

Medicina di Genere NEWSLETTER

EDIZIONE SPECIALE



Ottobre 2026



10 anni

DI IMPEGNO PER UNA MEDICINA
PIÙ EQUA

EDITORIALE

A dieci anni dal primo numero di questa Newsletter possiamo sottolineare con orgoglio di aver raggiunto almeno 3 risultati:

- i) la Rete italiana per la Medicina di Genere, descritta nel 2016 (<https://www.centrostudinazionale.salutemedicinadi genere.it/2018/02/13/newsletter-ottobre-2016/>), si è progressivamente consolidata, coinvolgendo società scientifiche, ordini professionali, università, fondazioni e associazioni con l'obiettivo di promuovere percorsi di formazione, informazione, ricerca scientifica e applicazione clinica attenti alle differenze di sesso e di genere;
- ii) la diffusione di questa NL è divenuta estremamente ampia (oltre 20.000 contatti);
- iii) più di trecento colleghi, che cogliamo l'occasione di ringraziare per l'altissimo livello scientifico, hanno contribuito, da tutta Italia, alla stesura dei 40 numeri della NL.

Per la MdG, più in generale, si sono registrati numerosi e significativi progressi. Ne citiamo alcuni. Nel 2017, l'istituzione del Centro di Riferimento per la Medicina di Genere presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), che oggi svolge un ruolo di coordinamento scientifico-istituzionale a livello nazionale; nel 2018, l'approvazione della Legge 3/2018 e del relativo Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere,

- 40** Numeri pubblicati
- 250+** Articoli
- 300+** Autori coinvolti
- 60+** Eventi segnalati

TOPIC IN QUESTO NUMERO

10 anni di MdG in Italia	3
Ricerca di base	9
Malattie cardiovascolari	13
Oncologia	16
Patologie neurodegenerative	19
Reumatologia	23
Farmacologia	26
Malattie infettive	30
Pediatria	33

che prevedono l'inclusione delle differenze di sesso e genere a tutti i livelli; l'istituzione, presso lo stesso Istituto Superiore di Sanità, dell'Osservatorio dedicato alla Medicina di Genere, che ha contribuito in modo decisivo a promuovere e sostenere l'attuazione delle azioni previste dal Piano e infine l'approvazione, nel 2023, del Piano nazionale per la formazione biomedica in Medicina di Genere.

Nell'ambito delle attività svolte negli ultimi anni è stato inoltre istituito un Tavolo tecnico composto da referenti regionali, con l'obiettivo di sviluppare e condividere a livello nazionale percorsi formativi, iniziative di divulgazione e politiche sanitarie orientate alla prospettiva di genere. Inoltre, è stato attivato un gruppo di lavoro formato da referenti delle società e associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie accreditate presso il Ministero della Salute ed è stato inserito il determinante sesso/genere negli standard metodologici del Sistema Nazionale Linee Guida. Oggi, ove appropriato, nel presentare nuove linee guida si è chiamati a formulare raccomandazioni specifiche per sesso e genere nei diversi ambiti della prevenzione, della diagnosi e della terapia. Anche la ricerca scientifica ha registrato una crescita significativa a livello nazionale e internazionale (in dieci anni il numero di pubblicazioni è passato da meno di 2.000 a oltre 8.000), con un crescente coinvolgimento di giovani ricercatori/trici e una sempre maggiore partecipazione italiana ai principali congressi internazionali. Parallelamente si è rafforzata l'offerta formativa sia in termini di Corsi ECM che in ambito universitario: sono aumentati i master di I e II livello dedicati alla Medicina di Genere e in numerosi corsi di laurea sono stati introdotti insegnamenti specifici o moduli dedicati alle differenze di sesso e genere nelle discipline di base e cliniche. In questo contesto, dal 2009 un ruolo importante viene svolto dal Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere ETS (<https://www.centrostudinazionaleasalutemedicinadigenere.it/>) attraverso la promozione di attività di formazione, informazione e ricerca — anche con borse di studio destinate a giovani ricercatori/trici — e contribuendo all'ampliamento della rete scientifica tramite congressi nazionali e

internazionali, attività accademiche e collaborazioni con società scientifiche. Nel 2022 il Centro Studi ha inoltre organizzato il X Congresso Mondiale di Medicina di Genere. Negli stessi anni, il Gruppo Italiano Salute e Genere (GiSeG) ha lavorato intensamente per promuovere strategie di salute e Medicina di Genere attraverso programmi di prevenzione e assistenza, formazione, comunicazione e informazione con un apposito database (<https://www.giseg.it/biblioteca-di-genere/>). In questo contesto sono stati raccolti numerosi dati sanitari secondo indicatori di sesso/genere, con l'obiettivo di migliorare appropriatezza ed equità delle cure.

Dal 2022 la International Gender Medicine Society (IGM), fondata nel 2006 a Berlino, ha la propria presidenza in Italia. La IGM rappresenta una rete internazionale impegnata a promuovere e sviluppare la Medicina di Genere nel mondo e coinvolge numerosi Paesi europei, oltre a Canada, Stati Uniti, Israele, Giappone e Corea. Dal 2015 viene pubblicato il *Journal of Sex- and Gender-Specific Medicine*, l'unica rivista scientifica internazionale interamente dedicata alle differenze di sesso e genere in medicina, che nel corso degli anni ha ampliato la propria dimensione internazionale, diventando nel 2024 l'organo ufficiale della IGM.

Siamo dunque molto soddisfatti e fieri di celebrare i 10 anni della Newsletter Italiana sulla Medicina di Genere, che ha contribuito a collegare molte realtà italiane, a diffondere conoscenze scientifiche e sociali, a organizzare eventi e a curare il costante aggiornamento della bibliografia scientifica sulla Medicina di Genere. Siamo grati alle tante persone che hanno contribuito a questo percorso e rivolgiamo un ringraziamento speciale alle preziose collaboratrici dell'Istituto Superiore di Sanità che con precisione, rigore scientifico e puntualità continuano a rendere possibile la pubblicazione della Newsletter (in particolare la Dr.ssa Luciana Giordani).

L'obiettivo finale di questo percorso è la piena integrazione delle conoscenze sesso- e genere-specifiche in tutte le specialità mediche, con l'intento di migliorare la qualità, l'appropriatezza, l'equità e l'inclusione delle cure nella pratica clinica quotidiana.



Prof.ssa Giovannella Baggio

Presidente Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere ETS



Prof.ssa Anna Maria Moretti

Presidente Gruppo Italiano Salute e Genere GiSeG ETS

Prof. Walter Malorni

Già Direttore Centro di Riferimento per la Medicina di Genere, Istituto Superiore di Sanità





10 ANNI DI MEDICINA DI GENERE IN ITALIA

In dieci anni, la Medicina di Genere ha compiuto un percorso significativo di crescita e consolidamento, attraverso importanti sviluppi sul piano normativo, scientifico, istituzionale e clinico. Di seguito ripercorriamo, anno per anno, le principali tappe, gli eventi e i progressi che hanno contribuito a delinearne l'evoluzione in Italia.

2016



Il genere come determinante di salute

Quaderno del Ministero della Salute dedicato alla Medicina di Genere

Uno dei primi documenti di risalto a livello Nazionale, che ha messo in luce il concetto di Medicina di Genere è il Quaderno del Ministero della Salute (n° 26, pubblicato ad aprile del 2016), intitolato "Il genere come determinante di salute. Lo sviluppo della Medicina di Genere per garantire equità e appropriatezza della cura"

(<https://www.salute.gov.it/new/it/pubblicazione/il-genere-come-determinante-di-salute/>).

Questo documento è stato il primo a livello nazionale a definire ufficialmente il genere come fattore cruciale per un'assistenza sanitaria equa ed efficace. Il testo stabilisce le basi per il modello di appropriatezza delle cure, tenendo conto non solo delle differenze biologiche legate al sesso, ma anche dei fattori socio-culturali che definiscono il genere, in linea con le direttive dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. A ottobre è stato pubblicato il primo numero della Newsletter sulla Medicina di Genere, ideata e sviluppata dal Centro di Riferimento per la Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità, dal Gruppo Italiano Salute e Genere GISEG ETS e dal Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere ETS.

La Newsletter rappresenta uno strumento di informazione e aggiornamento volto a diffondere conoscenze, iniziative e risultati nell'ambito della Medicina di Genere, contribuendo a promuoverne l'integrazione nella ricerca e nella pratica sanitaria.

Istituzione del Centro di Riferimento per la Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità

Nel 2017 grazie alla lungimiranza dell'allora presidente Walter Ricciardi e agli sforzi dei ricercatori guidati dal Prof. Walter Malorni, viene istituzionalizzato il Centro di Riferimento per la Medicina di Genere presso l'Istituto Superiore di Sanità.

Obiettivo del Centro è promuovere, condurre e coordinare attività nell'ambito sanitario che tengano conto dei differenti bisogni di salute della popolazione dovuti a differenze di sesso e di genere.

Il Centro svolge attività di ricerca e attività istituzionali e fin dall'inizio è stato organizzato in due reparti, "Prevenzione e salute di genere" e "Fisiopatologia di genere" con un totale di circa 60 unità di personale.

In particolare, il Reparto Prevenzione e salute di genere si occupa di ricerca di base e traslazionale su aspetti nutrizionali e tossicologici, svolgendo inoltre svolge attività di comunicazione, divulgazione e formazione volte alla promozione di sani stili di vita e al superamento delle differenze di genere nell'accesso alle cure.

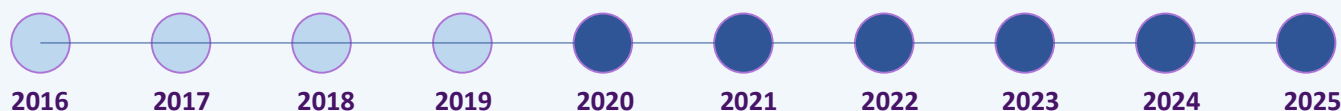
Il Reparto Fisiopatologia di genere è principalmente impegnato nell'individuazione delle basi fisiopatologiche responsabili delle differenze biologiche e socio-culturali delle varie malattie umane. L'individuazione di biomarcatori sesso e genere-specifici, lo studio dei meccanismi alla base delle differenze tra uomini e donne nelle malattie cardiovascolari, nelle patologie autoimmuni, nell'insorgenza e nella progressione dei tumori, nonché nella suscettibilità alle infezioni e nella risposta ai vaccini sono tra i principali aspetti studiati.

Numerosi articoli scientifici su questi argomenti sono stati pubblicati su riviste internazionali. Inoltre, relazioni a convegni scientifici e lezioni a corsi di aggiornamento vengono regolarmente tenute dai ricercatori/trici del Centro.

2017



L'istituzione del Centro di Riferimento per la Medicina di Genere ISS



Il Centro svolge attività di divulgazione scientifica sulle differenze di sesso e genere sia nella prevenzione che nella diagnostica e terapia tramite schede informative pubblicate sul portale ISSalute (<https://www.issalute.it/>), opuscoli didattici e produzioni video diffusi sia in modo tradizionale che attraverso i social media. Inoltre, svolge attività di informazione da ottobre 2016 attraverso la pubblicazione trimestrale di questa Newsletter sulla Medicina di Genere.

A marzo del 2017 il Centro ha organizzato il Convegno “Verso una Medicina genere-specifica” con lo scopo principale di promuovere e far conoscere la Medicina genere-specifica in tutti gli aspetti della ricerca biomedica e di discutere sulle possibili azioni politiche e sociali per favorirne l'introduzione nelle strategie sanitarie. Al convegno hanno partecipato autorità politiche, accademiche e dell'industria, e ricercatori/trici che hanno presentato risultati specifici sulle differenze di genere in vari settori della medicina.



Approvazione della legge 3/2018

2018



La legge 3/2018

A gennaio del 2018 è stata approvata e pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale la legge 3/2018 “Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della Salute”.

La Medicina di Genere rappresenta una visione interdisciplinare e trasversale da considerare in ogni branca e specialità medica, e il suo sviluppo soddisfa il concetto di salute riportato dalla Costituzione italiana che all'articolo 32 tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività.

Con le conoscenze attuali appare sempre più chiara l'importanza di considerare le differenze di sesso e di genere per una reale equità nella salute. Come riportato dalla Legge 3/2018, lo scopo primario è “garantire ad ogni persona la migliore cura, rafforzando ulteriormente il concetto di centralità del paziente e di personalizzazione delle terapie”. Questa legge, per la prima volta in Europa, garantisce l'inserimento del parametro “genere” nella medicina prevedendo l'inclusione di tale determinante in 4 aree principali, quali: la sperimentazione clinica dei farmaci, la definizione di percorsi diagnostico-terapeutici, la comunicazione ai cittadini e la formazione di studenti/esse e l'aggiornamento dei/delle professionisti/e della salute.

Predisposizione del Piano attuativo

Come previsto dall'articolo 3 della legge 3/2018 “Applicazione e diffusione della Medicina di Genere nel Servizio Sanitario Nazionale”, il passo successivo è stato la predisposizione di un Piano attuativo “volto alla diffusione della Medicina di Genere mediante divulgazione, formazione e indicazione di pratiche sanitarie che nella ricerca, nella prevenzione, nella diagnosi e nella cura tengano conto delle differenze derivanti dal genere, al fine di garantire la qualità e l'appropriatezza delle prestazioni erogate dal Servizio Sanitario Nazionale in modo omogeneo sul territorio nazionale”.

Il 13 giugno 2019, acquisito il parere favorevole della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano (Rep. Atti n. 80/CSR del 30 maggio 2019), è stato firmato dal Ministro della Salute il decreto di adozione del predetto Piano, che è stato costruito dal Ministero della Salute e dal Centro di Riferimento per la Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità con la collaborazione di un Tavolo tecnico-scientifico di esperti/e regionali e dei/delle referenti per la Medicina di Genere della Rete degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS), nonché dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e dell'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (AGENAS).

2019



Il Piano attuativo nazionale



Oltre a una parte generale che riporta lo stato dell'arte della Medicina di Genere in Italia e nel mondo, evidenziando l'importanza di una visione di genere in alcuni ambiti specifici, il Piano identifica gli attori coinvolti e le azioni previste nonché gli obiettivi e gli indicatori di risultato necessari per la concreta applicazione di un approccio di genere in sanità. Il Piano prevede quattro macroaree d'intervento: i) percorsi clinici di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione; ii) ricerca e innovazione; iii) formazione; iv) comunicazione.

2020



La rete dei referenti regionali

Istituzione di un tavolo tecnico-scientifico di referenti regionali

Per facilitare una concreta applicazione sul territorio del Piano nazionale per la Medicina di Genere è stato predisposto un Tavolo di referenti nominati dalle Regioni. Obiettivo principale del gruppo di lavoro è quello di costruire e attivare percorsi di formazione, divulgazione e politiche sanitarie in ottica di genere, condivisi sul territorio nazionale. Ad un primo incontro conoscitivo svoltosi a gennaio 2020, ciascun/ciascuna referente ha portato la propria esperienza e i dati relativi alla Medicina di Genere all'interno del proprio Servizio Sanitario Regionale. L'eterogeneità esistente è apparsa subito evidente, poiché solo alcune Regioni erano già attive su uno o più aspetti medico/clinici in ottica di genere. È quindi emersa l'importanza di creare una rete di collaborazione tra le istituzioni centrali, come il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità, i/le referenti regionali e i gruppi di lavoro da loro predisposti, per portare l'approccio di genere nelle singole realtà. Successivamente, il gruppo dei/delle referenti regionali è stato coordinato dall'Osservatorio per la Medicina di Genere che ha organizzato diverse riunioni presso l'ISS per un aggiornamento sulle attività in materia di prevenzione e salute di genere.

Insediamiento dell'Osservatorio e inizio delle attività

L'Osservatorio per la Medicina di Genere, istituito a settembre 2020, si è insediato ufficialmente ad aprile 2021 con l'obiettivo primario di "assicurare l'avvio, il mantenimento nel tempo e il monitoraggio delle azioni previste dal Piano e aggiornando gli obiettivi in base ai risultati raggiunti". Ai sensi della Legge 3/2018, la presidenza dell'Osservatorio spetta al Presidente dell'ISS, ruolo ricoperto in quel periodo dal Prof. Silvio Brusaferro.

L'Osservatorio prevede 36 membri, appartenenti alle principali Istituzioni e ordini professionali in ambito sanitario, oltre che rappresentanti delle Regioni, ed è dotato di un regolamento interno che riporta le modalità di convocazione e di funzionamento. I componenti si sono organizzati in sei gruppi di lavoro, quattro corrispondenti alle macroaree riportate dalla legge (percorsi clinici, ricerca e innovazione, formazione universitaria e aggiornamento professionale del personale sanitario, comunicazione e informazione), con l'aggiunta di due aree considerate particolarmente rilevanti: farmacologia di genere e disuguaglianze di salute legate al genere. Nel corso del primo triennio di attività sono stati prodotti 17 documenti approvati in seduta plenaria e scaricabili a questo link: <https://www.iss.it/en/osmg-documenti>.

Di seguito alcuni esempi rappresentativi di quanto prodotto dai Gruppi di Lavoro.

Il Gruppo di Lavoro "Percorsi Clinici" ha prodotto due documenti che evidenziavano la necessità di elaborare Linee Guida e PDTA (Percorsi Diagnostico-Terapeutico-Assistenziali) dedicati alle differenze di genere e di prevedere percorsi di formazione per gli/le operatori/trici sanitari/ie e di informazione per le persone. È stato quindi un successo dell'Osservatorio ottenere l'inserimento del fattore sesso-genere nel Sistema Nazionale delle Linee Guida (SNLG) che oggi richiede, ove appropriato, l'inserimento di raccomandazioni sesso e genere specifiche. Da segnalare l'istituzione da parte del Gruppo di lavoro "Ricerca e innovazione" di un tavolo di lavoro formato da referenti di società scientifiche con l'obiettivo di condividere strategie e metodi di lavoro comuni. A tale proposito è stato predisposto un documento su "Linee di indirizzo per l'applicazione della Medicina di Genere nella ricerca e negli studi preclinici e clinici" successivamente presentato online ai Direttori Scientifici degli IRCCS e pubblicato su *J Pers Med*, doi: 10.3390/jpm1409090.

2021



L'Osservatorio per la Medicina di Genere



Il Gruppo di Lavoro “Formazione universitaria e aggiornamento professionale del personale sanitario” ha valutato mediante una survey la situazione dell’insegnamento della Medicina di Genere mostrando un significativo sviluppo negli insegnamenti, e nei corsi di formazione continua dei/delle professionisti/e sanitari/ie italiani/e.

Ancora, il Gruppo di Lavoro “Comunicazione e Informazione” ha creato un glossario specifico provvedendo alla sua diffusione tra gli/le operatori/trici e professionisti/e sanitari/ie, ai/alle componenti dell'Osservatorio, e a tutti i soggetti interessati a vario titolo alla Medicina di Genere.

Il Gruppo di Lavoro “Farmacologia di genere” si è impegnato nella stesura di un documento sull’appropriatezza terapeutica nelle persone transgender e nelle persone con condizioni interessuali e, parallelamente, il Gruppo di Lavoro “Diseguaglianze di salute legate al genere” ha realizzato delle linee guida relative alla comunicazione tra medici e pazienti per garantire un equo accesso e l'utilizzo senza discriminazioni dei servizi della salute alla popolazione LGBT+ e alle persone migranti.

Nascita del tavolo di referenti per la Medicina di Genere delle Società scientifiche e delle Associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie

Nel 2022 è stato organizzato presso l'ISS un incontro dell'Osservatorio dedicato alla Medicina di Genere con i/le rappresentanti di 34 società/associazioni scientifiche presenti nell'elenco delle società scientifiche e delle associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie accreditate dal Ministero della Salute (Legge n.24, 2017 aggiornata al 27 settembre 2022) e interessate allo sviluppo e all'applicazione della Medicina di Genere. La riunione aveva come scopo primario la condivisione di strategie comuni e metodi di lavoro per l'applicazione della Medicina di Genere con l'obiettivo di proporre, ove appropriato, un aggiornamento delle linee guida con l'inclusione dei determinanti di sesso/genere. Da allora gli incontri si sono ripetuti annualmente raggiungendo nel 2025 un numero di 64 società scientifiche coinvolte. Grazie alla loro capacità di fare rete e di orientare la comunità professionale, le società scientifiche possono realmente contribuire a una integrazione strutturale e duratura della prospettiva di genere in tutte le discipline mediche. Riconoscere e valorizzare le differenze legate al sesso e al genere non solo permette di migliorare la qualità e l'efficacia delle cure, ma rappresenta anche un fattore di equità e innovazione per l'intero sistema sanitario, con ricadute positive sulla salute e sul benessere della popolazione.

2022



La rete si amplia: le Società Scientifiche

2023



La formazione per il futuro

Approvazione Piano Formativo Nazionale per la Medicina di Genere

In attuazione dell'articolo 3, comma 4, della legge 11 gennaio 2018, n. 3, viene adottato il “Piano Formativo Nazionale per la Medicina di Genere”, approvato dal Ministro della Salute in concerto con il Ministro dell'Università e della Ricerca.

Il Piano sottolinea l'importanza di integrare la prospettiva di genere nella formazione universitaria, nella formazione post-laurea e nell'aggiornamento continuo del personale sanitario. I principali destinatari sono studenti/esse, specializzandi/e, docenti universitari/ie e operatori/trici del Servizio Sanitario Nazionale. La formazione dovrà essere integrata nei corsi di laurea, nei percorsi post-laurea, nella formazione continua (ECM) e nei programmi



regionali e aziendali, con l'obiettivo di favorire la conoscenza delle differenze tra uomini e donne nella prevenzione, nella diagnosi, nella terapia, nella ricerca scientifica e nella relazione di cura, contrastando stereotipi e pregiudizi di genere che possono compromettere la qualità dell'assistenza e promuovendo una cultura orientata all'equità e alla personalizzazione delle cure. Il documento evidenzia inoltre il ruolo fondamentale di Università, Regioni, Istituto Superiore di Sanità e altri enti nella diffusione della cultura della Medicina di Genere attraverso corsi, attività formative e ricerca. Infine, prevede un sistema di monitoraggio triennale basato su specifici indicatori per verificare l'effettiva applicazione del Piano e la diffusione di questo approccio innovativo nei percorsi formativi e nelle strutture sanitarie italiane.

2024



Sesso e genere nelle Linee Guida

Sesso e genere entrano tra i criteri per lo sviluppo di Linee Guida

L'integrazione dei parametri di sesso e genere costituisce oggi uno standard metodologico del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) per lo sviluppo e l'aggiornamento delle Linee Guida. Questo risultato è stato frutto della collaborazione tra il Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure e il Centro di Riferimento per la Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità, con il contributo dell'Osservatorio dedicato alla Medicina di Genere. L'obiettivo è garantire raccomandazioni cliniche basate sulle migliori evidenze scientifiche e realmente applicabili all'intera popolazione.

Il Manuale metodologico per la produzione delle Linee Guida dell'ISS e il Manuale operativo per le procedure di invio e valutazione delle Linee Guida ai fini della pubblicazione nel Sistema Nazionale Linee Guida

(https://www.iss.it/documents/20126/7949265/MM-LG_v2.0_dic_2024.pdf/) richiedono esplicitamente di integrare sistematicamente il sesso e il genere nello sviluppo delle raccomandazioni, prevedendo, ove supportato dalle evidenze, raccomandazioni sesso- e

genere-specifiche. L'analisi di tali dimensioni rappresenta pertanto un requisito metodologico e non un approfondimento opzionale.

La prospettiva di sesso e genere dovrebbe essere considerata fin dalla definizione dei quesiti clinici PICO (Popolazione; Interventi; Comparatore; Outcome), valutando il possibile impatto sulle caratteristiche della patologia, sulla risposta agli interventi, sulla sicurezza dei trattamenti e sugli esiti di salute. Durante la ricerca e la valutazione delle evidenze, è necessario verificare la disponibilità di dati disaggregati per sesso e l'eventuale analisi delle variabili di genere, segnalando eventuali lacune come limitazioni delle evidenze disponibili. Nella formulazione delle raccomandazioni, il panel dovrebbe esplicitare eventuali differenze di efficacia, sicurezza o appropriatezza degli interventi in relazione al sesso o al genere e, quando necessario, formulare raccomandazioni specifiche.

In assenza di evidenze sufficienti, tale limitazione dovrebbe essere chiaramente dichiarata, indicando le principali aree di incertezza. L'integrazione sistematica dei parametri di sesso e genere lungo tutte le fasi di sviluppo delle Linee Guida contribuisce a migliorarne la qualità metodologica, l'equità e la trasferibilità nella pratica clinica, favorendo raccomandazioni più appropriate e una maggiore personalizzazione dell'assistenza.





Primo Convegno IGM organizzato sotto la presidenza italiana

Dopo il grande successo del 10° Congresso Internazionale di Medicina di Genere organizzato



nel 2022 a Padova dal Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere ETS, nel 2025 la Società Internazionale di Medicina di Genere (IGM) ha vissuto un momento di particolare rilievo con lo svolgimento del 11° Congresso organizzato a Magdeburgo (Germania), durante la presidenza italiana della Prof.ssa Annamaria Moretti. Entrambi gli eventi hanno rappresentato delle tappe significative nel percorso di consolidamento della Medicina di Genere e della società internazionale, offrendo un'importante occasione di confronto tra professionisti sanitari, ricercatori, istituzioni e mondo accademico. In particolare il Congresso di Magdeburgo ha messo in evidenza i progressi raggiunti negli ultimi 3 anni ponendo al centro del dibattito l'integrazione della prospettiva di sesso e genere nella pratica clinica, nella ricerca, nella formazione e nelle politiche sanitarie, ribadendo la necessità di promuovere un approccio sempre più personalizzato alla prevenzione, alla diagnosi e alla cura.

2025



Una dimensione internazionale



Elena Ortona

Direttrice Centro di Riferimento per la Medicina di Genere, ISS



Alessandra Carè

Già Direttrice Centro di Riferimento per la Medicina di Genere, ISS

**«La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività»
(art. 32 della Costituzione Italiana)**

Ricerca di base e Medicina di Genere negli ultimi 10 anni

Nell'ultimo decennio, siamo passati dalla documentazione epidemiologica delle differenze tra i sessi alla comprensione dei meccanismi molecolari e cellulari che ne sono alla base, passando dall'era del “*sex matters*” a quella del “*here is the mechanism behind it*”. La strada per una piena integrazione di entrambi i sessi nella ricerca biomedica resta tuttavia lunga. Porre rimedio a decenni di ricerca condotta prevalentemente su un solo sesso richiederà uno sforzo continuo e condiviso dall'intera comunità scientifica: la comprensione meccanicistica dei decorsi patologici e dell'azione dei farmaci è al momento più avanzata per la fisiologia maschile che per quella femminile, e molte condizioni che colpiscono in modo sproporzionato le donne restano poco caratterizzate. Ciò detto, un cambiamento tangibile è in atto, con un rapido aumento di studi che includono soggetti di entrambi i sessi. Le analisi bibliometriche confermano questa tendenza, pur rivelandone i limiti. Un'analisi condotta su nove discipline biologiche ha rilevato che la proporzione di studi che includono sia maschi che femmine è salita dal 28% nel 2009 al 49% nel 2019, ma solo il 42% di questi studi ha effettivamente analizzato i dati stratificandoli per sesso¹. Un'analisi delle pubblicazioni finanziate dal National Institutes of Health tra il 2017 e il 2024 è giunta a una conclusione simile: il 61% degli studi includeva entrambi i sessi, ma solo il 44% ha effettuato analisi stratificate per sesso². I due studi utilizzano metriche e set di dati differenti, ma entrambi concludono che l'inclusione di entrambi i sessi è in costante aumento, ma l'integrazione del sesso come variabile meccanicistica resta incompleta.

Di seguito vengono analizzati i risultati più significativi raggiunti nell'ultimo decennio in diverse aree biologiche, discutendo le nuove metodologie e modelli animali che li hanno resi possibili. La parola “sesso”, utilizzata in tutto il testo, si riferisce al sesso biologico, determinato dai cromosomi (XX nelle femmine e XY nei maschi) e dagli ormoni sessuali (estrogeni e progesterone nelle femmine e testosterone nei maschi).

L'immunologia è tra i campi in cui le differenze di sesso sono state caratterizzate in modo più approfondito, fornendo alcuni degli esempi più chiari di biologia sesso-specifica. Diversi studi dimostrano che le differenze di sesso nell'immunità non derivano soltanto da differenze nei livelli ormonali circolanti, ma anche dal dosaggio genico legato al cromosoma X, da un'inattivazione del cromosoma X (XCI) incompleta o instabile, e dall'attivazione dei recettori ormonali espressi dalle cellule stesse³.

Nel 2016, Montserrat *et al.*,⁴ dimostrarono che i linfociti femminili hanno una predisposizione a esprimere geni anche dal cromosoma X inattivo. Due anni dopo, un lavoro del gruppo di J.C Guéry⁵ fornì una prova meccanicistica diretta del fatto che TLR7, un sensore innato di RNA a singolo filamento codificato sul cromosoma X, può essere espresso sia dal cromosoma X attivo sia da quello inattivo nei linfociti B, nei monociti e nelle cellule dendritiche plasmacitoidi umane, attivando la risposta mediata dall'interferone di tipo I. L'asse interferonico attivato da TLR7 è il bersaglio molecolare dell'enpatoran, un inibitore di TLR7, giunto alla fase 3 degli studi clinici per il lupus eritematoso sistemico. Diversi studi hanno successivamente dimostrato che la XCI nelle cellule immunitarie non è un evento statico, bensì un processo dinamico, dipendente dal tipo cellulare e dallo stato di attivazione della cellula. Nei linfociti B, la perdita o la delocalizzazione dell'RNA non codificante Xist (*the long noncoding RNA* (lncRNA) *X-inactive specific transcript* (XIST)), che media la XCI, insieme a un'alterazione dell'eterocromatina sul cromosoma X inattivo, può aumentare l'espressione di geni immunitari legati al cromosoma X e favorire l'insorgenza di malattie autoimmunitarie. È stato dimostrato che il complesso ribonucleoproteico di Xist, costituito da decine di autoantigeni, promuove l'autoimmunità quando viene introdotto in topi maschi. Nei linfociti T, è stato dimostrato che l'attivazione di NF-κB è necessaria per mantenere XCI sia nelle cellule murine sia in quelle umane. Il mio lavoro⁶ degli ultimi anni ha dimostrato che con l'invecchiamento, i linfociti T CD8 di memoria aumentano l'espressione dal cromosoma X inattivo; ciò è associato a una sottopopolazione sesso-specifica femminile che mostra un'aumentata attivazione, citotossicità e caratteristiche legate al traffico cellulare. Poiché i linfociti T CD8 di memoria svolgono un ruolo centrale nell'immunità, questi risultati potrebbero contribuire a spiegare sia il maggior tasso di autoimmunità, sia la minore incidenza di tumori osservata nelle femmine. Questi risultati aprono la possibilità di sviluppare strategie terapeutiche per modulare l'espressione dei geni che sfuggono all'XCI, con l'obiettivo di prevenire o attenuare le manifestazioni patologiche associate alle malattie autoimmuni. Gli ormoni sessuali possono fungere da regolatori diretti della funzione delle cellule immunitarie in maniera sesso-specifica. Gli estrogeni possono potenziare, tramite la segnalazione del loro recettore (ERα), la produzione di interferone di tipo I mediata da TLR7 nelle cellule dendritiche plasmacitoidi, mentre gli androgeni possono sopprimere le cellule linfoidi innate di tipo 2,

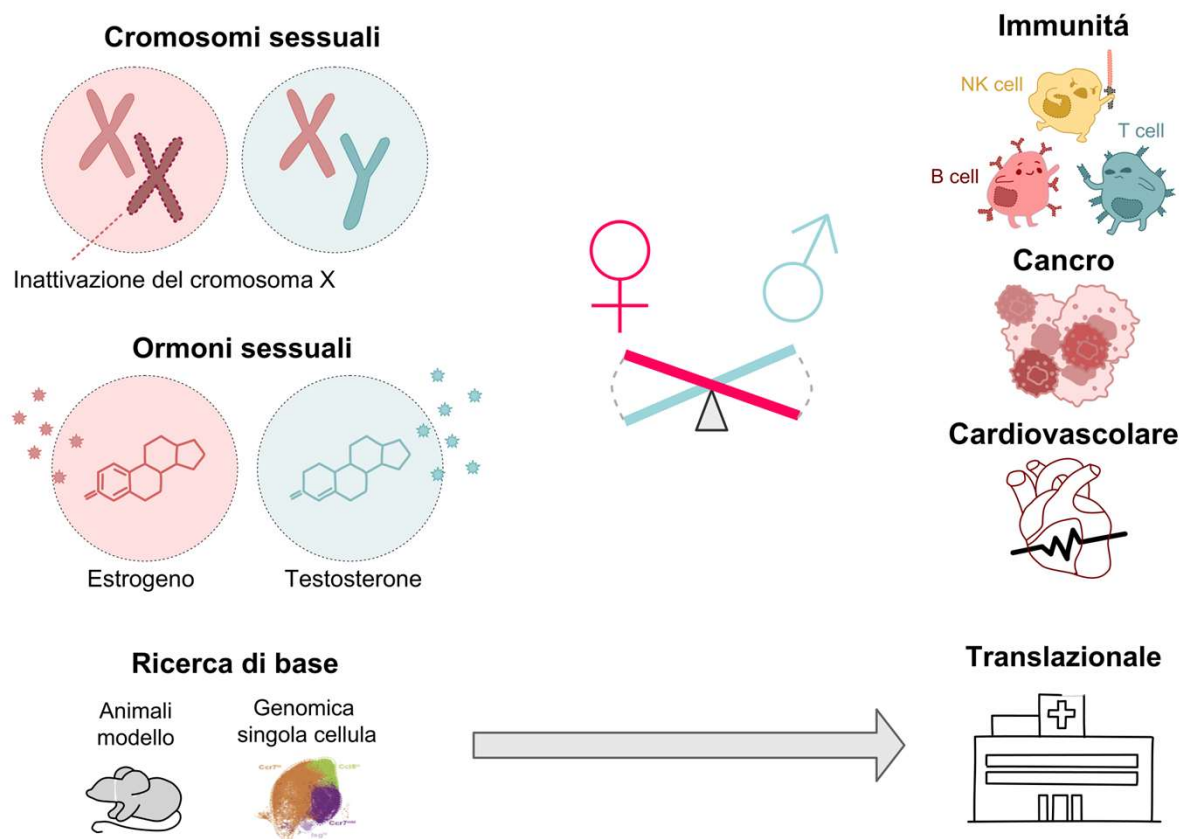
influenzando così la risposta immunitaria tissutale, oppure limitare direttamente la funzione effettrice dei linfociti T CD8 nei tumori. Il progesterone, in particolare durante la gravidanza, rimodella le risposte infiammatorie e citotossiche mediate dai linfociti T, contribuendo alla tolleranza materno-fetale. Questi risultati mostrano come anche gli ormoni sessuali plasmino le risposte immunitarie attraverso meccanismi cellulari specifici, offrendo così la possibilità di modularle in modo mirato per correggere risposte immunitarie alterate, migliorare l'efficacia terapeutica e ridurre il rischio di effetti collaterali sesso-specifici.

Inoltre, i gruppi di A. Ruggieri⁷ e S. Klein⁸ hanno mostrato che la vaccinazione può indurre un rimodellamento epigenetico nelle cellule immunitarie, incluse modifiche della metilazione del DNA che influenzano la produzione di

citochine, l'attivazione dei linfociti B e la formazione della memoria immunologica. Questi risultati suggeriscono che parte della variabilità nelle risposte vaccinali tra i due sessi possa riflettere differenze nella predisposizione epigenetica delle cellule immunitarie, piuttosto che dipendere esclusivamente dalla loro abbondanza, offrendo quindi un altro meccanismo che permetterebbe di effettuare terapie di medicina personalizzata.

La ricerca oncologica ha prodotto alcune delle dimostrazioni più dettagliate della biologia di base sesso-specifica, spaziando dalla genetica del tumore, al microambiente immunitario tumorale, fino alla ciclicità ormonale, ciascuna con implicazioni per l'ottimizzazione delle strategie terapeutiche⁹.

Nel 2017, un'analisi condotta su oltre 4.000 tumori¹⁰



L'espressione dei geni sui cromosomi sessuali e l'azione degli ormoni sessuali possono contribuire alle differenze tra i sessi nella risposta immunitaria, nella suscettibilità al cancro e alle malattie cardiovascolari. Attraverso modelli animali avanzati e tecniche di genomica, la ricerca di base consente di identificare le molecole e le cellule coinvolte, favorendo il passaggio dalla sperimentazione alle applicazioni cliniche.

appartenenti a 21 tipologie diverse ha introdotto il concetto di “*Escape from X-Inactivation Tumour Suppressors*” (EXITS): i geni oncosoppressori legati al cromosoma X, che presentano un dosaggio più elevato nelle femmine (verosimilmente espressi anche dal cromosoma X inattivo, sebbene non formalmente dimostrato), quando mutati sono più deleteri per i maschi. Poiché questi geni hanno due copie nelle femmine, il secondo cromosoma X protegge e attenua l'effetto delle mutazioni, mentre i maschi, avendo un solo cromosoma X, sono più vulnerabili. Ciò ha fornito una spiegazione genetica diretta per l'elevata incidenza tumorale maschile. Il concetto è stato successivamente testato sperimentalmente: la perdita del gene *Kdm6a*, presente sul cromosoma X, ha aumentato il rischio di cancro alla vescica nei topi femmina, dimostrandone il ruolo di oncosoppressore che agisce inibendo la replicazione del DNA e la divisione cellulare. *Kdm6a* svolge un ruolo anche nel glioblastoma, dove differenze sesso-specifiche nella sua espressione contribuiscono a una maggiore acquisizione di un fenotipo disfunzionale dei linfociti T CD8 nei maschi rispetto alle femmine, influenzando la progressione tumorale e la risposta all'immunoterapia. Questi dati supportano l'ipotesi che l'espressione dell'XCI nelle cellule CD8 possa potenziare lo stato di attivazione immunitaria e quindi proteggere, o aiutare, le femmine a contrastare il cancro in modo più efficace. Un altro protagonista delle differenze di sesso è il cromosoma Y. Studi di popolazione e analisi genomiche hanno collegato la perdita del cromosoma Y (LOY) nelle cellule del sangue a una maggiore mortalità per cancro. Studi meccanicistici hanno dimostrato che LOY nelle cellule del cancro alla vescica promuove la crescita tumorale e la disfunzione dei linfociti T CD8 nel microambiente tumorale, peggiorando la prognosi, ma aumentando la sensibilità al blocco dei checkpoint immunitari. Nel cancro coloretale, la sovraespressione del gene *KDM5D*, legato al cromosoma Y, promuove l'evasione immunitaria e la metastatizzazione reprimendo i geni coinvolti nella presentazione dell'antigene. Quindi, l'effetto dell'espressione dei geni sul cromosoma Y ha un effetto specifico in base al tipo di cancro e molto rimane da esplorare.

Il gruppo di C. Scheele¹¹ ha dimostrato che la sensibilità alla chemioterapia e la conseguente progressione del tumore mammario dipendono dalla fase del ciclo mestruale. Se la chemioterapia viene iniziata durante la fase luteale, caratterizzata da alti livelli di progesterone, si ha una riduzione delle dimensioni tumorali inferiore rispetto al trattamento iniziato durante la fase a bassi livelli di progesterone; quando ciò è stato testato nei topi, i macrofagi infiltranti il tumore sono risultati responsabili del fenotipo osservato. Nel complesso, questi meccanismi forniscono una solida

base molecolare per considerare il sesso come variabile rilevante nell'immunoterapia e nella modulazione dell'immunità antitumorale. Inoltre, rafforzano l'idea che la fisiologia femminile sia dinamica e debba essere integrata in modo più sistematico nei modelli preclinici di cancro.

L'anatomia del sistema cardiovascolare differisce tra donne e uomini. Il cuore e le arterie coronarie femminili sono più piccoli, anche dopo aver corretto per le dimensioni corporee, e la frequenza cardiaca a riposo è leggermente più alta. La pressione arteriosa varia con l'età: nelle donne tende ad aumentare più bruscamente dopo la menopausa, fino a superare quella degli uomini intorno ai 60-70 anni. Notevoli sforzi sono stati compiuti per comprendere i meccanismi alla base di tali differenze anatomiche e fisiologiche¹².

Il campo cardiovascolare ha tratto grande beneficio dai modelli murini, che consentono di analizzare in modo indipendente il ruolo dei cromosomi sessuali rispetto a quello del sesso gonadico. Utilizzando il modello *Four Core Genotypes*¹³ (descritto più avanti), è stato dimostrato che un genotipo cromosomico XX, indipendentemente dallo stato ormonale, promuove aterosclerosi, dislipidemia, adiposità e assorbimento intestinale di grassi alimentari, stabilendo i cromosomi sessuali come un fattore diretto del rischio metabolico e aterosclerotico. La perdita del cromosoma Y durante l'invecchiamento nelle cellule del sangue orienta i macrofagi cardiaci verso un fenotipo profibrotico, guidato da TGF- β 1, causando fibrosi cardiaca e insufficienza cardiaca.

L'annexina-A1, una proteina antinfiammatoria la cui espressione è aumentata dall'estrogeno, limita il rimodellamento cardiovascolare indotto dall'angiotensina II e la disfunzione mitocondriale in modo specifico nelle femmine, e la sua carenza abolisce tale protezione. La perdita del recettore degli estrogeni nei cardiomiociti riprogramma il contenuto proteico delle vescicole extracellulari di origine cardiaca e induce obesità e disfunzione metabolica nei topi femmina. Più recentemente, è stato identificato un microRNA come ulteriore fattore cardioprotettivo estrogeno-dipendente: i topi femmina privi di questo microRNA perdono la loro normale resistenza a un modello di insufficienza cardiaca. Al contrario, il testosterone induce un'aumentata attività simpatica miocardica e un peggior rimodellamento nei topi maschi dopo infarto del miocardio, effetti aboliti dall'orchietomia, mentre l'integrità simpatica cardiaca femminile rimaneva indipendente dallo stato ormonale ovarico. Nel complesso, questi studi offrono una base biologica per comprendere meglio il rischio cardiovascolare lungo il corso della vita e per sviluppare strategie preventive e terapeutiche più mirate.

Un ostacolo metodologico centrale nella ricerca sulle differenze di sesso è che, nella maggior parte dei modelli, il corredo cromosomico sessuale, il tipo gonadico e i livelli ormonali circolanti sono strettamente interdipendenti, rendendo difficile isolarne i contributi indipendenti a un dato fenotipo. Il modello murino *Four Core Genotypes*, consente di attribuire separatamente i fenotipi al corredo cromosomico sessuale (XX vs XY), all'esposizione ormonale gonadica (estrogeni e testosterone), o alla loro interazione. In questi topi il gene Sry, determinante testicolare legato al cromosoma Y, è stato inserito su un autosoma così da poter generare topi XX e XY che possono ciascuno portare ovaie oppure testicoli. Altri modelli murini, come il sistema XY* o XO, consentono di determinare il contributo del numero di cromosomi X. Un secondo modello, molto recente, sviluppato dal gruppo di F. Maranghi¹⁴, risponde alla realtà clinica della terapia ormonale di affermazione di genere. Ratti trattati con regimi ormonali cross-sex, estradiolo, con o senza anti-androgeni, per la terapia femminilizzante, oppure testosterone per la terapia mascolinizzante, permettono di studiare come la riprogrammazione ormonale esogena influenzi la fisiologia degli organi al di fuori dell'abbinamento endogeno cromosomi-ormoni sessuali. I progressi nelle tecnologie di sequenziamento, RNA-seq e ATAC-seq a singola cellula, e il sequenziamento nanopore long-read, si sono rivelati altrettanto innovativi. I metodi a singola cellula offrono un'istantanea dei meccanismi molecolari attivi in specifici tipi cellulari; se combinati con modelli murini in cui i due cromosomi X possono essere distinti, consentono l'analisi dei geni espressi dal cromosoma X inattivo, così come l'informazione che si ottiene dal *nanopore long-read*. Queste tecnologie permettono inoltre di rilevare eventi come la perdita del cromosoma Y, cellula per cellula, collegando direttamente il mosaicism cromosomico al fenotipo cellulare.

Nel loro insieme, questi studi mostrano come discipline diverse convergano su meccanismi comuni, dosaggio dei cromosomi sessuali, perdita del cromosoma Y e modulazione ormonale, capaci di rimodellare funzioni biologiche cruciali, dal fenotipo delle cellule immunitarie al tono vascolare, fino allo stato funzionale dei linfociti T. Non si tratta di scoperte isolate, bensì di tasselli complementari di un quadro coerente in cui i cromosomi sessuali e gli ormoni gonadici agiscono nell'orientare la suscettibilità, la progressione e la risposta terapeutica alle malattie. È importante sottolineare che tutto questo lavoro ha già iniziato ad avere un impatto traslazionale, permettendo diagnosi meglio stratificate, la scoperta di nuovi bersagli terapeutici e un disegno degli studi clinici

più personalizzato. Il prossimo decennio di Medicina di Genere dipenderà dall'estensione a una gamma più ampia di sistemi e condizioni patologiche. Allo stesso tempo, permane un importante limite concettuale. Finora, gli studi qui presentati hanno identificato le componenti principali che determinano il sesso biologico, ma i cromosomi sessuali e gli ormoni sessuali si collocano al vertice di una gerarchia di segnali che governa migliaia di eventi molecolari a valle, la maggior parte dei quali resta ancora inesplorata. La sfida centrale per i prossimi anni consiste nel ricostruire l'intera cascata di segnali che collega una differenza cromosomica o ormonale a uno specifico esito cellulare.

Bibliografia

1. *eLife* 2020; 9: e56344
2. *Commun Med* 2026; 6: 208
3. *Imm. Rev.* 2026; 339: e70122
4. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016; 113: E2029-38
5. *Sci Immunol.* 2018; 3 : eaap8855
6. *bioRxiv.* doi:10.64898/2026.08.27.747566
7. *Front Immunol.* 2026;17:1734384
8. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115: 12477-12482
9. <https://www.nature.com/collections/hehdgiicfd>
10. *Blood* 2015; 126: 3665
11. *Nature* 2025; 637: 195-204
12. *Eur J Prev Cardiol.* 2026; 33: 316-326
13. *Nat Commun.* 2024; 15: 8814
14. *Cells* 2023; 12: 474

Stefania Del Prete

**Division of Regulatory
Genomics and Cancer
Evolution, German
Cancer Research Center
(DKFZ), Heidelberg,
Germany**



Malattie Cardiovascolari e differenze di genere negli ultimi 10 anni

Il substrato delle malattie dell'apparato cardiovascolare, che rappresentano la prima causa di morte nel sesso/genere femminile, nonché una delle principali cause di ridotta capacità funzionale, è emerso nel corso degli ultimi dieci anni in tutta la sua complessità. Complessità che deriva in primo luogo dai fattori di rischio per cardio – cerebro vasculopatie. Nel genere femminile tali fattori di rischio sono comuni al sesso/genere maschile, con una diversa espressione nelle varie fasce di età, e tendono ad essere presenti in sovrapposizione soprattutto durante la menopausa (eccesso ponderale/obesità, vita sedentaria, dislipidemia, diabete di tipo 2 e ipertensione vengono spesso riscontrati insieme). Fumo di sigaretta, inattività fisica, ipertensione, ipercolesterolemia e diabete mellito, si sommano ai fattori di rischio prevalenti del sesso/genere femminile, quali depressione e malattia reumatica e a quelli specifici legati alla sfera ormonale (menarca precoce, parto pretermine, nascita troppo piccolo o troppo grande per l'età gestazionale, sindrome dell'ovaio policistico). Attualmente, tra i fattori di rischio fino ad oggi sottovalutati nel sesso/genere femminile vengono introdotte le sindromi delle apnee ostruttive del sonno, ritenute pressoché esclusive del genere maschile.

Nel corso di questi ultimi anni, la consapevolezza che le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte nel sesso/genere femminile, ha indotto la comunità cardiologica internazionale a mettere in luce la diversità di presentazione clinica delle malattie cardiovascolari nel sesso femminile rispetto a quello maschile. Questo aspetto riveste particolare importanza, in quanto, soprattutto in ambito di infarto acuto del miocardio e di cardiopatia ischemica, fino a pochi anni or sono, sintomi diversi dal tipico dolore al petto, con eventuale irradiazione al braccio sinistro e alla mandibola non venivano presi nella dovuta considerazione. Nel genere femminile il quadro di esordio dell'infarto acuto del miocardio e delle sindromi coronariche acute, nell'insieme, non è rappresentato esclusivamente dal dolore precordiale, ma da sintomi più sfumati, quali malessere generale, palpitazioni precordiali, dolore o dolenzia epigastrica. Questa sintomatologia, definita atipica sulla base del confronto con il quadro sintomatologico "tipico" del genere maschile, per molti anni modello di riferimento, non è atipica, bensì peculiare e caratterizza circa il 20% dei casi di sindromi coronariche acute nel sesso/genere femminile. La ricaduta pratica di una sintomatologia caratterizzata da malessere, palpitazioni, epigastralgia è

fondamentale in termini di diagnosi di cardiopatia ischemica al momento in cui una donna si reca in pronto soccorso, in quanto fino a non molti anni fa, veniva etichettata come ansiosa e non avviata ad un corretto iter diagnostico terapeutico. L'iter diagnostico non adeguato e la sottostima del problema hanno in passato condizionato il minor approccio interventistico nel genere femminile, con conseguente minor numero di esami coronarografici con impianto di stent, in caso di ostruzione coronarica.

Capitolo fondamentale è quello relativo allo scompenso cardiaco. Nel corso degli ultimi dieci anni numerosi studi hanno messo in luce come lo scompenso cardiaco, esito comune di pressoché tutte le condizioni di patologia cardiovascolare, abbia un substrato peculiare nel genere femminile. Lo scompenso cardiaco si presenta in prevalenza nel genere femminile in età più avanzata rispetto a quello maschile, ha una frazione di eiezione in genere conservata, cuori non dilatati, ma ipertrofici e riconosce alla base, più frequentemente, l'ipertensione arteriosa sistemica. La sintomatologia di esordio è la dispnea associata a facile stancabilità, per questo spesso lo scompenso cardiaco non veniva diagnosticato per tempo e trattato adeguatamente, ma ancora una volta "etichettato" come stato di ansia.

Tali differenze di genere emerse nella pratica clinica hanno portato al riconoscimento di dati utili al superamento delle disuguaglianze nell'accesso alle cure e alla ottimizzazione terapeutica, in termini di interventi di resincronizzazione cardiaca e programmi di riabilitazione cardiologica sottoutilizzati nel genere femminile. In questo contesto, una tappa fondamentale degli ultimi dieci anni è rappresentata dalla realizzazione e dall'aggiornamento continuo di programmi educazionali rivolti alla popolazione e in particolare al genere femminile, che indicano chiaramente quali sono i segnali di allarme cardiovascolare che, se riconosciuti per tempo e non sottovalutati, chiariscano la necessità di rivolgersi all'assistenza sanitaria ed eventualmente ad un pronto soccorso. Pertanto, la conoscenza dei fattori di rischio, la consapevolezza che le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte nel genere femminile e l'attenzione a sintomi "sfumati", quali sudorazione algida, malessere generale, dolore epigastrico e affanno, sono fondamentali per far sì che le donne non sottostimino il quadro clinico e richiedano il supporto sanitario.

Recentemente, taluni aspetti considerati esclusivamente legati alla sfera riproduttiva della donna e inclusi nell'ambito dei fattori di rischio sesso-specifici, quali

quelli legati alla sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), sono stati reconsiderati in modo più ampio e preciso per tutti i risvolti cardiometabolici che implicano e hanno assunto una nuova denominazione: Sindrome Ovarica Metabolica Poliendocrina (PMOS). Si tratta di un reale cambio di paradigma, teso ad ottimizzare l'approccio clinico diagnostico. Infatti, le caratteristiche metaboliche della sindrome, quali obesità, dislipidemia e diabete, si associano ad una maggiore frequenza di apnee notturne, maggior rischio di ipertensione arteriosa sistemica, problematiche di natura psicologica quali ansia, depressione e disturbi dell'alimentazione, nonché a stili di vita scorretti. All'insieme di queste condizioni si associa un maggior rischio di patologie cardiovascolari, in particolare cardiopatia ischemica e scompenso cardiaco.

Prevenzione e terapie: un approccio più personalizzato

Le differenze di genere influenzano anche la risposta alle terapie, l'accesso alle cure e l'efficacia degli interventi.



Terapia ormonale sostitutiva

Se indicata nel momento giusto può ridurre il rischio cardiovascolare



Riabilitazione cardiologica

Ancora sottoutilizzata nel genere femminile



Prevenzione

Importante la conoscenza dei fattori di rischio e dei segnali di allarme



Gravidanza

Serve un approccio multidisciplinare e personalizzato



Percorsi dedicati

Linee guida e documenti di consenso per colmare le disparità di genere



Medicina di genere

Per una cardiologia più equa, più efficace e davvero personalizzata

Immagine creata con l'ausilio dell'IA

Nel corso degli ultimi anni è stato posto l'accento sulle differenze di genere, correlate al quadro di infiammazione cronica di bassa intensità che accompagna l'invecchiamento e che prende il nome di "Inflammaging". Tale quadro risulta avere un maggiore impatto nel sesso/genere femminile, anche in considerazione dell'effetto antinfiammatorio espletato dagli estrogeni durante la fase fertile della vita della donna, progressivamente perso con la transizione menopausale e con la menopausa stessa. L'attenzione al maggior impatto

dell'"Inflammaging" nel genere femminile ha un importante collegamento con le patologie cardiovascolari, in quanto buona parte della progressione delle patologie coronariche e della loro evoluzione è, di fatto, proprio legata all'infiammazione. L'acquisizione di questi concetti proprio in questi ultimi anni ha portato alla necessità di formulare programmi di prevenzione sartoriali e dedicati al genere femminile, anche durante l'età avanzata. In questo contesto si collocano le più recenti acquisizioni in tema di terapia ormonale sostitutiva (TOS). Il presupposto di questo nuovo approccio terapeutico risiede nel fatto che, durante la menopausa, si assiste ad un peggioramento dello stato di salute cardiovascolare. Ciò è in parte legato alla riduzione degli estrogeni endogeni che svolgono un ruolo fondamentale nel mantenimento del tono vascolare, della funzione endoteliale e dell'equilibrio metabolico lipidico, modulando le risposte infiammatorie. Menopausa e invecchiamento pur essendo quadri complessi e separati tra loro, talvolta agiscono in modo sincrono e tanto più precoce è l'età alla menopausa, tanto maggiore è il rischio di eventi cardiovascolari, a prescindere dalla cronologia dell'invecchiamento. La terapia ormonale sostitutiva estrogenica /estro-progestinica è stata da una parte demonizzata per anni, inducendo timori e scarsa prescrizione da parte dei professionisti della salute, e dall'altra ha avuto scarsa compliance da parte delle donne. Solo recentemente è emerso che, qualora la TOS venga indicata in un contesto temporale corretto e tenendo in considerazione l'assenza o la presenza di fattori di rischio, i benefici legati a tale approccio terapeutico sono importanti a livello cardiovascolare e non solo. La TOS iniziata precocemente a breve distanza dalla fase di menopausa, oltre agli effetti relativi al miglioramento del flusso ematico, alla riduzione dello stress ossidativo, della fibrosi interstiziale, al mantenimento dell'equilibrio metabolico lipidico ed al contrasto alla progressiva riduzione della massa muscolare, rallenta anche la progressione dell'aterosclerosi coronarica. Nel corso di questi ultimi anni la consapevolezza che le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di mortalità e morbidità materna durante la gravidanza ha condotto la Società Europea di Cardiologia alla stesura di linee guida dedicate, che hanno raccolto la multidimensionalità del problema ed enfatizzato il counseling pre-concepimento anche in relazione a due fattori fondamentali: il primo relativo alla rimozione della "non indicazione" o divieto di gravidanza in talune condizioni di patologia cardiovascolare; il secondo relativo all'età materna sempre più avanzata nella società occidentale. Le attuali linee guida hanno poi messo in luce il concetto di diade materno – fetale, dato linee di indirizzo su come e dove espletare il parto a seconda delle



sesso/genere correlate in abito diagnostico, terapeutico e di prevenzione; il secondo sullo Scompenso Cardiaco che nel sesso/genere femminile ha peculiarità fisiopatologiche di esordio e di risposta alle terapie. Infine, nel corso degli ultimi dieci anni la cardiologia ha intrapreso un percorso di ricerca, didattico e applicativo nella pratica clinica che ha portato a documenti di consenso intersocietari, che sta portando al superamento delle barriere legate alla standardizzazione di linee di indirizzo formulate su linee guida dedotte da studi effettuati pressoché esclusivamente su popolazioni maschili.

Bibliografia

- *European Heart Journal Open* 2026; 6: oeag054
- *European Heart Journal* 2025; 46: 4462-4568
- *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2026; 27: 58-75
- <https://www.iss.it/documents/20126/0/Sindromi+Coronariche+Acute+peculiarita%CC%80+di+genere.pdf/fb4918b7-c1ea-4332-d5db-53b19ccea58c?t=1707310849856>
- <https://www.iss.it/documents/20126/0/Scompenso+cardiac+o+e+sue+peculiarit%C3%A0+nella+donna+%281%29.pdf/059d5ebb-886e-4594-38b4-1bdac50b8e37?t=1712742191731>

condizioni di base e introdotto la necessità di un team multidisciplinare atto a valutare, seguire e trattare caso per caso gli aspetti più complessi della gravidanza. Grande attualità riveste la considerazione dei percorsi di tecnologia riproduttiva nonché le eventuali urgenze che richiedono approcci terapeutici peculiari e/o di cardiologia interventistica, durante la gravidanza e nelle fasi successive all'espletamento del parto. In conclusione, alla luce e in relazione alle considerazioni finora effettuate è evidente come negli ultimi dieci anni la cardiologia abbia dedicato in modo concreto expertise e risorse alle differenze sesso/genere correlate. I molteplici aspetti affrontati ed i relativi risultati sono stati evidenziati in particolare in due documenti a cura dell'Osservatorio sulla Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità: il primo sulle Sindromi Coronariche Acute e le differenze

Susanna Sciomer
Prof.ssa Associata di
Cardiologia
Facoltà di Medicina e
Odontoiatria
"Sapienza" Università di Roma
susanna.sciomer@uniroma1.it



Oncologia e differenze di genere: a che punto siamo?

Per molto tempo le donne sono state sottorappresentate negli studi clinici, da un lato per tutelare gli aspetti legati alla riproduzione, dall'altro nell'idea che i dati ottenuti sugli uomini potessero essere trasferiti alle donne con una semplice rimodulazione, per esempio modificando i dosaggi dei farmaci.

Oggi sappiamo che non è così! Sono ormai numerose le evidenze scientifiche che mostrano che sesso e genere possono influenzare l'epidemiologia, la patogenesi e la prognosi del cancro e che tali differenze possono incidere sulla farmacodinamica e sulla farmacocinetica delle terapie oncologiche. Tuttavia, le tante disparità di sesso e genere non hanno ancora avuto un impatto concreto sulla pratica clinica e nei trial oncologici, l'arruolamento dei due sessi raramente è bilanciato e molte informazioni si perdono a causa della mancanza di analisi disaggregate per sesso.

A partire dal Progetto Genoma, conclusosi ormai più di vent'anni fa, il gran numero di informazioni genetiche e molecolari acquisite, basate su dati di migliaia di pazienti, è servito anche a mettere in evidenza le tante disparità di sesso con un potenziale ruolo nel cancro. Tumori a carico dello stesso organo, apparentemente simili, possono in realtà essere diversi a livello molecolare con caratteristiche sesso-specifiche e, di conseguenza, rispondere con esiti diversi alle terapie. Ad oggi però, i meccanismi alla base di tali disparità sono scarsamente compresi e la maggior parte degli approcci di medicina di precisione utilizza dati mutazionali o altri dati genomici per definire la terapia, senza considerare in che modo il sesso dell'individuo possa influenzare da un lato l'efficacia terapeutica, dall'altro quantità e gravità di effetti avversi associati ai farmaci.

I numeri riportati dall'Agenzia Internazionale per la ricerca sul Cancro (IARC) per il 2024, valutati per tutti i tumori in ogni continente e standardizzati per età per maschi e femmine (dati per 100.000 individui), confermano incidenze e mortalità sempre superiori per gli uomini, con l'eccezione di un tasso di incidenza leggermente superiore nelle donne in Africa. Tale aumento non è stato osservato per la mortalità. Anche analizzando singolarmente i diversi tipi di cancro non correlati alla funzione riproduttiva, l'esempio dei dati italiani conferma l'incidenza più elevata negli uomini, fatta eccezione per i tumori della tiroide, che sono molto più frequenti nelle donne¹ (Figura a lato).

È importante evidenziare che il tasso di incidenza, valutato per tutti i tumori, sta diminuendo negli uomini (dal 2004 al 2017 del 10,1%), passando da 315 a 286 casi/100.000 abitanti, mentre tra le donne è aumentato

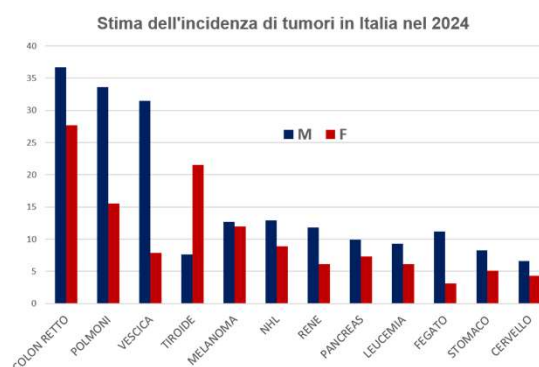
del 4,4%, passando da 228 a 238 casi/100.000 abitanti.

Nello stesso periodo, nei giovani è stato osservato un aumento dell'incidenza, ma non della mortalità in numerose tipologie tumorali.

I dati epidemiologici più recenti riportati dall'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) per il 2025, pur con alcune incertezze, non suggeriscono sostanziali differenze rispetto all'ultimo quinquennio, confermando gli andamenti opposti nei due sessi, un calo delle incidenze negli uomini e un aumento nelle donne. Un esempio importante del diverso andamento osservato nel tempo è quello del tumore del polmone: in Italia, tra il 2003 e il 2017 l'incidenza del tumore del polmone è diminuita negli uomini del 16,7%, mentre tra le donne è aumentata del 84,3%. Rispetto a questo, accanto alle differenze biologiche, sono da considerare i diversi stili di vita, sempre più chiaramente associati all'aumentato rischio di vari tipi di tumore. Il principale fattore di rischio associato all'insorgenza e alla progressione del tumore polmonare è il fumo di sigaretta, il cui aumento nelle donne viene associato alla crescita esponenziale dell'incidenza e della mortalità osservate nella popolazione femminile².

A fronte di questi dati, il Piano Oncologico Nazionale 2023-2027, importante documento di pianificazione e indirizzo nell'ambito del cancro, ha posto l'attenzione sulla centralità del malato e sulla riduzione o eliminazione delle disuguaglianze nell'accesso agli interventi di prevenzione e cura. In quest'ottica, il Piano ha inserito l'attenzione alle specificità di sesso e/o di genere³.

Qui di seguito alcuni esempi, particolarmente rappresentativi dal punto di vista della medicina genere-specifica, che mostrano i progressi ottenuti dalla ricerca traslazionale, con l'auspicio che quanto prima vengano trasferiti alla clinica.



Tasso di incidenza standardizzato per età ogni 100.000 abitanti per maschi e femmine
Dati Cancer TODAY | IARC

NHL Linfoma Non Hodgkin

Un esempio paradigmatico di tumore con un evidente dimorfismo sessuale è quello del colon-retto che presenta differenze nella localizzazione, nelle caratteristiche molecolari e negli esiti clinici, con tassi di incidenza e di mortalità superiori negli uomini (27.000 nuove diagnosi negli uomini e 21.300 nelle donne, con una mortalità stimata di 13.000 e 11.000, rispettivamente)². Uno studio retrospettivo effettuato su 186.000 pazienti (46.1% donne e 53.9% uomini) diagnosticati in Germania tra il 2000 e il 2016 ha mostrato nelle donne una localizzazione preferenziale nel tratto destro ascendente (donne 45% vs uomini 36.7%), una forma più aggressiva di questa neoplasia. A seconda della sede del tumore, il cancro del colon-retto è associato a diverse caratteristiche molecolari e patologiche: instabilità dei microsatelliti (MSI) e mutazione BRAF, spesso osservate nel cancro del colon destro, mentre instabilità cromosomica (60%-70% dei casi) e mutazioni di p53 sono presenti più spesso in tumori del lato sinistro. Nelle donne, nonostante avessero un'età più avanzata al momento della diagnosi e avessero ricevuto meno trattamenti chemioterapici, è stata osservata una migliore sopravvivenza, inclusa quella libera da malattia. Gli estrogeni sembrano avere un ruolo protettivo, suggerito dall'aumento del rischio di ammalarsi, riscontrato nelle donne dopo la menopausa e da una riduzione del rischio del 40% in donne in post-menopausa sottoposte a terapia ormonale sostitutiva. Per quanto riguarda la prevenzione va considerato che la localizzazione nel tratto ascendente e la maggiore distanza dalla parte terminale dell'intestino possono rendere meno valido il comune screening basato sulla ricerca del sangue occulto nelle feci, con maggiore probabilità di falsi negativi. Infine, la maggiore lunghezza media del colon totale e trasverso, l'insorgenza più frequente di cancro di tipo piatto nel colon destro e il diametro minore del colon delle donne, possono causare limitazioni tecniche agli esami endoscopici. In questo, come in altri casi, è necessario porre l'attenzione anche su una corretta personalizzazione dei dispositivi endoscopici, spesso non del tutto idonei per le donne⁴.

Come già accennato, un altro tumore con importanti disparità di genere è quello del polmone che rappresenta la principale causa di morte a livello mondiale con circa 1,8 milioni di decessi all'anno. In Europa l'incidenza totale riportata è di 28,8 casi (42,4 uomini e 17,9 donne), con una mortalità totale di 21,4 casi, (32,6 uomini e 12,4 donne) (i dati sono riportati per 100.000 abitanti). Differenze sono anche presenti rispetto al picco di incidenza (80-84 anni per gli uomini e 75-79 per le donne) e alla diversa distribuzione dei sottotipi¹.

In Italia per il 2024 sono stati stimati circa 44.800 nuovi casi, con 31.900 nuove diagnosi negli uomini e 12.900 donne e una sopravvivenza a 5 anni dalla prima diagnosi

del 16% e del 23%, rispettivamente².

Nel tentativo di identificare le variabili specifiche alla base della differenza tra i sessi nella mortalità per cancro al polmone, mediante un recente studio retrospettivo su circa 7.500 pazienti, di cui 53% femmine, gli autori hanno mostrato che gli uomini erano più anziani, erano o erano stati fumatori più forti e avevano ricevuto più frequentemente chemioterapia e radioterapia, mentre le donne erano state sottoposte maggiormente a interventi chirurgici. Alla luce di questi elementi, è stato possibile associare la maggiore sopravvivenza femminile, circa nel 30% dei casi, ad una diagnosi più precoce e ai tassi più elevati di intervento chirurgico. La restante differenza nella mortalità è risultata inspiegabile evidenziando, ancora una volta, l'importanza di comprendere le specificità molecolari e identificare possibili biomarcatori diagnostici, prognostici o terapeutici, e intervenire sui diversi fattori modificabili allo scopo di ridurre le disparità di genere negli esiti del cancro⁵.

In tal senso, risultati rilevanti sono stati ottenuti da Rubin e colleghi sul glioblastoma (GBM), la forma più aggressiva di cancro al cervello⁶. L'incidenza è più alta nei maschi rispetto alle femmine, con un rapporto di circa 1,6 a 1. In Italia, per il 2024 sono state stimate circa 6.126 nuove diagnosi (3.482 negli uomini e 2.644 nelle donne), con un'incidenza di 3-4 casi ogni 100.000 abitanti e un picco tra i 55 e i 60 anni di età. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è del 24% tra gli uomini e 27% tra le donne². Analizzando i dati TCGA (*The Cancer Genome Atlas*) disaggregati in base al sesso, gli autori hanno messo in evidenza il significativo valore prognostico dell'asse TNFα/NF-κB/IL-6. In particolare, alti livelli di questi fattori sono risultati associati a una sopravvivenza più breve per le pazienti affette da GBM, ma non per i pazienti di sesso maschile. Inoltre, in un modello murino, validato per lo studio delle differenze legate al sesso nel GBM, è stato dimostrato che le differenze tra i sessi in questa via di segnalazione dipendono dalla fosforilazione di STAT3.

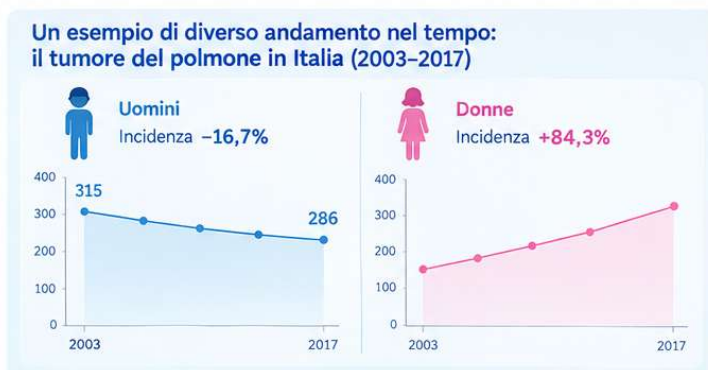


Immagine creata con l'ausilio dell'IA

Questo dato è particolarmente rilevante perché esistono dei farmaci clinicamente utilizzabili per bloccare l'attivazione di STAT3 ed è quindi già possibile verificare l'esistenza di differenze sesso-specifiche nella risposta ai trattamenti poiché sia gli anticorpi che bloccano l'IL-6, sia l'inibizione di STAT3 sono stati valutati in studi clinici oncologici, inclusi quelli per il GBM. I prossimi passi consisteranno quindi nell'eseguire analisi retrospettive dei dati degli studi clinici in cui il sesso del paziente sia annotato in modo affidabile, e nuovi studi prospettici basati su un disegno di studio che consideri il sesso e utilizzi modelli statistici appropriati⁶.

E' noto che nel sistema immunitario esistono differenze significative legate al sesso, che possono portare a variazioni sia nell'efficacia che nella tossicità delle immunoterapie oncologiche. In genere, le donne sviluppano risposte immunitarie innate e adattative più intense e ciò può tradursi in eventi avversi immuno-correlati (irAE) più gravi rispetto agli uomini durante il trattamento con inibitori dei checkpoint immunitari (ICI). Tuttavia, l'importanza del dimorfismo sessuale per la sicurezza dell'immunoterapia oncologica rimane poco indagata nella pratica clinica, nonostante le sue profonde implicazioni sugli esiti terapeutici. Il lavoro di Canzian e coautori evidenzia l'influenza cruciale del sesso biologico sulla farmacocinetica, sulla farmacodinamica e sulle risposte immunitarie, fattori che determinano l'efficacia degli ICI, nonché sulla prevalenza, la tipologia e la gravità degli irAE. Diversi sono gli studi clinici, in particolare nel carcinoma polmonare non a piccole cellule e nel melanoma, che indicano migliori risultati derivanti dall'immunoterapia rispetto alla chemioterapia nei pazienti di sesso maschile, mentre le pazienti sembrano avere maggiore beneficio dalle chemio-immuno terapie combinate. Integrare il sesso come variabile fondamentale nel trattamento oncologico e nella progettazione degli studi clinici si conferma come essenziale per personalizzare le strategie terapeutiche, colmare le lacune conoscitive esistenti e migliorare i tassi di sopravvivenza e la qualità della vita dei pazienti di entrambi i sessi⁷. Per concludere va posto l'accento sul ruolo fondamentale della ricerca i cui progressi sono e saranno sempre indispensabili per sviluppare terapie realmente personalizzate, più efficaci e capaci di valutare quantità e gravità di effetti avversi associati ai farmaci. Accanto al ruolo dei cromosomi sessuali, degli ormoni steroidei e del sistema immunitario femminile, parallelamente agli stili di vita e ai fattori ambientali che contribuiscono all'insorgenza e alla mortalità per cancro, sarà la comprensione dei meccanismi molecolari e delle conseguenze funzionali che ne derivano a chiarire le disparità di sesso e genere dando la possibilità di scegliere ed utilizzare la migliore terapia per ogni individuo. In un futuro prossimo auspicabilmente disporremo di

conoscenze sufficienti sulle interazioni tra sesso/genere e cancro per essere in grado di prevedere e misurare la significatività delle eventuali differenze. Un concreto approccio alla personalizzazione delle cure offrirà grandi prospettive di beneficio per tutti i pazienti oncologici.



Immagine creata con l'ausilio dell'IA

Bibliografia

1. *Cancer TODAY* | IARC –Data version: GLOBOCAN 2024 - 08.07.2026 International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.who.int>
2. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) I numeri del cancro in Italia 2025. <https://www.aiom.it/i-numeri-del-cancro-in-italia/>
3. Ministero della Salute - Piano Oncologico Nazionale 2023-2027. <https://www.salute.gov.it/new/it/tema/tumori-e-screening/piano-oncologico-nazionale-2023-2027/>
4. *Langenbecks Arch Surg.* 2020; 405: 71-80
5. *Clin Lung Cancer.* 2026; 27: 201-209
6. *iScience.* 2026; 29: 114761
7. *Cancers (Basel).* 2025; 17: 1054

Alessandra Carè

Già Direttrice Centro di Riferimento per la Medicina di Genere, ISS



Le patologie neurodegenerative e l'impatto del sesso e genere: il caso dell'Alzheimer

Le patologie neurodegenerative sono condizioni accomunate dal deposito di proteine o peptidi anomali nel tessuto nervoso, tanto da essere definite “proteinopatie”. La malattia di Alzheimer (AD) è la forma più comune e conta in Italia circa un milione di persone affette; seguono la malattia di Parkinson, la degenerazione lobare frontale e la sclerosi laterale amiotrofica. Meno frequenti, ma non meno gravi sul piano clinico, sono la malattia di Huntington, la paralisi sopranucleare progressiva e l'atrofia multisistemica. L'impatto del sesso e del genere sui vari aspetti delle malattie neurodegenerative (epidemiologia, fattori di rischio, fisiopatologia, caratteristiche cliniche, trattamento) e, in generale, sulle patologie neurologiche non è ancora considerato adeguatamente, nonostante un corpus di evidenze in rapida crescita. La Società di Neurologia ha dedicato una recente revisione della letteratura all'argomento¹. In questo spazio ci limiteremo a esaminare i dati più recenti e significativi circa gli aspetti di genere nella forma più rappresentativa tra le malattie neurodegenerative: la malattia di Alzheimer. Circa due terzi di tutti i casi di demenza da AD nel mondo riguardano persone di sesso femminile. Questa maggiore esposizione al rischio è nota da tempo, ma a lungo è stata attribuita semplicemente al fatto che “le donne vivono più a lungo”, risultando quindi più esposte al rischio legato all'invecchiamento. Nel corso dell'ultimo decennio, tuttavia, nuove evidenze scientifiche hanno dimostrato che i fattori in gioco sono molteplici e vanno a costituire un insieme complesso di cause, dove la biologia del sesso, il genere, la resilienza cognitiva e la risposta ai trattamenti si intrecciano lungo tutto l'arco della vita.

Sul piano epidemiologico i dati ottenuti dallo studio di Framingham mostrano che, a partire dai 45 anni, il lifetime risk (rischio assoluto nel corso della vita) di demenza/Alzheimer è di circa 1 su 5 nelle donne e 1 su 10 negli uomini, pur a fronte di incidenze cumulative simili. La differenza emerge quando si tiene conto della maggior mortalità cardiovascolare maschile e della conseguente selezione di uomini “più sani” che arrivano alle età avanzate.

Mielke *et al.*², in una prospettiva globale, confermano che le donne rappresentano circa due terzi dei casi di Alzheimer, ma sottolineano che questo divario non è spiegabile unicamente con la longevità. In molte coorti, infatti, anche dopo la correzione per età e sopravvivenza,

l'incidenza e la prevalenza restano più alte nelle donne, pur con variazioni legate al contesto socio-culturale. Uno dei principali fattori di differenziazione biologica tra i due sessi è la produzione ormonale. La menopausa rappresenta una condizione peculiare del sesso femminile e una vera e propria soglia biologica. La brusca caduta degli estrogeni interrompe importanti meccanismi neuroprotettivi (plasticità sinaptica, metabolismo energetico, modulazione della neuroinfiammazione), aprendo una finestra di vulnerabilità in cui il cervello femminile diventa più esposto all'accumulo di amiloide e di proteina tau fosforilata – i due elementi neuropatologici distintivi di questo specifico processo neurodegenerativo. L'ovariectomia bilaterale precoce (prima dei 46 anni) aumenta in modo significativo il rischio di malattia, mentre il trattamento ormonale sostitutivo mostra un'utilità clinica nel ridurre tale rischio se somministrato nel corso di una ristretta finestra temporale. Studi che hanno valutato il deposito di beta-amiloide e tau mediante tomografia a emissione di positroni (PET) rivelano significative differenze di genere sia nella malattia di Alzheimer, sia nell'invecchiamento sano. Negli individui cognitivamente normali, le donne mostrano un'età metabolica cerebrale più giovane, ma un carico di amiloide e tau più elevato rispetto agli uomini con una diffusione più aggressiva della proteina tau. Una meta-analisi di 6 studi che hanno utilizzato la PET per definire il carico cerebrale di proteina tau ha esaminato le differenze di genere in un periodo medio di 2,8 anni tra 1376 individui senza deficit cognitivo con preventiva misurazione della beta-amiloide (A β). Le donne con alti livelli basali di A β hanno mostrato un accumulo di tau sostanzialmente più rapido rispetto agli uomini nella stessa condizione³.

Per quanto riguarda la genetica, recenti ricerche mostrano un'interazione significativa tra cromosomi sessuali e declino cognitivo. Il corpo e il cervello delle donne sono un mosaico in cui ogni cellula contiene un cromosoma X attivo, ereditato dalla madre o dal padre, mentre l'altro cromosoma X è, per la maggior parte, silente. Il cromosoma X contiene il 5% dei nostri geni ed è particolarmente ricco di geni correlati alla funzione cerebrale e allo stato cognitivo.

I cromosomi sessuali sono stati a lungo esclusi dagli studi di associazione *genome-wide* (GWAS). Recentemente, tuttavia, i ricercatori hanno pubblicato il primo studio⁴

di associazione a livello dell'intero cromosoma X per l'Alzheimer, che ha coinvolto più di un milione di persone. Lo studio ha identificato una porzione di un gene sul cromosoma X coinvolto nel controllo metabolico proteico intracellulare; ciò potrebbe essere collegato all'accumulo patologico di proteine amiloide e tau osservato nell'Alzheimer.

Probabilmente le nostre conoscenze su questo argomento sono solo all'inizio: dati su modelli animali mostrano che la inattivazione cromosomica, che dovrebbe essere bilanciata tra i due cromosomi X (materno e paterno), tende a "sbilanciarsi" con l'età. Il silenziamento genico si riduce ed è meno regolato, permettendo l'espressione di geni che contribuiscono ai fenomeni infiammatori e all'autoimmunità.

Per quanto riguarda il gene APOE, il principale fattore di rischio genetico per l'AD sporadico, è stato evidenziato che l'allele $\epsilon 4$ – presente in circa il 10% della popolazione – ha un impatto negativo più marcato nelle donne. A parità di genotipo, le donne mostrano un maggiore accumulo di A β e soprattutto di tau a livello del tessuto cerebrale, oltre a un declino cognitivo più rapido nelle fasi precliniche e precoci di malattia. Questo suggerisce una complessa interazione sesso-specifica tra metabolismo lipidico, ormoni sessuali e risposta infiammatoria.

Gli ultimi studi funzionali mostrano che, in assenza di fenomeni patologici, le donne hanno in media migliori performance nei compiti verbali e di memoria episodica nelle fasi precliniche, oltre a una maggiore efficienza di alcune reti funzionali (limbico-frontali, *default mode network*). Questo conferisce loro una riserva cognitiva funzionale che permette di compensare più a lungo il danno neuropatologico.

Esiste però un risvolto negativo: le valutazioni diagnostiche standard, utilizzando test cognitivi tarati su una popolazione generale senza distinzione di sesso, non individuano adeguatamente l'iniziale deficit nelle donne. Di conseguenza, la diagnosi arriva più tardi, quando il carico di patologia è già elevato; a quel punto, il declino dopo la soglia clinica appare più rapido, con una maggiore e più repentina perdita di autonomia. È il cosiddetto "paradosso femminile": una maggiore riserva e resilienza iniziale, a cui segue una caduta più severa quando la riserva non è più sufficiente a compensare il danno.

Nel 2024 la *Lancet Commission*⁵ ha aggiornato i precedenti dodici fattori di rischio modificabili per la demenza, portandoli a quattordici e suggerisce che contrastando tutti questi elementi si potrebbe prevenire o ritardare fino al 45% dei casi di demenza nel mondo:

- Bassi livelli di istruzione o occupazione lavorativa
- Ipertensione
- Ipoacusia
- Fumo di sigaretta
- Consumo eccessivo di alcol
- Obesità
- Depressione
- Inattività fisica
- Traumatismo cerebrale
- Diabete
- Isolamento sociale
- Inquinamento atmosferico
- Riduzione della vista
- Alti livelli di colesterolo LDL

Tutti questi fattori mostrano differenze di sesso/genere sia in termini di prevalenza sia di impatto e sono modulati da fattori culturali e ambientali.

Oltre a questi meccanismi biologici, il sesso e il genere modellano profondamente le dimensioni sociali ed emotive della malattia. Fattori legati allo stile di vita potenzialmente modificabili – come l'istruzione, l'occupazione, le attività sociali, l'esercizio fisico e i fattori culturali – svolgono un ruolo chiave nell'aumento del rischio di Alzheimer nelle donne, aiutando a spiegare le disparità epidemiologiche osservate in diverse aree geografiche o ambiti culturali. Nelle coorti più anziane, le donne hanno spesso avuto minore accesso all'istruzione e



Immagine creata con l'ausilio dell'IA

a lavori cognitivamente stimolanti, riducendo la riserva cognitiva. Un ruolo può certamente avere anche il carico di cura. Le donne sono più frequentemente caregiver di genitori, coniugi, figli; questo comporta stress cronico, depressione, disturbi del sonno, tutti fattori di rischio per demenza.

Viste le differenze sul piano biologico, è prevedibile che anche la risposta ai farmaci possa variare tra i due sessi. Tuttavia, gli studi specifici in merito scarseggiano ancora. Il donepezil è un inibitore dell'acetilcolinesterasi utilizzato per gestire i sintomi della malattia di Alzheimer aumentando i livelli di acetilcolina nel cervello. L'efficacia e gli effetti collaterali di questo farmaco variano in base al sesso: gli uomini spesso sperimentano miglioramenti cognitivi più rapidi a dosi più basse rispetto alle donne, mentre alcune pazienti devono utilizzare dosaggi più elevati e possono segnalare effetti collaterali specifici, come un aumento della libido o disinibizione sessuale. La recente approvazione e la diffusione dei farmaci anti-amiloide – in particolare lecanemab e donanemab – hanno aperto una nuova fase terapeutica nella gestione della malattia di Alzheimer. Parallelamente, la ricerca ha iniziato a interrogarsi su un tema cruciale: la risposta clinica a questi trattamenti è la stessa nei due sessi? Sfortunatamente, i trial clinici condotti finora non sono stati disegnati per rispondere specificamente a questa domanda; tuttavia, la letteratura recente suggerisce che uomini e donne non rispondono allo stesso modo (almeno per quanto riguarda alcune molecole) e che tali differenze non sono marginali, ma potenzialmente rilevanti per la pratica clinica.

Il trial CLARITY-AD (NEJM 2023)⁶ ha mostrato che il trattamento con lecanemab ha portato a una riduzione media del declino cognitivo a 18 mesi del 27% (misurato con la scala CDR-SB, *Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes*). Tuttavia, l'analisi stratificata per sesso non è stata pubblicata in dettaglio nei supplementi ufficiali. Una successiva analisi indipendente di Andrews e coll.⁷ conferma il dato generale, ma rivela una significativa discrepanza nell'efficacia:

- Uomini: mostrano un sostanziale rallentamento medio del declino del 43%.
 - Donne: ne traggono un beneficio limitato al 12%.
- Per quanto riguarda i trattamenti non farmacologici, è interessante notare che le donne anziane di età superiore ai 60 anni mostrano maggiori miglioramenti cognitivi a seguito di vari programmi di esercizio fisico (tra cui allenamento aerobico, allenamento di resistenza e allenamento multimodale). In questi contesti, le donne hanno registrato un guadagno cognitivo medio (misurato al MMSE, *Mini-Mental State Examination*) di 1,32 punti,

rispetto ai 0,98 punti osservati negli uomini. In particolare, il sesso femminile sembra sperimentare benefici più pronunciati nelle funzioni esecutive. Le informazioni raccolte delineano indicazioni cruciali che possono essere applicate in diversi ambiti strategici. Nell'ambito della ricerca è necessario implementare analisi sistematiche e stratificate per sesso e genere all'interno di coorti, trial clinici e studi sui biomarcatori. L'obiettivo deve essere quello di approfondire i meccanismi alla base della resilienza femminile e della differente risposta ai trattamenti terapeutici.

A livello clinico, emergono quattro priorità fondamentali:

- **Prevenzione mirata:** Considerare la transizione menopausale come una finestra critica per impostare strategie preventive.
- **Strumenti diagnostici dedicati:** Mettere a punto test neuropsicologici tarati specificamente per sesso.
- **Ottimizzazione dei biomarcatori:** Valutare attentamente le nuove indicazioni sull'uso dei biomarcatori (per beta-amiloide, tau e neurodegenerazione), definendo se sia necessario introdurre cut-off e traiettorie specifiche per uomini e donne.
- **Tabelle di rischio personalizzate:** Sviluppare modelli

Perché le donne sono più esposte?

Non è solo una questione di longevità.
In gioco c'è un insieme di fattori:



Ormoni

La menopausa e la caduta degli estrogeni riduce i meccanismi neuroprotettivi (plasticità sinaptica, metabolismo energetico, modulazione della neuroinfiammazione).



Biologia del sesso

Influenza sul deposito di amiloide e tau e sulla progressione della malattia.



Genere

Fattori socio-culturali, stili di vita e accesso alle cure.



Resilienza cognitiva

Può modulare il rischio e la progressione.



Risposta ai trattamenti

Differenze di efficacia e tollerabilità dei farmaci.



Questi fattori si intrecciano lungo tutto l'arco della vita.

Immagine creata con l'ausilio dell'IA

Perché la malattia di Alzheimer è più frequente nelle donne

Livello biologico:

- perdita di estrogeni → vulnerabilità sinaptica e metabolica;
- Effetto amplificato di Apo $\epsilon 4$ e alterazione dell'inattivazione del cromosoma X su tau e neuroinfiammazione;

Livello di rete funzionale e resilienza:

- maggiore riserva cognitiva verbale e di memoria → diagnosi più tardiva;
- cervello strutturalmente più preservato a parità di patologia → resilienza apparente, ma una volta superata la soglia, declino più rapido e maggiore disabilità.

Livello di genere e contesto:

- minore istruzione, maggiore carico di cura, accesso diseguale alle cure → riduzione della resilienza e aumento del rischio di progressione.

Il risultato è una **maggiore probabilità che una donna, nel corso della vita, raggiunga la combinazione “alta patologia + resilienza esaurita”**, cioè la soglia clinica di Alzheimer.

predittivi e tabelle di rischio che includano il sesso e il peso specifico dei diversi fattori, al fine di implementare strategie di prevenzione personalizzata.

Ed infine sul piano delle politiche sanitarie è rilevante il ruolo preventivo esercitato dalla riduzione delle disuguaglianze educative e di accesso alle cure. Inoltre, è prioritario supportare formalmente le caregiver (figure prevalentemente femminili), che a causa del carico assistenziale prolungato sono esse stesse ad alto rischio di diventare future pazienti.

Bibliografia

1. *Neurol Sci.* 2026; 47: 108
2. *Alzheimer's Dement.* 2022; 18: 2707-2724
3. *JAMA Neurol.* 2025; 82: 364-375
4. *JAMA Neurol.* 2024; 81: 1032-1042
5. *The Lancet* 2024; 404: 572-628
6. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388: 9-21
7. *Alzheimers Dement.* 2025; 21: e14467

Carlo Gabelli

**Centro Regionale
Invecchiamento Cerebrale
(CRIC)
Dipartimento di Neuroscienze
Azienda Ospedale Università
Padova**



**In collaborazione con Alessandra Codemo Centro Regionale
Invecchiamento Cerebrale (CRIC) , Dipartimento di Neuroscienze,
Azienda Ospedale Università Padova**

Sesso e genere in reumatologia: verso una medicina più precisa, equa e personalizzata

Negli ultimi anni la reumatologia ha compiuto progressi importanti nella diagnosi precoce, nel controllo dell'infiammazione e nello sviluppo di terapie sempre più mirate. Tuttavia, un elemento fondamentale continua a essere spesso sottovalutato nella pratica clinica quotidiana: il ruolo del sesso biologico e del genere nel determinare il rischio di malattia, la presentazione clinica, la risposta ai trattamenti e gli esiti a lungo termine. Le malattie reumatiche non colpiscono tutte le persone nello stesso modo. Donne, uomini, persone transgender, gender-diverse e individui con variazioni delle caratteristiche sessuali possono presentare traiettorie cliniche differenti, influenzate sia da fattori biologici sia da determinanti sociali, culturali e comportamentali.

Un problema ricorrente riguarda la forte sproporzione tra i sessi in molte malattie reumatiche (Fig. 1). Alcune patologie, come lupus eritematoso sistemico e malattia di Sjögren, colpiscono prevalentemente le donne; altre, come la gotta, sono più frequenti negli uomini, almeno fino all'età avanzata. Questa distribuzione sbilanciata produce un effetto importante sulla ricerca: il sesso "minoritario" è spesso sottorappresentato negli studi clinici e nei registri. Di conseguenza, le evidenze disponibili sono meno solide proprio per quei gruppi nei quali la malattia è meno frequente, ma talvolta più severa o atipica. Il risultato è un rischio concreto di diagnosi tardive, sottostima della gravità e decisioni terapeutiche meno personalizzate.

L'artrite reumatoide rappresenta un esempio chiaro di come sesso e genere possano influenzare l'intero percorso di cura. La malattia colpisce circa lo 0,5–1% della popolazione e presenta una netta predominanza femminile, con un rapporto donne/uomini di circa 2–3:1. Le donne con artrite reumatoide riferiscono spesso maggiore dolore, fatigue, disabilità e attività di malattia percepita rispetto agli uomini. Tuttavia, gli indici compositi utilizzati nella pratica clinica, come il DAS28, includono componenti soggettive — dolore, valutazione globale del paziente, numero di articolazioni dolenti — che possono essere influenzate da differenze nella percezione del dolore, nella soglia dolorosa e nel carico psicosociale. Questo non significa che i sintomi delle donne siano "meno reali", ma che gli strumenti di valutazione devono essere interpretati con maggiore attenzione, distinguendo meglio infiammazione oggettiva, dolore cronico, fatigue e impatto funzionale. Anche la risposta ai farmaci sembra differire. Alcuni studi osservazionali mostrano che le donne hanno minore

probabilità di iniziare precocemente farmaci biologici, possono rispondere meno ai TNF-inibitori e presentano una persistenza terapeutica inferiore. Al tempo stesso, gli esiti radiografici a lungo termine possono risultare simili tra donne e uomini, suggerendo una parziale dissociazione tra attività percepita, indici clinici e danno strutturale. Negli uomini, invece, emergono più frequentemente fenotipi erosivi e un maggior carico cardiovascolare. Nelle donne il rischio cardiovascolare può essere sottostimato dagli algoritmi tradizionali, soprattutto dopo la menopausa, quando cambiamenti ormonali e profilo lipidico contribuiscono a una traiettoria cardiometabolica più complessa.

Il lupus eritematoso sistemico è una delle malattie autoimmuni con più marcata predominanza femminile, soprattutto negli anni riproduttivi, con un rapporto donne/uomini che può arrivare a 8–15:1. Questa distribuzione ha da tempo suggerito un ruolo degli ormoni sessuali, ma oggi è chiaro che contribuiscono anche meccanismi genetici legati al cromosoma X, differenze immunologiche e fattori ambientali. Le donne tendono a sviluppare la malattia in età più giovane e presentano più spesso manifestazioni cutanee, articolari, alopecia e leucopenia. Gli uomini, pur essendo meno frequentemente colpiti, hanno più spesso coinvolgimento d'organo severo, come nefrite lupica, sierositi e trombocitopenia.

Queste differenze hanno conseguenze cliniche importanti. Gli uomini con lupus possono accumulare più danno d'organo, in particolare renale, mentre le donne riportano più spesso un impatto significativo sulla qualità di vita, con dolore, fatigue, difficoltà cognitive e riduzione della capacità lavorativa. Il lupus modifica, inoltre, in modo rilevante il rischio cardiovascolare. Nella popolazione generale le donne in età fertile hanno una certa protezione cardiovascolare rispetto agli uomini, ma questa protezione viene fortemente attenuata nel lupus. Le donne giovani con lupus possono avere un rischio di infarto molto superiore rispetto alle coetanee senza lupus. Questo dato mostra quanto sia necessario integrare sesso, età, attività di malattia, profilo anticorpale, fattori ormonali e comorbidità nella stratificazione del rischio.

La spondiloartrite assiale offre un altro modello interessante. Storicamente è stata considerata una malattia prevalentemente maschile, soprattutto nella forma radiografica. Oggi sappiamo che la distribuzione complessiva tra i sessi è più equilibrata, ma le forme cliniche differiscono. Gli uomini sviluppano più spesso

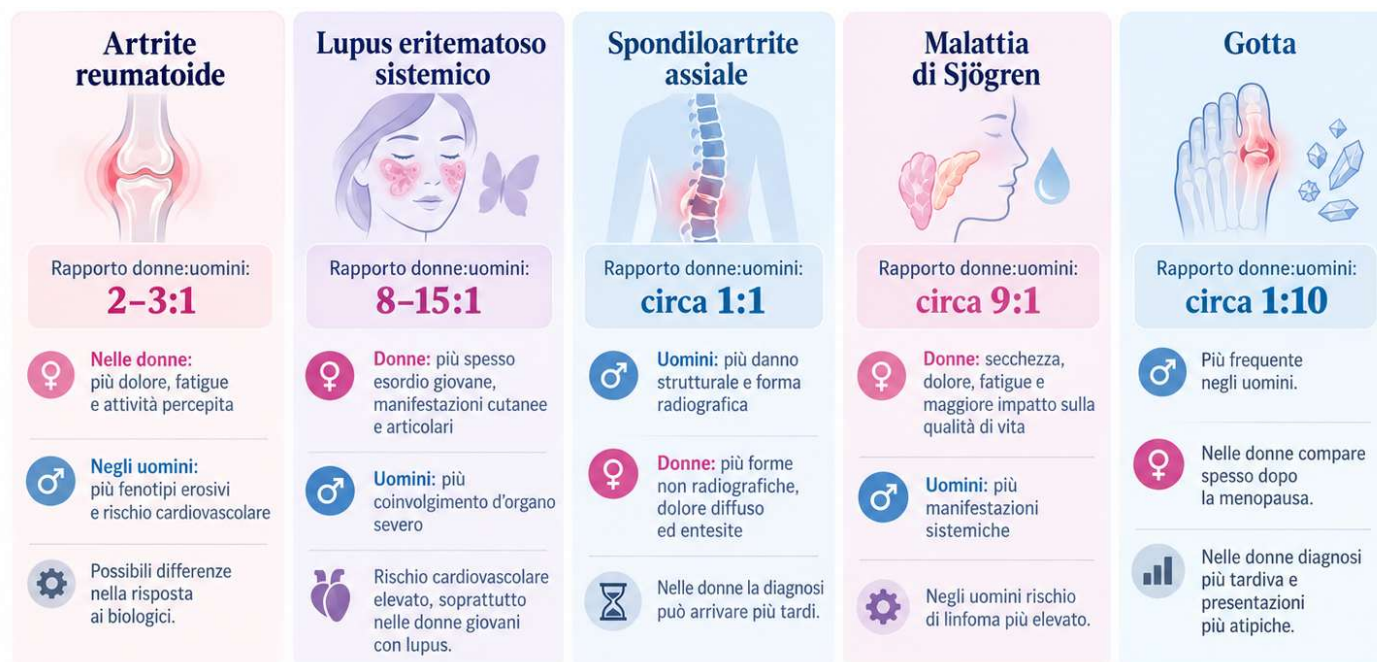


Fig.1 Immagine creata con l'ausilio dell'IA

danno strutturale, sacroileite radiografica, sindesmofiti e progressione vertebrale. Le donne presentano più frequentemente forme non radiografiche, dolore diffuso, entesite, coinvolgimento periferico e possibile sovrapposizione con fibromialgia. Queste caratteristiche possono contribuire a ritardi diagnostici, perché il dolore lombare nelle donne viene più facilmente attribuito a cause meccaniche, fibromialgia o disturbi aspecifici. Anche l'imaging richiede una lettura sensibile al sesso. Nelle donne, alcune alterazioni della risonanza magnetica delle sacroiliache possono essere più difficili da interpretare, anche per la presenza di modificazioni meccaniche o postpartum che possono simulare lesioni infiammatorie. Ignorare questi aspetti aumenta il rischio sia di sottodiagnosi sia di sovradiagnosi. Dal punto di vista terapeutico, gli uomini tendono ad avere risposte più favorevoli ai TNF-inibitori e maggiore persistenza ai farmaci biologici, mentre le donne riportano più spesso maggiore attività di malattia, fatigue, dolore e limitazioni funzionali anche dopo il trattamento. Ciò non deve portare a una minore attenzione terapeutica, ma a una valutazione più completa dei domini di malattia e degli esiti riferiti dal paziente.

La malattia di Sjögren, caratterizzata da disfunzione delle ghiandole esocrine e manifestazioni sistemiche, colpisce prevalentemente le donne, con un rapporto donne/uomini di circa 9:1. Tuttavia, gli uomini con Sjögren sembrano costituire un sottogruppo clinico distinto,

spesso diagnosticato in età più giovane e con maggiore frequenza di manifestazioni sistemiche, come interstiziopatia polmonare, vasculite cutanea, linfadenopatia e complicanze cardiopolmonari. Inoltre, il rischio di linfoma appare più elevato negli uomini rispetto alle donne, nonostante la malattia sia molto meno frequente nel sesso maschile. Nelle donne, invece, la malattia di Sjögren è spesso associata a un elevato carico sintomatologico cronico: secchezza oculare e orale, dolore, fatigue, depressione, fibromialgia, emicrania, disturbi della sfera sessuale e riduzione della produttività lavorativa. La secchezza vaginale e l'atrofia genitale sono manifestazioni rilevanti ma ancora poco riconosciute nella pratica clinica, nonostante il loro impatto sulla qualità di vita e sul benessere psicologico. Anche in questo caso, un approccio sesso-specifico e genere-sensibile aiuterebbe a non ridurre la malattia a pochi parametri oggettivi, ma a considerare l'esperienza complessiva della persona. La gotta, a differenza di molte malattie autoimmuni, è più frequente negli uomini soprattutto negli adulti giovani e di mezza età, con un rapporto donne/uomini di circa 1:10, mentre nelle fasce di età più avanzate il divario si riduce. Nelle donne, infatti, compare più spesso dopo la menopausa, quando la riduzione degli estrogeni comporta un aumento dei livelli di urato. Gli uomini presentano più frequentemente attacchi acuti monoarticolari, in articolare a carico della prima articolazione metatarso-metatarso-falangea, e sviluppano più precocemente tofi.

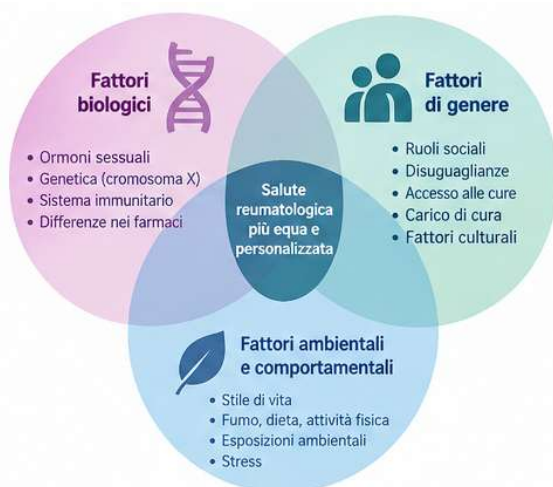


Immagine creata con l'ausilio dell'IA

Le donne, invece, vengono diagnosticate mediamente più tardi, spesso con coinvolgimento poliarticolare, interessamento di caviglie, ginocchia, polsi, gomiti o piccole articolazioni delle mani. Queste presentazioni atipiche possono essere confuse con osteoartrite o artrite reumatoide, ritardando diagnosi e trattamento. Il carico di comorbidità nella gotta è anch'esso differenziato. Le donne presentano più spesso obesità, diabete, dislipidemia, insufficienza cardiaca e malattia renale cronica; gli uomini più frequentemente coronaropatia, vasculopatia periferica e malattie respiratorie croniche. La scelta terapeutica deve quindi tenere conto non solo dei livelli di acido urico, ma anche della funzione renale, della polifarmacoterapia, del rischio di tossicità e delle differenze di sicurezza, ad esempio nel caso delle reazioni da allopurinolo.

Un aspetto particolarmente innovativo riguarda le popolazioni transgender, gender-diverse e intersex. Questi gruppi sono quasi assenti dalla ricerca reumatologica, nonostante la terapia ormonale di affermazione di genere, lo stress cronico legato alla discriminazione, le barriere di accesso alle cure e le differenze biologiche possano influenzare vie immunitarie, metaboliche e infiammatorie. La mancanza di dati impedisce di costruire raccomandazioni inclusive e generalizzabili. Per superare questo limite, registri e studi clinici dovrebbero raccogliere in modo rispettoso e standardizzato informazioni su sesso assegnato alla nascita, identità di genere, stato ormonale e uso di terapie ormonali.

Le linee guida reumatologiche attuali incorporano ancora poco le differenze di sesso e genere. In molte patologie,

queste dimensioni vengono menzionate solo in relazione alla gravidanza, alla contraccezione o alla salute riproduttiva, senza tradursi in raccomandazioni diagnostiche, prognostiche o terapeutiche specifiche. È necessario un cambio di paradigma: sesso e genere devono entrare nei percorsi clinici, negli algoritmi di rischio, negli strumenti digitali, nei sistemi di intelligenza artificiale e negli indici di attività di malattia. Gli studi futuri dovranno garantire analisi stratificate per sesso, arruolamento più equilibrato del sesso minoritario e raccolta di variabili di genere, come carichi di cura, condizioni lavorative, accesso ai servizi, attività fisica, aderenza terapeutica e percezione del dolore.

In conclusione, negli ultimi dieci anni è emerso con crescente chiarezza che sesso e genere sono determinanti fondamentali dell'eterogeneità clinica nelle malattie reumatiche. Influenzano chi si ammala, quando si ammala, le modalità di manifestazione della patologia, i tempi del riconoscimento diagnostico, la risposta ai farmaci e lo sviluppo delle complicanze. Integrare queste dimensioni non significa creare percorsi separati o stereotipati, ma migliorare la precisione diagnostica, la sicurezza terapeutica e l'equità delle cure. Una reumatologia davvero personalizzata deve saper leggere biomarcatori, immagini, sintomi e vissuti individuali attraverso una prospettiva sesso- e genere-sensibile. Solo così sarà possibile offrire cure più giuste, efficaci e vicine alla complessità reale delle persone.

Bibliografia

- *Nat. Rev. Rheumatol.* 2026; 22: 362-377
- *Nat. Rev. Rheumatol.* 2025; 21: 251-252
- *Front. Neuroendocrinol.* 2014; 35: 347-369

Elena Ortona

Direttrice Centro di Riferimento per la Medicina di Genere, ISS



Dal dimorfismo sessuale in farmacocinetica e farmacodinamica alla pratica clinica: verso una farmacologia più equa

Negli ultimi dieci anni la farmacologia ha vissuto un profondo cambiamento di paradigma, passando da un modello sperimentale storicamente costruito sul soggetto maschile ad un approccio che riconosce il sesso e il genere come determinanti fondamentali della risposta ai farmaci. Un impulso decisivo a questo cambiamento è derivato dall'implementazione della politica del *National Institutes of Health* (NIH) sul *Sex as a Biological Variable* (SABV), adottata nel 2016, insieme a iniziative analoghe promosse dall'*European Medicines Agency* (EMA) e dalla *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense.

Questi importanti riferimenti normativi hanno interrotto formalmente decenni di bias sistematico, obbligando i modelli preclinici e i protocolli degli studi clinici a considerare le differenze biologiche tra i sessi durante l'intero processo di sviluppo dei farmaci.

Le più recenti acquisizioni scientifiche hanno chiarito alcuni meccanismi molecolari, fisiologici ed epigenetici che regolano le differenze di sesso nella farmacocinetica (PK), cioè nei processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione dei farmaci, e nella farmacodinamica (PD), ossia negli effetti che i farmaci esercitano sull'organismo. Oltre alle differenze già note, che riguardano ad esempio la motilità gastrica, l'attività degli enzimi epatici del citocromo P450 e la funzionalità renale, le ricerche più recenti hanno evidenziato differenze tra uomini e donne anche nella densità dei recettori, nell'espressione dei trasportatori di farmaci, nelle vie di segnalazione immuno-metaboliche e nella composizione del microbiota intestinale. Queste caratteristiche influenzano la finestra terapeutica e la risposta ai trattamenti in numerose aree cliniche, tra cui l'oncologia, le malattie cardiovascolari, la neuropsichiatria e le patologie autoimmuni.

Nonostante, quindi, gli importanti progressi nella comprensione dei meccanismi biologici, il loro trasferimento nella pratica clinica è ancora purtroppo insufficiente. I dati provenienti dalla farmacovigilanza e dagli studi di *real world* mostrano, infatti, in modo costante che le donne presentano una frequenza maggiore di reazioni avverse ai farmaci (ADR) rispetto agli uomini. Tale disparità è riconducibile, almeno in parte, all'impiego di schemi terapeutici standardizzati, che non tengono conto delle differenze di sesso, e alla persistente sottorappresentazione delle donne negli studi clinici di fase I/II. A ciò si aggiunge la complessa interazione tra il sesso biologico e i determinanti socioculturali di genere, quali gli stili di vita, le

esposizioni ambientali e l'aderenza alle terapie, fattori che contribuiscono ulteriormente alla variabilità della risposta ai farmaci e che gli attuali disegni sperimentali non riescono ancora a cogliere pienamente (Fig.1). Negli ultimi anni, l'introduzione sistematica di politiche che impongono di considerare il sesso come variabile biologica (*Sex as a Biological Variable*), avviata dal NIH nel 2016 e successivamente adottata da numerosi enti finanziatori internazionali, ha profondamente innovato la ricerca preclinica. Prima di queste disposizioni, i modelli animali di sesso femminile venivano spesso esclusi dagli studi sperimentali per minimizzare la presunta variabilità associata al ciclo estrale. Le ricerche condotte nell'ultimo decennio hanno invece dimostrato che questa convinzione era infondata, evidenziando come il sesso biologico determini differenze riproducibili a livello molecolare, cellulare e d'organo, con importanti conseguenze sulla risposta ai farmaci.

Le evidenze disponibili mostrano, infatti, differenze significative tra maschi e femmine nei processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione dei farmaci. Per quanto riguarda il metabolismo epatico, studi condotti su roditori e primati non umani hanno documentato una diversa espressione degli enzimi del citocromo P450 (CYP). Nelle femmine è stata osservata una maggiore espressione di alcune isoforme del Cyp3a, omologhe dell'enzima umano CYP3A4, che determina una più rapida eliminazione di numerosi farmaci, tra cui benzodiazepine e macrolidi. Al contrario, nei maschi risulta generalmente più elevata l'attività basale degli enzimi CYP1A2 e CYP2E1. Anche gli studi più recenti sui trasportatori di membrana appartenenti alle famiglie *ATP-binding cassette* (ABC) e *solute carrier* (SLC) hanno evidenziato una marcata variabilità legata al sesso. Nei roditori di sesso femminile, ad esempio, l'espressione della P-glicoproteina nella barriera ematoencefalica e nei tubuli prossimali renali è inferiore rispetto ai maschi, modificando sia la penetrazione dei farmaci nel sistema nervoso centrale, sia la loro eliminazione.

Analogamente, la diversa espressione dei trasportatori degli anioni e dei cationi organici nella corteccia renale determina differenti modalità di eliminazione di numerosi xenobiotici, tra cui gli antibiotici β -lattamici e alcuni chemioterapici a base di platino.

Anche nel campo del dolore cronico sono emerse importanti differenze biologiche tra i sessi. Studi comportamentali ed elettrofisiologici hanno dimostrato che il sesso influenza i meccanismi cellulari coinvolti nella sensibilizzazione al dolore, ben oltre le sole

differenze farmacocinetiche. Nei roditori maschi, l'ipersensibilità del midollo spinale dipende principalmente dall'attivazione della microglia mediata dal recettore purinergico P2X4. Nelle femmine, invece, la microglia non sembra svolgere un ruolo rilevante nell'allodinia meccanica, che è regolata prevalentemente dall'attivazione dei linfociti T infiltranti e da meccanismi dell'immunità adattativa.

Differenze analoghe sono state osservate anche in ambito cardiovascolare e oncologico. Nei modelli animali di ischemia e scompenso cardiaco, la maggiore cardioprotezione osservata nelle femmine è mediata in larga misura dai recettori estrogenici accoppiati a proteina G (GPER1), localizzati sulla membrana cellulare, che contribuiscono a preservare la funzione mitocondriale e a ridurre la produzione di specie reattive dell'ossigeno. La minore abbondanza di GPER1 nel miocardio maschile è associata a differenti risposte farmacodinamiche agli antiaritmici e ai calcio-antagonisti.

Anche nell'immuno-oncologia emergono differenze rilevanti. Sebbene i roditori femmina mostrino una più intensa attività basale delle cellule T contro i tumori, la loro risposta agli inibitori dei checkpoint immunitari varia in funzione dei livelli sistemici di estrogeni. I maschi, invece, mostrano una maggiore efficacia delle immunoterapie combinate, grazie a una diversa composizione delle cellule immunitarie presenti nel microambiente tumorale.

Con l'adozione delle linee guida SAGER (*Sex and Gender Equity in Research*), i protocolli di ricerca, negli ultimi anni, hanno progressivamente introdotto l'obbligo di analizzare e riportare i risultati distintamente per sesso. Nonostante tali progressi, la letteratura scientifica evidenzia un quadro ancora complesso: da un lato è aumentata la conoscenza delle differenze nella sicurezza e nell'efficacia dei farmaci, dall'altro persistono importanti criticità, soprattutto nella limitata partecipazione delle donne agli studi clinici di fase iniziale e nella mancanza di disegni sperimentali e analisi statistiche adeguati.

La rappresentatività negli studi clinici randomizzati continua, infatti, a destare preoccupazione, con ricadute sulla riproducibilità dei risultati, sull'equità nell'accesso ai benefici della ricerca e sulla fiducia dei cittadini nella sperimentazione clinica.

Per valutare il grado di rappresentatività delle donne negli studi clinici sono stati proposti diversi indicatori. Tra questi, negli ultimi anni ha assunto particolare rilievo il *Participation to Prevalence Ratio* (PPR), un indice che misura quanto la presenza di uno specifico gruppo demografico, in uno studio clinico, rispecchi la sua reale prevalenza nella popolazione affetta dalla malattia,

oggetto della sperimentazione.

Nel caso delle donne, il PPR corrisponde al rapporto tra la percentuale di partecipanti di sesso femminile arruolate nello studio e la percentuale di donne presenti nella popolazione colpita dalla stessa patologia. Un valore compreso tra 0,8 e 1,2 indica una rappresentazione adeguata; valori inferiori a 0,8 segnalano una sottorappresentazione, mentre valori superiori a 1,2 indicano una sovrarappresentazione. Numerosi studi hanno applicato questo indicatore in differenti ambiti clinici. Le donne risultano ancora sottorappresentate negli studi oncologici, una condizione che può limitare la possibilità di generalizzare alla popolazione femminile i risultati ottenuti con nuovi farmaci antitumorali. Analogamente, una revisione di 281 studi clinici comprendenti oltre 500.000 partecipanti ha documentato una marcata sottorappresentazione femminile nella ricerca sull'ictus. Considerando invece il peso delle diverse malattie sulla popolazione, misurato attraverso i *Disability-Adjusted Life Years* (DALYs), le donne risultano insufficientemente rappresentate negli studi riguardanti le

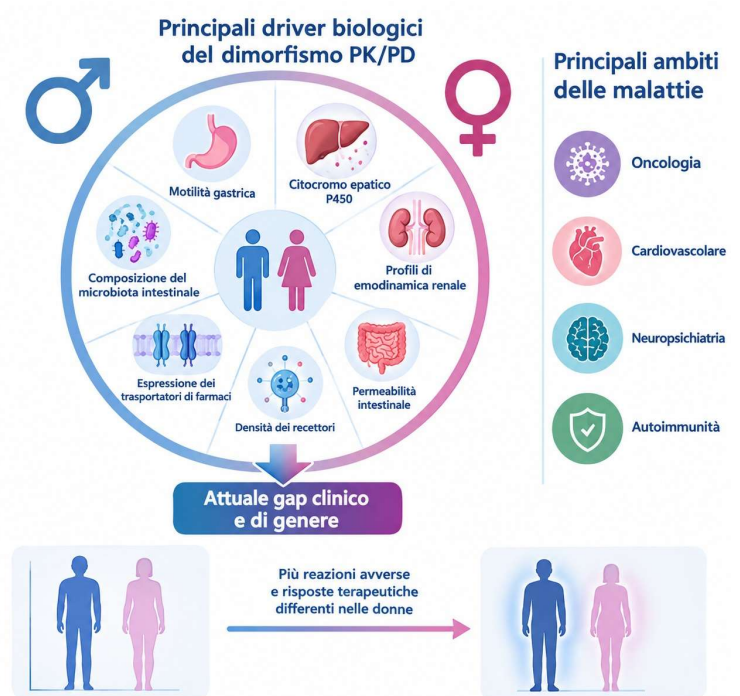


Fig. 1 Determinanti fisiologici delle differenze sessuali farmacocinetiche e farmacodinamiche nelle principali aree patologiche (figura creata con l'ausilio di Google Gemini e successivamente modificata dagli autori).

malattie cardiovascolari, endocrine, respiratorie, infettive e dell'apparato digerente. Inoltre, il limitato coinvolgimento delle donne anziane che più frequentemente assumono farmaci in associazione, priva la ricerca di informazioni fondamentali sul rapporto beneficio-rischio dei trattamenti. Un'altra problematica è rappresentata dall'impiego di schemi terapeutici standardizzati, che non prevedono un adattamento della dose in funzione del sesso, determinando conseguenze clinicamente rilevanti. Per numerosi medicinali, infatti, la somministrazione della stessa dose a uomini e donne produce, nelle donne, concentrazioni ematiche più elevate e tempi di eliminazione più lunghi.

È ormai accertato che le pazienti presentano un'incidenza di ADR da 1,5 a 2 volte superiore rispetto agli uomini e una probabilità significativamente maggiore di ricovero correlato a reazioni avverse.

La maggior parte di tali ADR emerge solo attraverso la farmacovigilanza post-marketing, spesso, anni dopo l'immissione in commercio del farmaco.

Tra gli esempi più noti vi è zolpidem, un ipnotico impiegato nel trattamento dell'insonnia. Il monitoraggio farmacocinetico ha evidenziato concentrazioni plasmatiche significativamente più elevate nelle donne, circostanza che ha portato all'approvazione di dosaggi iniziali inferiori per ridurre il rischio di compromissione delle capacità psicomotorie il mattino successivo all'assunzione.

Un altro caso emblematico riguarda gli antiaritmici di classe III. Nelle donne questi farmaci determinano con maggiore frequenza un prolungamento dell'intervallo QT corretto (QTc) e un rischio più elevato di sviluppare la Torsione di Punta, una grave aritmia ventricolare potenzialmente fatale.

Anche l'anticoagulante lepirudina presenta importanti differenze legate al sesso. Poiché la sua eliminazione renale è circa il 25% più lenta nelle donne, il farmaco può rimanere in circolo fino a 48 ore, rispetto alle circa 2 ore osservate negli uomini, aumentando significativamente il rischio di emorragie gravi.

Differenze analoghe sono state documentate per l'eparina. Le donne, in particolare quelle di età superiore ai 60 anni, presentano un rischio emorragico maggiore. Inoltre, anche dopo aver corretto i dati per età, indice di massa corporea e tipo di terapia antitrombotica, il rischio di sanguinamento, dopo intervento coronarico percutaneo, rimane significativamente più elevato nelle donne. Poiché tali emorragie sono associate a un aumento della mortalità a un anno, queste differenze potrebbero contribuire, almeno in parte, a spiegare perché negli ultimi quarant'anni la mortalità cardiovascolare sia diminuita negli uomini molto più che nelle donne.

Anche il propranololo, un beta-bloccante non selettivo, mostra rilevanti differenze farmacocinetiche. Negli uomini

la clearance orale è circa il 63% più elevata, mentre nelle donne sia l'esposizione complessiva al farmaco (AUC) sia la concentrazione massima (C_{max}) risultano sensibilmente superiori. Di conseguenza, effetti indesiderati quali vertigini, dolori muscolari, cefalea e secchezza delle fauci sono riportati con maggiore frequenza nelle donne.

Per ondansetron, antiemetico ampiamente utilizzato nella prevenzione della nausea e del vomito, è stato dimostrato che le donne eliminano il farmaco più lentamente, con conseguente maggiore biodisponibilità. Sebbene questa differenza sia riportata nella scheda tecnica approvata dalla FDA, non sono ancora previste raccomandazioni posologiche differenziate in base al sesso.

Tra gli antibiotici, eritromicina viene eliminata più rapidamente nelle donne, che tuttavia presentano una maggiore suscettibilità allo sviluppo della Torsione di Punta durante il trattamento.

Anche per ibuprofene sono state descritte importanti differenze. Nelle donne, il tempo di eliminazione del farmaco è maggiore, con possibili ripercussioni sull'efficacia analgesica e sul rischio di effetti indesiderati. In uno studio sperimentale, una dose di 800 mg è risultata efficace nel controllare il dolore nei giovani uomini, mentre non ha prodotto un analogo beneficio nelle giovani donne, suggerendo la necessità di approfondire l'eventuale opportunità di strategie terapeutiche differenziate.



Fig. 2 Un modello prospettico per l'integrazione di determinanti multidimensionali e farmacovigilanza *real-world* a supporto della medicina di precisione nella pratica clinica (figura creata con l'ausilio di Google Gemini e successivamente modificata dagli autori).

Differenze legate al sesso emergono anche durante e dopo l'anestesia generale. Le donne recuperano più rapidamente lo stato di coscienza, ma presentano più frequentemente dolore post-operatorio, nausea e vomito, oltre a un rischio maggiore di depressione respiratoria. Nel campo della neuropsichiatria è stato osservato che l'iperprolattinemia, associata ai farmaci antipsicotici, compare più frequentemente e a dosi inferiori nelle donne, nonostante gli uomini ricevano mediamente dosaggi più elevati.

Anche gli antidepressivi vengono prescritti molto più frequentemente alle donne, con un rapporto di almeno 2:1 rispetto agli uomini nelle popolazioni caucasiche e ispaniche. Alcuni studi hanno, inoltre, evidenziato differenze nella risposta terapeutica: le donne depresse rispondono più lentamente all'imipramina, mentre dopo trattamento con fluoxetina l'aumento dei livelli sierici di cortisolo risulta più marcato nelle donne rispetto agli uomini, suggerendo una diversa modulazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene che potrebbe influenzare l'efficacia della terapia.

Negli ultimi anni è emerso, infine, un aspetto finora poco considerato: anche gli eccipienti, tradizionalmente ritenuti farmacologicamente inattivi, possono contribuire alle differenze di risposta tra uomini e donne. È stato dimostrato, ad esempio, che il polietilenglicole (PEG 400), utilizzato per migliorare la solubilità di molti principi attivi, modifica in modo diverso il transito intestinale e la permeabilità della mucosa nei due sessi. Nel caso della ranitidina, la presenza di PEG 400 aumenta la biodisponibilità negli uomini, mentre la riduce nelle donne; tale effetto non sembra dipendere dalla fase del ciclo mestruale. In assenza dell'eccipiente, invece, non sono state osservate differenze significative tra uomini e donne. Questi risultati indicano chiaramente che la scelta degli eccipienti non può più essere considerata neutrale rispetto al sesso biologico.

Le evidenze accumulate nell'ultimo decennio, sia in ambito preclinico sia clinico, hanno definitivamente dimostrato che il sesso biologico rappresenta un determinante fondamentale della risposta ai farmaci. Nonostante questi importanti progressi, permangono significative difficoltà nel tradurre tali conoscenze nella pratica clinica e nelle indicazioni regolatorie ufficiali. In assenza di studi farmacologici progettati fin dall'origine per valutare le differenze tra uomini e donne, l'interpretazione dei risultati ottenuti nelle diverse popolazioni rimane inevitabilmente incompleta e i benefici della ricerca non possono essere garantiti in modo equo a tutti/tutte i/e pazienti. Questa situazione continua a esporre soprattutto le donne a un rischio maggiore di reazioni avverse ai farmaci e di trattamenti non pienamente ottimizzati.

Per realizzare una reale equità nell'assistenza sanitaria è,

quindi, necessario superare l'attuale approccio, basato prevalentemente sulla semplice analisi dei dati suddivisi per sesso, e promuovere una ricerca che consideri il sesso, così come anche il genere, fin dalla progettazione degli studi clinici. Solo attraverso sperimentazioni prospettiche, adeguatamente dimensionate e orientate a identificare le differenze biologiche e socioculturali, sarà possibile sviluppare strategie terapeutiche realmente personalizzate e consolidare una medicina di precisione capace di rispondere alle esigenze di ogni persona (Fig. 2). In questa prospettiva, anche i dati provenienti dalla farmacovigilanza e dalla pratica clinica quotidiana dovranno essere integrati in modo sistematico con le informazioni farmacocinetiche, farmacodinamiche, farmacogenomiche e immunometaboliche, così da costruire modelli sempre più accurati per la personalizzazione delle terapie.

Infine, le evidenze scientifiche sulle differenze di sesso dovrebbero trovare un riscontro esplicito nelle schede tecniche dei medicinali. Raggiungere una reale equità tra donne e uomini durante tutto il percorso di sviluppo, sperimentazione, valutazione e autorizzazione dei farmaci dovrebbe rappresentare uno degli obiettivi prioritari della farmacologia moderna.

Bibliografia

- *The Lancet* 2020; 396: 565-582
- *Nature Neuroscience* 2021; 24: 457-464
- *Biology of Sex Differences* 2020; 11:32

Luigia Trabace

**Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Foggia
Centro Italiano di Ricerca per la Salute e la Medicina di Genere**



In collaborazione con Maria Bove Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Foggia; Maria Grazia Morgese Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Foggia, Centro Italiano di Ricerca per la Salute e la Medicina di Genere; Stefania Schiavone Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Foggia.

Dieci anni di Medicina di Genere: cosa abbiamo imparato dalle infezioni

Tra i numerosi ambiti nei quali la Medicina di Genere ha prodotto importanti avanzamenti, quello delle malattie infettive occupa una posizione di particolare rilievo. Le evidenze accumulate negli ultimi decenni hanno infatti dimostrato che il sesso biologico e i fattori correlati al genere influenzano profondamente il rischio di esposizione agli agenti patogeni, la suscettibilità all'infezione, la risposta immunitaria, la manifestazione clinica della malattia, l'efficacia dei trattamenti e gli esiti a lungo termine.

Per molti anni le malattie infettive sono state considerate fenomeni biologicamente neutri rispetto al sesso. L'esperienza maturata con infezioni virali, batteriche e parassitarie, insieme alle lezioni apprese durante la pandemia da COVID-19, hanno invece confermato che uomini e donne non si ammalano sempre nello stesso modo e che le differenze osservate non possono essere spiegate esclusivamente da fattori biologici. La prospettiva della Medicina di Genere ha consentito di integrare l'analisi dei determinanti biologici con quella dei fattori sociali, culturali, economici e comportamentali che caratterizzano il genere, offrendo una lettura più completa dei fenomeni infettivi.

Dal punto di vista biologico, le differenze tra donne e uomini nella risposta alle infezioni sono strettamente legate all'interazione tra patrimonio genetico, assetto ormonale e sistema immunitario. Numerosi geni coinvolti nella regolazione delle risposte immunitarie sono localizzati sul cromosoma X, presente in doppia copia nelle donne. Questa caratteristica contribuisce a una maggiore reattività immunitaria femminile, che si traduce spesso in una più efficace eliminazione degli agenti infettivi. Gli estrogeni, inoltre, esercitano effetti modulanti sulle cellule immunitarie, favorendo in molti contesti una risposta più robusta rispetto a quella osservata negli uomini. Al contrario, il testosterone tende ad avere un effetto immunosoppressivo, contribuendo a una minore intensità della risposta immunitaria negli uomini. Non trascurabili anche i fattori epigenetici (come i microRNA, la cui espressione è sesso-specifica o modulata da ormoni sessuali e pathways di metilazione del DNA) che hanno un ruolo nel regolare l'espressione di geni coinvolti nelle risposte immunitarie.

Le differenze fra i sessi nella risposta alle infezioni possono comportare vantaggi e svantaggi. Da un lato, le donne mostrano frequentemente una maggiore

capacità di controllo delle infezioni e una migliore risposta alle vaccinazioni; dall'altro la maggiore attivazione immunitaria è associata a un rischio più elevato di sviluppare malattie autoimmuni e reazioni avverse ad alcuni vaccini o farmaci. Negli uomini, una risposta immunitaria meno vigorosa può favorire una maggiore gravità di alcune infezioni, ma si accompagna generalmente a una minore frequenza di patologie autoimmuni.

Le differenze biologiche emergono chiaramente in diverse malattie infettive di rilevanza globale. Nell'infezione da HIV, ad esempio, le donne presentano spesso livelli di attivazione immunitaria più elevati rispetto agli uomini, anche a parità di carica virale. Tale caratteristica può influenzare l'evoluzione della malattia e la risposta alle terapie antiretrovirali. Analogamente, nelle epatiti virali croniche, il sesso influisce sia sulla progressione della malattia sia sul rischio di complicanze a lungo termine. Gli uomini portatori cronici del virus dell'epatite B hanno titoli virali, nel siero, più alti delle portatrici croniche e più frequentemente delle donne sviluppano epatocarcinoma, ultimo stadio nella storia clinica dell'infezione da epatite B. Anche nella tubercolosi sono state osservate differenze significative, con una maggiore incidenza della malattia attiva negli uomini, attribuibile sia a fattori biologici sia a differenti esposizioni ambientali e comportamentali. L'emergenza pandemica da SARS-CoV-2 ha rappresentato uno dei più importanti esempi contemporanei dell'impatto delle differenze di sesso e genere nelle malattie infettive. Fin dalle prime fasi della pandemia è emerso che, pur registrando tassi di infezione simili tra uomini e donne, i primi presentavano un rischio significativamente maggiore di sviluppare forme severe di COVID-19 e di ricovero in terapia intensiva, andando incontro a esiti fatali. Diversi studi hanno evidenziato il contributo di fattori biologici, tra cui differenze nella risposta infiammatoria, nell'espressione di recettori coinvolti nell'ingresso del virus nelle cellule e nella regolazione della risposta immunitaria innata e adattativa.

Le malattie infettive offrono, inoltre, alcuni degli esempi più solidi di come il sesso biologico modifichi non solo la suscettibilità, ma anche il significato prognostico dei biomarcatori. Il COVID-19 è l'ambito in cui questa letteratura si è sviluppata più rapidamente, spinta dall'osservazione che gli uomini mostrano un rischio più

Malattia infettiva	Differenza nell'uomo	Differenza nella donna
HIV	Minore attivazione immunitaria a parità di carica virale	Attivazione immunitaria più elevata, che può influenzare progressione e risposta alle terapie
Epatite B cronica	Titoli virali sierici più alti, maggior rischio di epatocarcinoma	Titoli virali più bassi, minor rischio di evoluzione in epatocarcinoma
Tubercolosi	Maggiore incidenza di malattia attiva	Minore incidenza, anche per differenze comportamentali/ambientali
COVID-19	Maggior rischio di forma grave, ricovero in terapia intensiva e decesso; testosterone e conta linfocitaria predittivi di ARDS	Angiotensina 1-7 e conta neutrofila predittive di ARDS; maggiore esposizione lavorativa (sanità, cura familiare)
Dengue	Maggiore prevalenza (più esposizione); prevalente danno epatico	Minore prevalenza; prevalenti patologie ematologiche
West Nile	Alto rischio di sviluppare sintomi neurologici gravi e maggiore mortalità	Sintomi acuti più pronunciati
Vaccinazioni (epatite B, influenza, morbillo, COVID-19)	Titoli anticorpali generalmente più bassi	Titoli anticorpali più alti; maggiore frequenza di eventi avversi locali e sistemici

Differenze di sesso nelle principali malattie infettive

elevato di sviluppare malattia grave e vanno più spesso incontro a complicanze come la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), il ricovero in terapia intensiva e il decesso. Uno studio su pazienti ospedalizzati, condotto nel Centro di Riferimento per la Medicina di Genere dell'ISS in collaborazione con il Centro Nazionale Malattie Infettive (INMI-Spallanzani) ha analizzato ormoni sessuali (testosterone, 17 β -estradiolo) e molecole ormone-dipendenti (ACE2, Angiotensina 1-7) insieme ai marcatori classici di gravità, trovando che alcuni biomarcatori risultavano predittivi in entrambi i sessi, mentre altri lo erano solo in uno: i livelli di Angiotensina 1-7 e la conta neutrofila predicevano l'esito di ARDS solo nelle donne, mentre i livelli di testosterone e la conta linfocitaria lo facevano solo negli uomini. Nello stesso studio, il testosterone plasmatico risultava significativamente più alto negli uomini con ARDS lieve/assente rispetto a quelli con forma moderata/severa e più alto nei pazienti con malattia stabilizzata rispetto a quelli in peggioramento, un dato coerente con l'effetto antinfiammatorio attribuito a

questo ormone. Parallelamente, l'analisi di genere ha mostrato come le donne siano state particolarmente esposte alle conseguenze indirette della pandemia. La maggiore presenza femminile nelle professioni sanitarie e assistenziali ha determinato un aumentato rischio di esposizione al virus, mentre il carico di lavoro di cura all'interno delle famiglie è cresciuto in modo significativo durante i periodi di lockdown. Questi aspetti hanno evidenziato come la vulnerabilità alle malattie infettive non dipenda soltanto da caratteristiche biologiche, ma anche da ruoli sociali e condizioni di vita che possono modificare il rischio di contagio e l'accesso alle cure. Anche nei riguardi delle infezioni trasmesse da vettori, come la Dengue e la West Nile, uomini e donne hanno diverso rischio di esposizione in alcuni Paesi e le infezioni hanno evoluzioni diverse fra i sessi. Gli uomini adulti hanno una maggiore prevalenza di infezione Dengue, dovuta alla maggiore esposizione rispetto alle donne; inoltre, negli uomini infettati, la malattia si associa a prevalente danno epatico, mentre le donne vanno



Immagine creata con l'ausilio dell'IA

incontro a patologie ematologiche. L'infezione da West Nile si manifesta con sintomi acuti più pronunciati nel sesso femminile, ma gli uomini hanno un rischio maggiore di sviluppare sintomi neurologici gravi (meningite ed encefalite) per una risposta citochinica pro-infiammatoria nella microglia. L'approccio sesso-genere ha assunto particolare rilevanza anche nell'ambito delle vaccinazioni. È noto che le donne sviluppano generalmente risposte immunitarie più intense dopo la somministrazione di vaccini contro influenza, epatite B, morbillo e altre malattie infettive. Diversi studi del nostro gruppo di lavoro hanno valutato la risposta sierologica alle vaccinazioni negli operatori sanitari e hanno dimostrato che le risposte sierologiche al vaccino anti-epatite B erano più elevate, in termini di titoli anticorpali, nelle donne immunizzate sia con l'antigene HBV che in quelle immunizzate con mRNA della proteina spike di SARS-CoV2. Anche per quanto riguarda la risposta alla vaccinazione per l'influenza stagionale si è evidenziato che i titoli di anticorpi neutralizzanti verso alcuni sottotipi (H1N1) erano significativamente maggiori nelle donne vaccinate che negli uomini. Questa maggiore immunogenicità può tradursi in una protezione più efficace nel sesso femminile, ma è associata anche a una più alta frequenza di eventi avversi locali e sistemici. Tali osservazioni hanno stimolato il dibattito sulla possibilità di sviluppare in futuro strategie vaccinali maggiormente personalizzate,

considerando il sesso come una variabile biologica rilevante nella definizione di dosaggi e protocolli di immunizzazione.

Le differenze di genere influenzano inoltre l'adesione alle campagne vaccinali. In molti contesti sociali, la percezione del rischio, il livello di alfabetizzazione sanitaria, l'accesso ai servizi e la fiducia nei confronti delle istituzioni sanitarie possono variare tra uomini e donne, contribuendo a differenti tassi di copertura vaccinale. Comprendere questi aspetti è fondamentale per progettare interventi di prevenzione più efficaci ed equi.

A dieci anni dalla nascita del Centro di Riferimento per la Medicina di Genere dell'ISS, il percorso compiuto dimostra come la ricerca sulle differenze di sesso e genere non rappresenti un settore specialistico, ma un elemento fondamentale per migliorare la qualità della ricerca biomedica e della pratica clinica. Le malattie infettive costituiscono un banco di prova particolarmente significativo: comprendere perché uomini e donne si ammalino in modo diverso, rispondano diversamente ai vaccini e ai trattamenti o presentino differenti esiti clinici, significa mettere a disposizione dei professionisti sanitari strumenti più efficaci per la prevenzione, la diagnosi e la cura.

Bibliografia

- *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17: 327
- *Biol Sex Differ*. 2021; 12: 63
- *Hum Vaccin Immunother*. 2023; 19: 2273697
- *Front Immunol*. 2026; 17: 1734384
- *Int J Mol Sci*. 2025; 26: 7636

Anna Ruggieri

Direttrice Reparto di Fisiopatologia Genere specifica Centro di Riferimento per la Medicina di Genere, Istituto Superiore di Sanità, Roma



La Medicina di Genere come nuova frontiera della pediatria

Negli ultimi dieci anni la Medicina di Genere ha assunto un ruolo sempre più centrale nella ricerca biomedica e nella pratica clinica. Se inizialmente l'attenzione era rivolta soprattutto alla popolazione adulta, oggi è ormai evidente che le differenze biologiche e socioculturali tra maschi e femmine influenzano la salute fin dalle prime fasi della vita. In pediatria, il concetto di Medicina di Genere si è progressivamente evoluto verso una visione più ampia, che considera sia il sesso biologico sia i fattori legati al genere, all'ambiente e al contesto sociale.

La ricerca dell'ultimo decennio ha evidenziato differenze significative nell'incidenza delle malattie, nella risposta immunitaria, nello sviluppo neurologico, nella salute mentale, nella nutrizione e nell'efficacia degli interventi preventivi. Queste acquisizioni hanno contribuito a promuovere un approccio più personalizzato alla cura del bambino e dell'adolescente, aprendo la strada alla cosiddetta "medicina di precisione" in età pediatrica.

Uno dei principali risultati scientifici dell'ultimo decennio è stato il riconoscimento che le differenze tra maschi e femmine non emergono soltanto durante la pubertà, ma sono presenti già nel periodo neonatale e durante l'infanzia. Studi epidemiologici e biologici hanno dimostrato che fattori genetici, cromosomici e ormonali influenzano precocemente la suscettibilità alle malattie e la risposta agli stimoli ambientali.

Questo cambiamento di prospettiva ha portato alla progressiva inclusione dell'analisi per sesso negli studi pediatrici, superando una tradizione scientifica che tendeva a considerare la popolazione infantile come sostanzialmente omogenea sotto questo profilo. Sebbene persistano ancora importanti lacune, la consapevolezza della necessità di raccogliere dati differenziati per sesso rappresenta uno dei più importanti avanzamenti metodologici degli ultimi anni. Tra le acquisizioni più rilevanti vi è la dimostrazione che il sistema immunitario presenta caratteristiche differenti nei due sessi fin dall'età pediatrica. Le femmine mostrano generalmente una risposta immunitaria più robusta rispetto ai maschi, con una maggiore produzione di anticorpi e una più efficace risposta alle vaccinazioni. Questo fenomeno contribuisce a una migliore protezione contro numerose infezioni ma, allo stesso tempo, aumenta il rischio di sviluppare malattie autoimmuni.

Numerosi studi hanno evidenziato come patologie autoimmuni quali il lupus eritematoso sistemico giovanile, la tiroidite autoimmune e alcune malattie

reumatologiche siano più frequenti nelle bambine e nelle adolescenti. Nel lupus eritematoso sistemico giovanile si osserva un rapporto femmine/maschi compreso tra 3:1 e 5:1, che aumenta ulteriormente dopo la pubertà fino a valori prossimi a quelli osservati nell'età adulta.

Tra le malattie tiroidee autoimmuni, la tiroidite di Hashimoto interessa circa l'85% delle pazienti, con un rapporto femmine/maschi di circa 5-6:1, differenza che tende ad accentuarsi con la pubertà. Al contrario, alcune infezioni respiratorie e complicanze neonatali risultano più frequenti nei maschi, suggerendo una diversa vulnerabilità biologica nei primi anni di vita.

Anche la ricerca vaccinale ha iniziato a considerare le differenze di sesso nella risposta immunitaria, con l'obiettivo di sviluppare strategie preventive più efficaci e personalizzate.

Uno dei campi che ha prodotto il maggior numero di evidenze riguarda i disturbi neurologici e del neurosviluppo. Numerose ricerche hanno confermato che patologie come il disturbo dello spettro autistico e il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) presentano una differente distribuzione nei sessi. Il disturbo dello spettro autistico è diagnosticato circa tre-quattro volte più frequentemente nei maschi rispetto alle femmine. Tuttavia, le evidenze più recenti suggeriscono che il rapporto reale sia vicino a 3:1 e che una parte della minore prevalenza femminile sia attribuibile a sotto diagnosi e differenti modalità di presentazione clinica. Nello specifico molte bambine sviluppano strategie di compensazione sociale che mascherano le difficoltà relazionali. Questo ha portato alla revisione dei criteri diagnostici e a una maggiore attenzione verso le presentazioni cliniche femminili. L'ADHD è circa due volte più frequente nei maschi nella popolazione generale (quindi una stima della reale distribuzione), mentre tra coloro che arrivano effettivamente alla diagnosi, il rapporto può raggiungere 3-4:1 (M vs F). Tale differenza riflette almeno in parte una sottodiagnosi nelle femmine, nelle quali prevalgono forme a predominanza disattentiva e sintomi meno esternalizzanti. Le ricerche neuroscientifiche hanno evidenziato percorsi di maturazione cerebrale differenti tra maschi e femmine, con possibili implicazioni sullo sviluppo delle competenze linguistiche, motorie e socio-emotive.

La salute mentale rappresenta uno dei settori in cui la Medicina di Genere ha prodotto i risultati più significativi.

Numerosi studi hanno mostrato che l'incidenza dei disturbi psichiatrici varia notevolmente in funzione del sesso e dell'età.

Durante l'infanzia, i disturbi del comportamento, l'ADHD e i disturbi oppositivo-provocatori sono più frequentemente diagnosticati nei maschi. Con l'ingresso nella pubertà, invece, le femmine mostrano un aumento significativo del rischio di depressione, ansia, disturbi alimentari e comportamenti autolesivi.

Le ricerche più recenti hanno inoltre evidenziato come fattori biologici, ormonali e psicosociali interagiscano nel determinare queste differenze. L'adolescenza femminile sembra infatti rappresentare una finestra di particolare vulnerabilità per l'insorgenza di disturbi emotivi. Parallelamente, è cresciuta l'attenzione verso modelli di assistenza psicologica e psichiatrica sensibili alle differenze di genere. Una revisione sistematica pubblicata negli ultimi anni ha sottolineato la necessità di sviluppare percorsi terapeutici che tengano conto delle differenti modalità con cui ragazzi e ragazze esprimono il disagio psicologico.

Uno dei temi emergenti dell'ultimo decennio riguarda la nutrizione pediatrica. Le più recenti evidenze hanno dimostrato che esistono differenze significative nei fabbisogni nutrizionali, nei comportamenti alimentari e nel rischio di sviluppare patologie metaboliche tra maschi e femmine.

Particolare attenzione è stata rivolta all'obesità infantile, alla steatosi epatica associata a disfunzione metabolica, ai disturbi del comportamento alimentare e alle malattie infiammatorie croniche intestinali. Le differenze ormonali e metaboliche influenzano infatti sia la distribuzione del tessuto adiposo sia la risposta agli interventi nutrizionali. Accanto all'obesità, i disturbi della nutrizione e dell'alimentazione (DNA) rappresentano un ambito di crescente rilevanza epidemiologica in età pediatrica e adolescenziale. Le forme restrittive, in particolare l'anoressia nervosa e i quadri affini, costituiscono storicamente i disturbi più studiati in questa fascia d'età, anche per la loro maggiore gravità clinica e per l'elevato impatto sullo sviluppo fisico e psicologico. Studi di popolazione indicano che la prevalenza lifetime dei DNA in adolescenza varia tra il 2 e il 4%, con un rapporto femmine/maschi meno sbilanciato rispetto all'età adulta. Nei maschi adolescenti, la quota stimata raggiunge il 25-30% dei casi complessivi, con una tendenza all'aumento negli ultimi due decenni.

Oltre alle forme restrittive più note, i DNA non restrittivi, quali la bulimia nervosa e il *Binge Eating Disorder*, contribuiscono in modo significativo a questa prevalenza, sebbene risultino meno frequentemente intercettati in ambito pediatrico. Comportamenti di abbuffata e perdita

di controllo sull'alimentazione sono riportati fino nel 10-15% degli adolescenti, con una distribuzione di genere più equilibrata rispetto all'anoressia nervosa.

La letteratura più recente suggerisce che programmi nutrizionali personalizzati in base al sesso possano migliorare gli esiti clinici e contribuire alla prevenzione delle malattie croniche dell'età adulta. Questo rappresenta uno degli ambiti più promettenti per la futura applicazione della medicina di precisione in pediatria.

Un altro importante risultato scientifico riguarda la promozione dell'attività fisica nei bambini e negli adolescenti. Le revisioni sistematiche pubblicate negli ultimi anni hanno mostrato che molte strategie preventive non considerano adeguatamente le differenze di genere e che tale limite può ridurre l'efficacia. Le ragazze tendono infatti ad abbandonare l'attività sportiva più precocemente rispetto ai ragazzi e mostrano livelli inferiori di attività fisica durante l'adolescenza. Le motivazioni includono fattori culturali, sociali e psicologici oltre a differenze nella percezione del proprio corpo. La ricerca ha evidenziato che gli interventi progettati tenendo conto delle specifiche esigenze di ragazzi e ragazze risultano generalmente più efficaci nel

Le differenze si vedono già nei primi anni di vita

Le differenze tra maschi e femmine non emergono solo in pubertà, ma sono presenti già nel periodo neonatale e durante l'infanzia.



Sistema immunitario

Risposta immunitaria più robusta nelle femmine, maggiore protezione vaccinale ma anche più rischio autoimmunità.



Malattie autoimmuni

Più frequenti nelle femmine (es. lupus, tiroidite autoimmune, malattie reumatiche).



Malattie infettive

Alcune infezioni e complicanze neonatali più frequenti nei maschi.



Neurosviluppo

Autismo 3-4 volte più frequente nei maschi; ADHD circa 2 volte più frequente, con forme meno evidenti nelle femmine.



Crescita e ormoni

Ormoni e fattori genetici influenzano precocemente lo sviluppo e la suscettibilità alle malattie.



Ambiente e genere

Contesto sociale, culturale e comportamentale influenzano la salute e il percorso di cura.



Un approccio che integra sesso e genere permette una cura più personalizzata, efficace ed equa fin dall'infanzia.

Immagine creata con l'ausilio dell'IA

promuovere uno stile di vita attivo. Questo approccio rappresenta oggi una delle principali raccomandazioni per le politiche di salute pubblica rivolte alla popolazione pediatrica.

L'endocrinologia è tradizionalmente uno degli ambiti più sensibili alle differenze di sesso. Le differenze iniziano fin dalle prime fasi della vita, come dimostrato dalla mini-pubertà, una fase postnatale in cui l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi si riattiva in modo sessualmente dimorfico. Il sistema endocrino regola lo sviluppo e la maturazione dell'individuo e differenze legate al genere si ritrovano sia nella fisiologia che nelle patologie endocrinologiche. Maschi e femmine presentano pattern di crescita differenti così come alcune condizioni mostrano differenze di incidenza e di risposta alla terapia. Inoltre, la diagnosi di alcune malattie è influenzata da stereotipi o aspettative sociali, profondamente differenti tra maschi e femmine. Il genere influenza significativamente il sistema immunitario e questo potrebbe contribuire ad una diversa incidenza di patologie autoimmuni endocrine. L'integrazione della medicina di genere in endocrinologia pediatrica è fondamentale per superare modelli diagnostici uniformi e muoversi verso una medicina personalizzata che migliori l'appropriatezza delle cure e gli esiti a lungo termine.

Nonostante i progressi raggiunti, uno dei settori in cui persistono maggiori lacune è la farmacologia pediatrica. Molti farmaci utilizzati nei bambini continuano a essere studiati senza una sufficiente analisi delle differenze di sesso.

La letteratura evidenzia come i dati relativi alle differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche tra bambini e bambine siano ancora limitati. Questa carenza rappresenta una delle principali sfide future della medicina di genere in età pediatrica. Comprendere come il sesso influenzi l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione dei farmaci potrebbe consentire terapie più efficaci e sicure.

Le conoscenze acquisite nell'ultimo decennio stanno modificando profondamente la pratica pediatrica. Oggi è sempre più evidente che l'approccio "uguale per tutti" non è sufficiente per garantire cure realmente personalizzate.

Le differenze di sesso e di genere influenzano la comparsa delle malattie, i sintomi, il percorso diagnostico, la risposta terapeutica e gli esiti a lungo termine. Per questo motivo le società scientifiche internazionali promuovono sempre più frequentemente l'integrazione della prospettiva di genere nella formazione dei pediatri, nella progettazione degli studi clinici e nell'organizzazione dei servizi sanitari. L'obiettivo non è creare una medicina diversa per maschi e femmine, ma garantire a ciascun bambino e adolescente il percorso diagnostico e terapeutico più appropriato in relazione alle proprie caratteristiche biologiche e psicosociali.

L'ultimo decennio ha segnato un importante progresso nella comprensione delle differenze di genere in pediatria.

Nel complesso, la Medicina di Genere rappresenta oggi uno dei pilastri della pediatria moderna e della medicina di precisione. La sua ulteriore implementazione potrà contribuire a migliorare la qualità delle cure, ridurre le disuguaglianze e garantire una maggiore appropriatezza diagnostica e terapeutica per tutti i bambini e gli adolescenti.

Bibliografia

- *Lancet*. 2020; 396: 565-82
- *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020; 33: 279-88
- *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 229
- *Children (Basel)*. 2025; 12: 652

Isabella Tarissi De Jacobis

**Responsabile Servizio di
Medicina di Genere
dell'Età Evolutiva
UOC Pediatria Generale
Dipartimento Emergenza,
Accettazione e Pediatria
Generale
Ospedale Pediatrico
Bambino Gesù IRCCS**



«... non siamo tutti identici, ma abbiamo tutti lo stesso diritto ad essere curati nel modo migliore...»

(dal messaggio del Presidente della Repubblica per la Prima Giornata Nazionale della Salute della Donna)

Eventi e corsi in Italia

- **Ciclo di incontri sulla Medicina di Genere**
Udine, 10 ottobre, 17 ottobre e 7 novembre 2026
Per tutte le informazioni: <https://www.comune.udine.it/Novita/Notizie/Ciclo-di-incontri-sulla-medicina-di-genere-2-edizione>
- **La medicina delle differenze e dell'umanizzazione - Fil Rouge dell'imperfezione**
Pordenone, 22 - 23 ottobre 2026
Per tutte le informazioni: <https://crpo.regione.fvg.it/cms/attivita/iniziativa/article/La-medicina-delle-differenze-e-dellumanizzazione-Fil-Rouge-dellimperfezione>
- **Cure palliative e medicina di genere: prendersi cura della persona nella sua unicità**
Trento, 23 novembre 2026
Per tutte le informazioni: <https://eventi.unitn.it/it/cure-palliative-e-medicina-di-genere-prendersi-cura-della-persona-nella-sua-unicita>
- **43° Congresso Nazionale SIMG**
Firenze, 27 novembre, sessione: 18.15-19.00 Genere come determinante di salute: verso una prevenzione equa e personalizzata
Per tutte le informazioni: <https://congresso2026.simgvirtualcongress.it/3d-flip-book/programma-scientifico-2026/>
- **Congresso regionale AIDM Puglia 2026**
L'Endocrino - Diabetologia si delinea con la Medicina di Genere
Martina Franca, 4 dicembre 2026
Per tutte le informazioni: <https://www.omceota.it/comunicazioni/comunicati/news/530-congresso-regionale-aidm-puglia-2026-%E2%80%99endocrino-diabetologia-si-delinea-con-la-medicina-di-genere-martina-franca-04-dicembre-2026.html>

Eventi internazionali

- **Fondazione Onda ETS - Il Bollino Rosa: un'esperienza italiana - Cultura organizzativa e programmazione sanitaria in ottica di genere**
Bruxelles, 2 dicembre 2026
Per tutte le informazioni: <https://www.eventbrite.it/e/biglietti-incontro-sulla-medicina-di-genere-meeting-on-gender-medicine-1993825496733?aff=oddtcreator>

Corsi FAD

- **La Medicina di Genere: oltre la Pillola Rosa e la Pillola Blu**
Scadenza: 31/12/2026
Per tutte le informazioni: <https://www.by-business.com/corsi/medicina-di-genere-corso-fad-ecm/?c=PROMONATALE>
- **Presa in carico dei pazienti con malattie respiratorie croniche in ottica di genere**
Scadenza: 31/12/2026
Per tutte le informazioni: <https://fad-ideagroupinternational.eu/courses?page=1>
- **La Medicina di Genere**
Scadenza: 19/02/2027
Per tutte le informazioni: https://sanita.academy/php/fad-singola.php?id_fad=23

Medicina di Genere NewsLetter

Ideato dal Prof. Walter Malorni

Responsabile scientifico: Beatrice Scazzocchio

Responsabile redazione: Federica Delunardo

REDAZIONE

Beatrice Scazzocchio, Federica Delunardo e Maria Bellenghi

COMITATO EDITORIALE

Beatrice Scazzocchio, Federica Delunardo e Maria Bellenghi (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 ETS)

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

CONTATTACI

Centro di Riferimento per la Medicina di Genere

Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena 299
00161 Roma
Tel. +39 0649902763
E-mail: mdg.iss@iss.it

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

La riproduzione degli articoli è autorizzata, tranne che per fini commerciali, citando la fonte. I pareri o le posizioni espressi in questa Newsletter non rispecchiano necessariamente in termini legali la posizione ufficiale del Centro di Riferimento per la Medicina di Genere (ISS), del Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere ETS e del Gruppo Italiano Salute e Genere GISEG ETS. 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.