diagnosi accurata è fondamentale l'ottimizzazione dei parametri radiografici con le impostazioni del tubo radiogeno che influenzano significativamente la qualità dell'immagine. Gli autori, attraverso un'analisi retrospettiva dei dati della DSA condotta su 251 pazienti, dimostrano correlazioni positive tra le dimensioni del cranio e i parametri del tubo radiogeno (tensione e corrente). Questi risultati dimostrano l'importanza di considerare le variazioni anatomiche individuali. Inoltre, gli autori dimostrano differenze genere-specifiche nei valori medi dei parametri tecnici e nelle dimensioni del cranio. Quindi, per ottimizzare i risultati diagnostici è fondamentale un approccio personalizzato, integrando variazioni anatomiche individuali e differenze genere specifiche.

- **Immune system adaptation during gender-affirming testosterone treatment**

*Nature.* 2024; 633: 155-164  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39232147/>

Nelle persone transgender la terapia ormonale di affermazione di genere (GAHT) consente di acquisire le caratteristiche sessuali secondarie meglio allineate con l'identità di genere. Gli autori valutano come la GAHT influenzi la risposta immunitaria negli uomini trans sottoposti a trattamento con testosterone. I risultati, ottenuti attraverso un'analisi longitudinale condotta su 23 uomini transgender, dimostrano che l'aumento del testosterone e la conseguente riduzione degli estrogeni modulano la cross-regolazione tra i due sistemi di segnalazione immunitaria: l'Interferone di tipo I e il Fattore di Necrosi Tumorale. Comprendere i meccanismi con cui gli ormoni sessuali modulano l'immunità negli individui sottoposti a GAHT mascolinizante è importante per garantire la salute e il benessere degli uomini trans ed evitare esiti avversi a lungo termine come infezioni gravi e disturbi infiammatori.

- **Sex-specific variation in metabolic responses to diet**

*Nutrients* 2024; 16: 2921  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39275236/>

Differenze di sesso sono presenti non solo per quanto riguarda le risposte individuali ai componenti della dieta, ma anche per quanto riguarda l'effetto della dieta sulla salute metabolica e sul rischio di malattia. Gli autori di questa review riassumono gli studi che hanno investigato come il sesso influenzi gli esiti metabolici o il rischio di malattia in risposta ai macronutrienti della dieta, in particolare dieta mediterranea, occidentale e ipocalorica.

- **Recommendations for the application of sex and gender medicine in preclinical, epidemiological and clinical research**

*J Pers Med.* 2024; 14, 908  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39338162/>

Applicare un approccio sesso e genere specifico nella ricerca e nei percorsi di cura è fondamentale per migliorare la comprensione dei fattori determinanti la salute e la malattia. Questa review è una guida pratica e concreta per i ricercatori che includono il sesso e il genere nei loro protocolli di ricerca. Gli autori, dopo aver descritto i principali fattori responsabili delle differenze di genere, danno raccomandazioni pratiche da considerare negli studi preclinici, clinici ed epidemiologici. L'adozione delle raccomandazioni proposte porterebbe a significativi miglioramenti nella precisione e nell'efficacia delle cure mediche, contribuendo a rafforzare la "centralità della persona" nell'assistenza sanitaria.

- **Evaluation of gender differences in the pharmacokinetics of oral zileuton nanocrystalline formulation using a rat model**

*Int J Pharm X.* 2024; 7: 100254  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38774112/>

Zileuton è un inibitore dei leucotrieni ed è usato per il trattamento dell'asma. Gli autori studiano, in ratti maschi e femmine, le differenze di sesso nei parametri di farmacocinetica dopo somministrazione orale di diverse forme di zileuton. I risultati dimostrano che i ratti femmina hanno concentrazioni plasmatiche di zileuton maggiori rispetto ai maschi, sottolineando l'importanza di valutare le differenze di sesso negli studi di farmacocinetica durante la fase preclinica di sviluppo dei farmaci, per ottimizzarne il dosaggio e avere risultati di efficacia/sicurezza equivalenti sia negli uomini che nelle donne.

- **Clinical biomarker profiles reveals gender differences and mortality factors in sepsis**

*Front Immunol.* 2024; 15: 1413729  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38835774/>

La sepsi è una disfunzione d'organo causata da una risposta disregolata dell'organismo a un'infezione e ha tassi di mortalità più elevati nei maschi. Gli autori di questo studio retrospettivo, esaminando casi di sepsi e dati clinici degli ultimi tre anni, delineano i profili dei biomarcatori clinici che influenzano la progressione e la mortalità della sepsi, differenziati per genere. I biomarcatori diagnostici identificati per gli uomini sono ad esempio l'Alfa Feto Proteina e le HDLC mentre per le donne il Fattore Reumatoide e l'Interleuchina-6. Naturalmente sono necessarie ulteriori ricerche per confermare i risultati ottenuti e per studiare i meccanismi molecolari alla base delle differenze di genere negli esiti della sepsi.

## Eventi e corsi in Italia

- **AIDM- sezione Potenza e OMCeO Potenza**  
**La medicina di sesso - genere: nuovi approcci alle cure, applicazioni cliniche**  
Potenza, 26 ottobre 2024  
Per tutte le informazioni:  
<https://www.donnemedico.org/>  
segreteria: [Ilaria.garone@virgilio.it](mailto:Ilaria.garone@virgilio.it)
- **Health Innovation Show 2024**  
Roma, 11-12 novembre 2024  
<https://www.aiom.it/eventi-aiom/viaggio-nellinnovazione-verso-la-transizione-sanitaria/#>
- **Corso AIDM sezione di Crema e ASST Crema**  
**Le sfide della Medicina di Genere: intelligenza artificiale, longevità e cura**  
Crema, 16 novembre 2024  
Per tutte le informazioni:  
<https://formazione.sigmagpaghe.com/>
- **OMCeO Roma**  
**Differenze e disuguaglianze in medicina di genere: dagli aspetti clinici ai percorsi socio-sanitari**  
Roma, 23 novembre 2024
- **41° Congresso Nazionale SIMG**  
Sessioni virtuali, 23 novembre 2024-31 marzo 2025  
Sessioni ibride, 28 - 30 novembre 2024 (Firenze, Fortezza da Basso)  
29 novembre 2024, ore 14.30-15.15: SIMG discute di "Approccio integrato alla salute delle persone transgender: la comunicazione medico-paziente e la prevenzione oncologica".  
Per tutte le informazioni:  
<https://www.euromediform.it/event/41-congresso-nazionale-simg/>
- **Pediatria di genere: verso una medicina personalizzata**  
Firenze, 28 novembre 2024  
Per tutte le informazioni:  
[portale\\_formazione\\_meyer/](http://portale_formazione_meyer/)
- **Differenze di genere in ambito immunologico**  
Roma, 13 dicembre, 2024
- **L'impegno italiano per le fratture da fragilità**  
Roma, 15 gennaio 2025

## Notizie

- Università degli Studi di Firenze – Dipartimento Scienze della Salute  
**Master universitario di II livello Salute e Medicina di Genere**  
IX Edizione A.A.2024-2025. Coordinatrice corso Prof.ssa Massi ([daniela.massi@unifi.it](mailto:daniela.massi@unifi.it))  
Per tutte le informazioni:  
<https://www.unifi.it/vp-12377-master.html#biomedica>  
<https://ammissioni.unifi.it/INFO/>

## Eventi internazionali

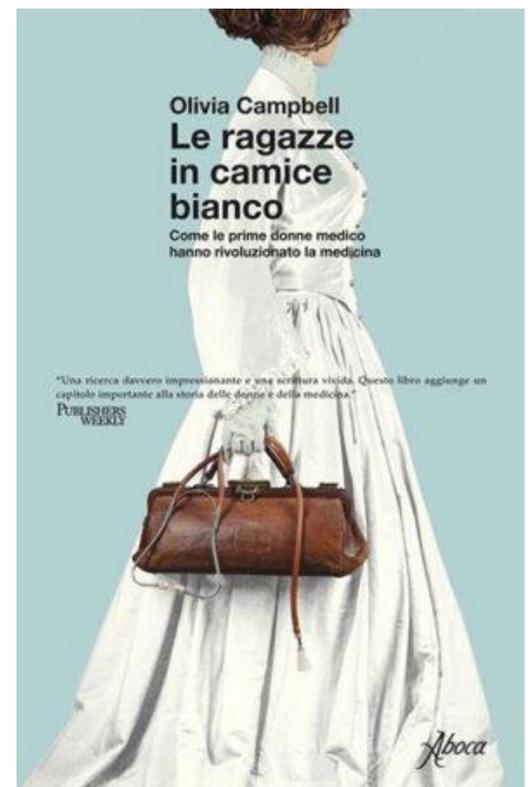
- **Women and gender in global health**  
Allschwil, 20 novembre 2024  
Per tutte le informazioni:  
<https://www.swisstph.ch/en/about/events/women-and-gender-in-global-health-symposium-2024>
- **MOOD Scientific Conference**  
Roma, 26-27 novembre 2024  
Per tutte le informazioni:  
<http://astre-tools.cirad.fr/enquetor/index.php/599266?lang=en>
- **Bridging Disciplines: Advancing sex and gender-related research in biomedicine**  
Heidelberg, 29 novembre 2024  
Per tutte le informazioni:  
<https://gendermedicine-hd.de/>
- **19th Annual Meeting of the Organization for the Study of Sex Differences**  
Albuquerque, NM, USA June 1-5, 2025  
Hotel Albuquerque  
Per tutte le informazioni  
<https://www.ossdweb.org/annual-meeting>

## 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>
- Save the Date:** A breve sarà attivato il Corso ECM FAD da 16 crediti per Medici chirurghi "**La Medicina di Genere e l'impatto delle differenze di sesso e genere sulla salute**" organizzato dall'ISS. Responsabile scientifico: Dott. Luca Busani. Tutte le informazioni saranno disponibili su <https://www.eduiss.it/>

## Le ragazze in camice bianco. Come le prime donne medico hanno rivoluzionato la medicina

Nel 2022 il numero delle ragazze in camice bianco – nel nostro e in tanti altri Paesi – ha superato quello dei colleghi uomini. Solo alcune generazioni fa le donne non avevano accesso alle discipline mediche (ma neanche all'istruzione superiore, alla politica, allo sport). La pratica medica fino alla metà dell'Ottocento non era un'occupazione per signore. L'ingresso delle donne nel mondo della medicina avviene tra scetticismo, proteste, tumulti, insulti, lanci di ortaggi e di sassi, sia nel Vecchio sia nel Nuovo Continente. Elizabeth Blackwell, Elizabeth Garrett Anderson e Sophia Jex-Blake riescono a rompere le barriere di genere aprendo la strada alle, allora, future professioniste della salute. La loro storia viene raccontata in queste pagine per la prima volta in assoluto. Elizabeth Blackwell, si laurea in Medicina, a 28 anni, negli Stati Uniti nel 1849, quando la nostra Ernestina Paper, prima donna a laurearsi in Italia, in Medicina, ha ancora tre anni. Elizabeth Garrett Anderson riesce a immatricolarsi nel 1870, a 34 anni, all'Università di Edimburgo, superando infiniti ostacoli: dietro la facciata della scienza si celavano misoginia e sessismo. Quattro anni più tardi fonda, insieme alla collega Sophia Jex-Blake, la "London School of Medicine for Women". Tutte e tre avviano, inoltre, ospedali in cui le donne sono curate da altre donne, anche perché per la morale vittoriana la nudità o l'esposizione delle parti intime, anche al medico, era un tabù. Durante l'esame pelvico, i dottori guardavano le donne negli occhi. I neonati spesso venivano fatti nascere sotto strati di coperte. Ciò generava spesso incomprensioni, diagnosi e cure errate. A discapito della salute delle pazienti. Più dottoresse si affermavano più l'assistenza sanitaria ricevuta dalle donne si elevava e la società tutta ne traeva beneficio.



## 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 Giovannella Baggio (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](mailto: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](mailto: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.