

A Berlino il 4° Congresso della Società Internazionale di Medicina di Genere

Non è solo il cuore che fa la differenza

di **Francesca Fiorillo**

La medicina "sex gender based", come ha ricordato V. Miller (College Of Medicine, Usa) in apertura del congresso, è una disciplina nata negli Stati Uniti per iniziativa governativa con lo scopo di aumentare la partecipazione delle donne ai trial clinici. Presso il Women's Health Center (Usa) sono stati realizzati i primi studi volti ad identificare gli effetti degli estrogeni sul sistema cardiovascolare e fu pubblicato il primo rapporto "Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter? Board on Health Sciences Policy" dove erano riportate le differenze sex gender specifiche nell'incidenza, nella fisiopatologia, nel trattamento e nell'esito di molte patologie. Da allora sono stati realizzati molti progressi, ma a tutt'oggi molte aree sono ancora inesplorate, in particolar modo le differenze biologiche tra uomo e donna.

La ricerca dunque è incompleta e procede in maniera ancora confusa, con interesse quindi è stato accolto il progetto presentato da **S. Oertelt-Prigione** (Institute of Gender in Medicine, Berlin). Si tratta di un progetto di analisi e di catalogazione della letteratura esistente sulla medicina di genere che ha l'obiettivo primario di definire l'attuale stato della ricerca, identificando gli aspetti comuni e le differenze esistenti fra i diversi studi clinici, il che apre alla possibilità di utilizzare i risultati per indirizzare la ricerca futura, per suggerire linee guida e aiutare nella didattica.

Sono state individuate 10 specializzazioni cliniche e scelte 6-8 condizioni morbose per ogni area, utilizzando un text-mining program per standardizzare la ricerca su PubMed sono stati analizzati e suddivisi gli abstract in 5 categorie: studi epidemiologici, di fisiopatologia, di clinica, di management e di esito. Da una prima analisi si sono rilevate notevoli differenze quantitative, infatti sono stati pubblicati 970 articoli di cardiologia, 334 di pneumologia, 147 di reu-

■ Si è tenuto a Berlino, in occasione del XX anniversario della caduta del muro, il 4° congresso della Società Internazionale di Medicina di Genere, organizzato da Vera Regitz-Zagrosek dell'Istituto di Medicina di Genere - Centro per la Ricerca Cardiovascolare "Charité", Università di Medicina di Berlino, con il supporto dell'Organizzazione per lo Studio delle Differenze Sessuali (Ossd) (Usa)



Vera Regitz-Zagrosek

matologia e 129 di gastroenterologia. Numerose sono state anche le differenze qualitative infatti in alcuni lavori è stata realizzata una ricerca di base sulle differenze sex/gender specifiche, in altri la ricerca è stata indirizzata maggiormente sulla gestione e i risultati clinici, in ogni caso si è rilevato un progressivo aumento della letteratura sex/gender specifica negli ultimi anni.

Donne e cuore

In linea con la prevalenza degli studi cardiologici anche il congresso ha privilegiato queste tematiche, si è svolta infatti anche una sessione congiunta con i cardiologi che partecipavano al 6° Symposium su "Mechanical Circulatory Support of the DHZB" dove si è discusso delle differenze di genere nella fase finale dello scompenso cardiaco, delle differenze di genere nei trapianti e nelle riparazioni del miocardio con le cellule staminali. Le donne rappresentano il 25% dei beneficiari di trapianto, ma oltre il 30% dei donatori. Sono più spesso donatrici per-

ché gli uomini che ricevono il cuore da una donna hanno un rischio di mortalità a 10 anni minore e un minor rischio di vasculopatia cardiaca allogena. Le donne hanno un maggior rischio di mortalità che si riduce con la terapia immunosoppressiva mentre la gravidanza e l'allolossibilizzazione con anticorpi HLA aumenta il rischio di rigetto; comunque, indipendentemente da queste considerazioni, alle donne il trapianto viene proposto meno e quando viene consigliato viene accettato meno.

Le terapie di riparazione cardiaca con le cellule staminali offrono opportunità interessanti, esistono però differenze di genere nel recupero della lesione cardiaca con le cellule staminali. Gli estrogeni influenzano la crescita, la differenziazione, il metabolismo, e l'effetto finale delle cellule staminali in molti tessuti. C'è quindi necessità di capire le differenze di genere durante e dopo il

danno cardiaco, così come le differenze sulla funzione e i meccanismi riparativi delle cellule staminali sul controllo delle cellule progenitrici, sulla protezione del miocardio legata alla funzione paracrina delle cellule staminali, sull'effetto degli estrogeni sull'homing delle cellule staminali e sull'efficacia terapeutica delle staminali influenzata dagli estrogeni o androgeni.

Attualmente, come ha ricordato **W.H. Zimmermann** (Department of Pharmacology, Germany), è possibile ottenere da ovociti non fecondati stimolati farmacologicamente, con meccanismo partogenetico, blastocisti contenenti cellule staminali pluripotenti da usarsi per la riparazione del muscolo cardiaco. Negli uomini prevale la funzione sistolica e la disfunzione sistolica mentre nelle donne la funzione e la disfunzione diastolica, sulla quale peraltro non esistono linee guida a differenza della di-

sfunzione sistolica - ha affermato **Vera Regitz - Zagrosek** nel suo intervento. Sono state inoltre riportate le differenze di genere riscontrate in modelli animali e in studi clinici nello scompenso e nell'ipertrofia miocardica. I topi femmina sviluppano una ipertrofia concentrica più fisiologica con l'esercizio fisico, hanno una minore ipertrofia patologica quale sequenza del sovraccarico pressorio e una maggiore sopravvivenza dopo infarto del miocardio. Mostrano una minore dilatazione, un miglior metabolismo energetico, una minore fibrosi e una minore apoptosi rispetto ai maschi. Nel cuore umano la regressione della stenosi aortica dopo riparazione della valvola è più veloce nella donna con un minore rimodellamento della matrice.

Donne e ipertensione

J. Strametz-Juranek (Department of Cardiology & Stabsstelle Gebder Mainstreaming, Vienna) ha riportato le differenze di genere che si riscontrano nei soggetti ipertesi. Dopo la menopausa aumenta l'incidenza e la prevalenza dell'ipertensione, il calo degli estrogeni determina un aumento dell'endotelina e dell'angiotensina, molecole ad azione vasocostrittiva, aumenta l'attività simpatica, l'insulino-resistenza, il peso e la sensibilità al sale, responsabili delle disfunzioni endoteliali. Le donne rispetto ai maschi sono meno trattate con gli ACE inibitori e i sartani mentre sono più trattate con i beta-bloccanti e diuretici. Inoltre alle donne le statine vengono poco prescritte. Le linee guida per l'ipertensione non tengono conto delle differenze di sesso e di genere. **K. Sandeberg** (Center of the Study of Sex Differences in Health, Aging and Disease, Washington Usa) ha recentemente dimostrato che non è solo lo stato gonadico ad influenzare la pressione nelle donne ma anche la presenza del cromosoma sessuale X. Infatti in topi maschi e femmine ipogonadectomizzati trattati per 7 giorni con angiotensina II è stato dimostrato che la pressione è influenzata in maniera statisticamente significativa dal cromosoma sessuale (XX) indipendentemente dal sesso gonadico. Pertanto l'effetto del cromosoma sessuale sul controllo nervoso del sistema cardiovascolare contribuisce alle differenze pressorie nelle donne.



Donne e ictus

J. F. Arnal e M. G. Modena (Università de Toulouse, France; Istituto di Cardiologia, Modena, Italy) hanno ricordato che gli studi epidemiologici riportano un aumentato rischio di CHD e di ictus con la terapia ormonale, ma gli studi sperimentali dimostrano che l'E2 ha un'azione endotelio-protettiva. L'HRT migliora la vasodilatazione endotelio dipendente, aumenta la gittata cardiaca, migliora l'insulino-resistenza, il profilo lipidico e i fenomeni aterosclerotici. Diventa quindi improcrastinabile comprendere i meccanismi cellulari e molecolari degli estrogeni. Gli estrogeni possiedono un'azione endotelio protettiva in quanto promuovono la liberazione di NO e la produzione di prostaciline ed un effetto antiinfiammatorio in vitro. In vivo però promuovono la risposta infiammatoria agendo a vari livelli come aumentando le citochine infiammatorie, e rendendo instabile la placca. Le azioni sull'endotelio e sul sistema immune sembrano mediate maggiormente dal ER . Il ER modula la trascrizione del gene bersaglio attraverso due funzioni di attivazione AF-1 e AF-2. AF-1 non è richiesto per l'azione vasoprotettiva dell'E2 mentre è necessario per gli effetti dell'E2 sulla funzione riproduttiva. Questi risultati suggeriscono che un modulatore selettivo del recettore dell'estrogeno per il ER , che inibisce prevalentemente l'attivazione di AF-1, potrebbe mantenere benefici effetti sul sistema vascolare riducendo al minimo gli effetti sugli organi sessuali.

M. Endres (Klinik und Poliklinik für Neurologie, Berlin) ha affermato che i tassi d'incidenza per l'ictus sono più bassi nelle donne rispetto agli uomini, ma il tasso di morbilità e mortalità è maggiore nelle donne a causa della maggiore aspettativa di vita e dell'insorgenza tardiva dell'ictus.

In merito ai fattori di rischio ci sono delle differenze fra uomini e donne infatti nelle donne prevale l'ipertensione, la fibrillazione atriale e la disabilità pre-stroke, mentre ha minore rilevanza il fumo e il consumo di alcol. L'ipotesi fisiologica sulla differenza di genere dei fattori di rischio suggerisce il ruolo protettivo degli estrogeni endogeni, ma l'HRT non riduce il rischio di ictus. Variazioni nel trattamento dell'ictus, legate alle procedure diagnostiche e di gestione, sono riportate da alcuni studi ma spesso scompaiono dopo l'aggiustamento per l'età e per la presenza di fattori confondenti quali ad esempio la gravità del colpo. Gli esiti a distan-

za sono peggiori nelle donne sia in termini di funzione che di disabilità. I costi sanitari per il primo ictus sono più elevati per le donne.

Le donne hanno una frequenza maggiore dell'uomo per differenze a carico del nodo del seno e vanno incontro più frequentemente a tachicardia: durante il ciclo mestruale e la gravidanza si riscontrano cambiamenti del ritmo, queste differenze sono dovute a fattori genetici e ormonali. Alcune aritmie, cita **J.J. Mercadier** (Dep. of Physiology and Inserm, Paris), sono più frequenti nelle donne, come la sindrome del QT lungo. Si tratta di una sindrome autosomica dominante e recentemente è stato dimostrato che la predominanza femminile può derivare da un'alterata trasmissione degli alleli mutati più frequentemente trasmessa alle figlie. In alcuni modelli animali molte di queste alterazioni sono attribuite a una differente espressione nel miocardio dei canali ionici coinvolti con la ripolarizzazione, con una conseguente più bassa densità globale della corrente di ripolarizzazione, che spiega in parte il più lungo potenziale d'azione dei miociti ventricolari delle donne.

M. Steiner e G. Weidner (Psychiatry & Behavioural Neurosciences and Obstetrics and Gynecology, Canada; Department of Biology, Usa) hanno sottolineato come lo stress, l'ansia e la depressione rappresentino fattori di rischio per la malattia cardiovascolare, in particolar modo in pre e post menopausa e predicano la morbilità e la mortalità della CVD. I meccanismi con cui tali patologie possono portare



Da sinistra: Valter Malorni, Giovannella Baggio, Flavia Franconi, Francesca Fiorillo e Rodolfo Paoletti

ad eventi cardiaci sono sia biologici sia comportamentali, legati all'ambiente e a fattori sociali. I trattamenti psicologici in pazienti con malattia coronarica sembrano essere efficaci infatti la morbilità e la mortalità a 2 anni si riduce del 27%, questo è vero nei maschi perché nelle donne lo stress è molto forte e strettamente correlato alla malattia e questo rappresenta uno dei principali ostacoli della riabilitazione cardiaca.

La sessione della Fondazione Lorenzini

Molto interessante sessione è stata la sessione dell'European and Italian Societies of Gender Health and Medicine della Fondazione Giovanni Lorenzini.

V. Malorni (dell'Istituto superiore di Sanità, Roma) ha riportato come le cellule maschili e femminili in vitro si comportano in maniera differente. In particolare hanno differenti caratteristiche (ROS, formazione del citoscheletro) e differente destino.

G. Baggio (Dipartimento di Medicina interna, Az. Osp. di Padova) ha descritto il diverso impatto dei fattori di rischio cardiovascolare nelle donne, rischio che insorge 10 anni dopo rispetto all'uomo grazie all'azione endotelio protettiva svolta dagli estrogeni. La sindrome metabolica, ha ricordato, ha una prevalenza del 60% nelle donne sopra i 65 anni e il diabete è il fattore di rischio cardiovascolare più importante nelle donne. Il profilo lipidico più a rischio è invece legato all'aumento dei trigliceridi e /o alla riduzione del colesterolo HDL, mentre negli uomini è più importante l'aumento del colesterolo totale e dell'LDL. È importante inoltre nella donna l'aumento dei biomarcatori infiammatori come il CPR e le citochine infiammatorie. Nonostante tali evidenze, la prevenzione cardiovascolare nelle donne è scarsa come non è adeguato il trattamento.

F. Franconi (Dipartimento di Farmacologia di Sassari) ha descritto infine le differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche fra uomo e donna che al momento non sono state tradotte in linee guida e raccomandazioni genere specifiche con la conseguenza che le donne sono soggette a un maggior numero di reazioni avverse. È necessario quindi realizzare degli studi preclinici strutturati per genere a cui le donne possano partecipare in tutte le fasi della vita, in modo da aver adeguate conoscenze per saper scegliere, per ogni tipo di patologia, il farmaco più efficace con il minor numero di effetti collaterali. **Y**

Assenti i ginecologi al dibattito sulla medicina di genere

La prima considerazione che salta agli occhi leggendo il report del 4° Congresso della Società Internazionale di Medicina di Genere, un congresso di estrema rilevanza per la salute della donna, è la pressoché totale assenza della ginecologia internazionale. Eppure le prime differenze di genere si riscontrano già al momento del concepimento e durante la vita intrauterina. È noto infatti che vengono concepiti più feti maschi, lo spermatozoo Y è più veloce, ma è anche vero che queste gravidanze si interrompono più facilmente: i feti maschi vanno più frequentemente incontro a problemi nella crescita, lo stress materno determina più facilmente l'aborto se il feto è maschio; inoltre l'età dei genitori, e il divario di età dei genitori, le condizioni ambientali, in particolar modo i pesticidi, influenzano la sopravvivenza dei feti maschi. Il vantaggio dei feti femmina sicuramente trova una motivazione nella presenza dei due cromosomi X.

M. Glezerman (Rabin Medical Center, Petah Israel), l'unico ginecologo che ha relazionato al congresso, ha infatti riportato uno studio condotto dalla sua equipe su 2704 gravidanze gemellari, di cui 436 (16,1%) femmina-femmina, 1.878 (69,5%) maschio-femmina, e 390 (14,4%) maschio-maschio. I risultati di questo interessante studio hanno evidenziato che il rischio di parto pretermine tra 28 e 31 settimane di gestazione è stato più elevato nel gruppo maschio-maschio (9,2%), intermedio nel gruppo maschio-femmina (7,5%) mentre è stato più basso nel gruppo femmina-femmina (5,5%). I neonati di sesso maschile, nati da gravidanza gemellare maschio-maschio, sono stati caratterizzati da un peso medio alla nascita più basso e da un tasso di crescita inferiore rispetto ai neonati di sesso maschile nati da gravidanza gemellare maschio-femmina. I neonati di sesso femminile, nati da gravidanze maschio-femmina, hanno un tasso di morbilità respiratoria e neurologica simile a quella di neonati di sesso maschile, significativamente superiore a quello dei neonati di sesso femminile nati da gravidanza femmina-femmina. In conclusione nelle gravidanze gemellari l'esito fetale è migliore se il feto (maschio o femmina) condivide l'utero con una femmina piuttosto che con un maschio. Queste differenze potrebbero essere secondarie ad un'interazione paracrina fra i due gemelli, compreso il trasferimento intramniotico di ormoni. Questi processi inoltre potrebbero influenzare la morbilità intrauterina, il parto e situazioni future come ad esempio la fertilità e lo sviluppo di tumori. Riteniamo dunque che sia necessario approfondire le ricerche sulla vita intrauterina, attraverso le metodiche a nostra disposizione quali ad esempio esami ecografici ad alta risoluzione, esami sul sangue e sul liquido amniotico, in quanto l'ambiente intrauterino, il meliu ormonale, ancora poco conosciuti, sicuramente influenzano la vita, la capacità riproduttiva e l'insorgenza di patologie, ed un intervento mirato potrebbe migliorare il destino futuro.