

GIORNALE ITALIANO DI   

TOSSICOLOGIA

Organo ufficiale della Società Italiana di Tossicologia - SITOX



Anno II n. 2 - Settembre 2023



SOCIETÀ ITALIANA DI TOSSICOLOGIA

Riconosciuta con DPR 16/05/1972, n. 376
Iscritta nel Registro delle Persone
Giuridiche della Prefettura di Milano n. 351
pag. 606 vol. II

SEDE LEGALE E OPERATIVA
Via Giovanni Pascoli, 3 - 20129 Milano
02.29520311

segreteria@sitox.org
www.sitox.org

CONSIGLIO DIRETTIVO

PRESIDENTE
Orazio Cantoni

PRESIDENTE ELETO
Guido Mannaioni

PAST PRESIDENT
Corrado L. Galli

SEGRETARIO
Roberto Russo

CONSIGLIERI
Santa Cirimi
Fabiana Morroni
Valeria M. Petrolini
Emanuela Testai
Luca Tosti
Barbara Viviani

GIORNALE ITALIANO DI TOSSICOLOGIA

DIRETTORE RESPONSABILE
Sarah Vecchio

COMITATO DI REDAZIONE	
Salvatore Bianco	<i>Dispositivi Medici</i>
Luisa Borgia	<i>Bioetica</i>
Frida Bushati	<i>Comunicazione</i>
Orazio Cantoni	<i>Tossicologia Cellulare,</i> <i>Tossicologia Sperimentale</i>
Claudio Colosio	<i>Tossicologia Occupazionale</i>
Emanuela Corsini	<i>Interferenti Endocrini,</i> <i>Tossicologia Cellulare</i>
Ivano Eberini	<i>New Approach Methodology</i>
Corrado L. Galli	<i>Tossicologia Sperimentale,</i> <i>Emergenze Tossicologiche</i>
Costanza Rovida	<i>Tossicologia Regolatoria</i>
Marinella Trovato	<i>Sicurezza alimentare</i>
Sarah Vecchio	<i>Farmaco-Tossicologia Clinica,</i> <i>Medicina delle Dipendenze,</i> <i>Tossicologia di Genere</i>

SEGRETERIA DI REDAZIONE
M. Elena Scamoni

Pubblicazione iscritta nel
Registro della Stampa,
Tribunale di Milano, N. 332 del 31.05.97

IMPAGINAZIONE E STAMPA
RBS Graphic Productions S.r.l. - Torino

Sommario

p. 1	Editoriale Tossicologia di genere. L'importanza della comunicazione <i>Sarah Vecchio</i>
p. 4	Tossicologia e medicina di genere <i>Patrizia Hrelia</i>
p. 10	Esclusione del sesso femminile dagli studi preclinici e clinici: quando la neutralità diventa bias. Una riflessione bioetica <i>Luisa Borgia</i>
p. 19	Attività del Centro di Riferimento della Medicina di Genere dell'ISS nella valutazione degli effetti tossicologici degli interferenti endocrini <i>Sabrina Tait, Elena Ortona</i>
p. 26	Differenze di genere in tossicologia occupazionale <i>Francesca Sellaro, Fabrizio Scafa, Stefano M. Candura</i>
p. 32	Dipendenze di genere: un viaggio nei numeri delle dipendenze al femminile <i>Marina Baroni, Claudia Luppi, Roberta Potente, Sabrina Molinaro</i>
p. 38	Tossicologia di genere in oncologia: un breve excursus <i>Alvise Mattana, Eleonora Lai, Umberto Basso, Davide Bimbatti, Marco Maruzzo</i>
p. 43	Le differenze di genere nell'utilizzo di farmaci ipoglicemizzanti e nella prevenzione cardiovascolare ad esso correlata <i>Chiara Caglioti</i>

È possibile inviare contributi per la pubblicazione sul Giornale Italiano di Tossicologia. I contributi potranno essere inviati direttamente alla Segreteria di Redazione del giornale (SITOX, segreteria@sitox.org) o ai referenti delle aree tematiche.

Il Comitato Editoriale si riserva di valutare tempi e modi per la pubblicazione dei contributi.

Editoriale

Tossicologia di genere. L'importanza della comunicazione

Sarah Vecchio

L'essere umano circola su questa terra ormai da migliaia di anni cercando di sopravvivere e di evolversi nel modo migliore possibile, contrastando l'insorgenza di dolore e malattie e studiando il modo più efficace per combatterli. Se datiamo intorno agli anni '90 la nascita ufficiale dell'approccio di genere alla ricerca scientifica e alla medicina in generale, possiamo concludere che abbiamo impiegato una discreta quantità di tempo ad accorgerci che la donna biologicamente intesa non è semplicemente un uomo con organi riproduttivi differenti, che la donna socialmente intesa non è semplicemente un uomo con mansioni quotidiane differenti e che entrambe le categorie di caratteri distintivi hanno un impatto rilevante sulla Salute, nel significato più ampio del termine.

Partendo dalle basi, e semplificando, ricordo che si intende come "sesso" ciò che viene definito dalle caratteristiche biologiche di un individuo alla nascita e come "genere" ciò che deriva dall'interazione tra sesso e ambiente, vale a dire la sfera degli aspetti sociali, economici, culturali, politici e psichici legati all'appartenenza ad un sesso. L'approccio di genere ad un qualunque tema comprende entrambi gli ordini di valutazione e, in questo senso, la Medicina di Genere appare come uno strumento trasversale e interdisciplinare il cui studio riguarda l'influenza di queste due variabili sulla patologia dell'individuo a 360 gradi. L'Organizzazione Mondiale della Sanità de-

finisce la Medicina di Genere, o medicina genere-specifica, lo studio dell'influenza delle differenze biologiche (definite dal sesso) e socio-economiche e culturali (definite dal genere) sullo stato di salute e di malattia di ogni persona, e la considera fondamentale per la promozione della Salute. Sempre più dati epidemiologici, sperimentali e clinici supportano l'esistenza di rilevanti differenze uomo-donna nell'insorgenza, nella progressione e nelle manifestazioni delle malattie, nella risposta ai trattamenti terapeutici e nella comparsa di eventi avversi ad essi associati, nonché negli stili di vita. Inoltre, anche l'accesso alle cure presenta importanti differenze legate a sesso e genere.

La Tossicologia di Genere rappresenta un campo di studio estremamente interessante, rilevante e vario, quanto sono vari i campi di applicazione della ricerca e della clinica tossicologiche.

Lascio agli oltremodo competenti colleghi che hanno contribuito all'uscita di questo numero monografico del GIT il compito di analizzare e illustrare alcune importanti tematiche relative all'approccio di genere in Tossicologia e mi limito ad alcune personali riflessioni su alcuni aspetti della comunicazione riguardante temi di pertinenza tossicologica fortemente interessati dal fattore "sesso e genere". Toccando un argomento assolutamente complesso, delicato e, soprattutto in questi ultimi tempi, spinoso,

mi scuso fin d'ora se dovessi incorrere in qualche errore, urtare la sensibilità di qualcuno e, nel caso, me ne assumo la piena responsabilità. Tuttavia in qualità di medico, specialista in Tossicologia e donna (l'ordine non è casuale perché ritengo che le considerazioni che mi appresto a fare rimarrebbero le stesse anche se fossi medico, specialista in Tossicologia e uomo), non posso nascondere di essere rimasta assolutamente sorpresa e amareggiata dall'aver assistito a quella che ho ritenuto una mera strumentalizzazione di quelli che dovrebbero essere in realtà importanti messaggi di prevenzione ed educazione sanitaria. Pochi mesi fa ho contribuito alla stesura di un articolo inerente il tema delle cosiddette "droghe dello stupro", pubblicato da una nota rivista di divulgazione scientifica. Nonostante le domande della giornalista, come spesso succede quando si parla di questi temi, fossero volte a identificare e caratterizzare "la droga dello stupro" per antonomasia, il messaggio che si è ritenuto corretto dare è che "L'assunzione consapevole o meno di qualsiasi sostanza ad effetto psicotropo, vale a dire in grado di alterare lo stato psico-fisico di un soggetto, è teoricamente in grado di rendere la persona (sia donna che uomo) incapace di esprimere il proprio consenso ad un atto sessuale o di esporla in generale a comportamenti a rischio", quali la guida in stato di alterazione (o il farsi trasportare su mezzi guidati da persone in stato di alterazione), l'aver un rapporto sessuale non protetto o altri, violenza inclusa. E con "qualsiasi sostanza ad effetto psicotropo" ci si riferiva sia a sostanze illegali (oppiacei, cocaina, amfetamine, GHB, cannabis...) che a sostanze legali come alcol e farmaci ad azione sedativa, quali ansiolitici e ipnotico-sedativi. Le dovute conclusioni insistevano quindi sull'importanza di evitare di mettersi in condizione di perdere la lucidità e di conseguenza il controllo sulle proprie azioni in caso ci si trovasse

in ambienti che potremmo definire in generale non protetti, oltre ad adottare altri comportamenti preventivi, quali il non accettare bevande senza averne avuto la supervisione sulla preparazione, il mantenere sempre il contatto visivo su quanto si sta assumendo, rimanere sempre in compagnia di qualcuno di cui ci si fidi che possa monitorare le nostre condizioni e notare se si iniziano ad avere atteggiamenti alterati, e in quel caso allertare i soccorsi o i familiari in base alle condizioni cliniche. L'articolo non ha, direi ovviamente, suscitato particolare scalpore, né scandalizzato nessuno. Sorprendentemente dopo solo pochi mesi lo stesso messaggio educativo, proposto in altri termini non da un tecnico ma da un giornalista, e quindi con una risonanza mediatica chiaramente più ampia, è stato fonte di feroci critiche e ridicolizzato da più parti. E qui sta il punto. Da medico che lavora quotidianamente nell'ambito della prevenzione e della cura delle dipendenze, anche in ambito adolescenziale, e che si è occupato in passato di studiare i casi di DFSA (*Drug Facilitated Sexual Assault*, vale a dire violenze sessuali perpetrate tramite l'utilizzo di sostanze) all'interno di un progetto istituzionale nazionale, mi chiedo: davvero stiamo difendendo la libertà delle nostre ragazze di mettersi a rischio? Davvero stiamo dicendo loro che non hanno strumenti per proteggersi? Se spesso questo purtroppo non è possibile e i pericoli non sempre sono evitabili, e la cronaca come sappiamo tutti è piena di tragedie che testimoniano questa triste e abominevole realtà, ritengo sia altrettanto vero che una strumentalizzazione di qualsiasi natura non abbia alcun diritto di veicolare messaggi distorti e pericolosi ai nostri ragazzi e, nello specifico, alle nostre ragazze. Se nessuno di noi avrebbe alcun dubbio nel sostenere che la colpa è del ladro e che questo va punito, in quanti uscirebbero di casa lasciando la porta spalancata o parcheggerebbero la macchina lasciando le

chiavi appese alla portiera, se non per pura sbadataggine? Nessuno immagino. Allora perché ci permettiamo di sfruttare i temi della sicurezza e del diritto alla salute di alcuni per scopi diversi da quelli che dovrebbero avere? Ecco, le nostre giovani non possono permettersi di essere meno che consapevoli quando si parla di comportamenti rischiosi e anzi devono fare tutto il possibile per proteggersi, così come nessuno ritengo possa permettersi di sfruttare temi così importanti e delicati per fini diversi da quelli della prevenzione e della tutela della loro salute. Basta leggere i dati relativi al consumo di alcol e stupefacenti nella popolazione giovanile italiana per capire quanto sia importante il fenomeno e quanto sia fondamentale fornire i giusti strumenti per limitare il più possibile i rischi, compito che spetta a noi in qualità di professionisti indipendentemente da qualsiasi altra considerazione.

Un concetto tossicologico che si sottovaluta troppo spesso è anche quello dell'“effetto telescopico” a cui il sesso femminile è soggetto nello sviluppo delle dipendenze in conseguenza del quale, a causa soprattutto di fattori ormonali, le traiettorie di sviluppo dell'*addiction* sono molto più rapide e ripide rispetto al sesso maschile dal momento del primo contatto con le sostanze. Questo aspetto dovrebbe essere tenuto in attenta considerazione quando si progettano programmi di prevenzione nell'ambito della salute, del disagio giovanile e delle dipendenze, così come quando si affrontano temi come quello della legalizzazione delle sostanze d'abuso. La riduzione della percezione del rischio da parte della popolazione giovanile relativamente al consumo di alcune tipologie di sostanze è una realtà dimostrata da numerosi studi scientifici ed appare essere la conseguenza anche di politiche di liberalizzazione e legalizzazione. Considerazione parallela riguarda il fatto che sostanze come tabacco e alcol possono rappresentare le “ga-

teway drugs” che avvicinano i giovani e favoriscono il consumo di sostanze illegali. Tutti aspetti che è necessario considerare e declinare in tema di sesso e genere anche nella comunicazione relativa a questi argomenti, perché i fattori di rischio sono anche sesso e genere-specifici e come tali vanno valutati.

Abbiamo ricordato più volte, anche sulle pagine del GIT e di SITOX Informa ancora prima, quanto sia importante veicolare messaggi corretti quando si affronta il tema del rischio tossicologico per la popolazione in termini di salute pubblica, tema che può avere un impatto emotivo importante e che troppo spesso è causa di allarmismi e sensazionalismi ingiustificati o viene snaturato in informazioni scorrette dal punto di vista scientifico. Vale lo stesso a mio parere per la comunicazione tossicologica di (sesso e) genere.

Tossicologia e medicina di genere

Patrizia Hrelia

Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

È ormai scientificamente riconosciuto che la risposta a xenobiotici, quali farmaci, prodotti per la salute e inquinanti ambientali, possa essere influenzata dal sesso e dal genere. Sebbene sia pleonastico dire che maschi e femmine sono diversi, le scienze tossicologiche e più in generale la scienza medica hanno ignorato per anni questa diversità, che invece richiede una specifica considerazione.

Sebbene parlare di sesso e genere molto spesso appaia come una discussione declinata unicamente al femminile, la medicina di genere riguarda ogni individuo, in quanto affronta in maniera integrata le problematiche che riguardano il sesso biologico e le relazioni sociali attraverso tutto il ciclo vitale.

Ci si riferisce quindi al sesso per ciò che è dato dalle caratteristiche biologiche che definiscono l'uomo e la donna. Il genere invece considera il riferimento sociale di comportamenti, attività e attributi che una

società considera specifici per l'uomo e la donna.

Storicamente il movimento femminista e la rivoluzione del '68 hanno favorito la nascita di una visione più ampia della medicina. Ma si deve a due donne la nascita della medicina di genere. Marianne J. Legato, ancora vivente, si può definire come la pioniera della medicina di genere, fondatrice de *The Foundation for Gender-Specific Medicine*. Legato scoprì con le sue prime ricerche, sulle cellule del miocardio, che il cuore delle donne ha delle caratteristiche diverse da quello degli uomini e fece le prime considerazioni in ambito clinico: *“Le donne erano sostanzialmente considerate degli uomini in miniatura. Ma più andavo avanti più mi accorgevo che c'erano tante differenze, molto importanti per la diagnosi, per la terapia, e anche per il vissuto della malattia nel sesso femminile. Detto in altri termini, spesso le donne non ricevevano le cure appropriate”*.

La seconda fu Bernardine Healy (1944-2011), prima donna a dirigere l'NIH, che descrisse nel 1991 in un editoriale che è passato alla storia, *"The Yentl syndrom"*, parafrasando la famosa novella di I.B. Singer, in cui la protagonista deve fingersi uomo per accedere allo studio del Talmud, la differente gestione della patologia coronarica nei due generi (Healy, 1991).

Abbiamo assistito per anni ad una cecità di genere, per cui l'uomo è stato sempre considerato il paradigma di riferimento per la ricerca biomedica (medicina androcentrica), relegando gli interessi per la salute femminile ai soli aspetti specifici correlati alla riproduzione (Sindrome del bikini). La medicina attuale è stata costruita a "misura d'uomo" nella definizione dei fattori di rischio, negli studi clinici e nella sperimentazione di farmaci. Fino al 1993, le linee guida della FDA hanno espressamente precluso il coinvolgimento del genere femminile in molti studi sui farmaci. Solo nel 2016, il NIH ha imposto che il sesso fosse incluso come variabile biologica negli studi scientifici.

Un'attenta valutazione della considerazione del sesso/genere nei lavori scientifici su tutte le fasi della ricerca sperimentale indica che per molto tempo negli studi clinici i soggetti arruolati sono stati prevalentemente di sesso maschile, negli studi preclinici *in vitro* (su linee cellulari o cellule isolate) non è stato riportato il sesso di origine dell'organismo da cui derivano le cellule e per quelli *in vivo* (su animali da esperimento) sono stati usati animali di sesso maschile (www.epicentro.iss.it).

È ovvio che la biologia incide significativamente sul destino di ogni essere vivente.

La fisiologia degli uomini e delle donne è diversa e tale diversità influisce profondamente sul modo in cui un effetto farmacologico e tossicologico si verifica, una patologia viene diagnosticata, curata e affrontata.

La differenziazione sessuale inizia nell'embrione con un controllo genetico e ormonale e i cambiamenti continuano per tutta la vita. Sesso e genere sono integralmente connessi e possono avere delle diverse ripercussioni sullo stato di salute. Il genere può giocare un ruolo importante nella biodisponibilità, nel metabolismo e nella tossicità dei farmaci e di molte sostanze chimiche. Il genere condiziona non solo l'inizio e l'evolversi della patologia, ma anche la risposta alla terapia.

La tossicologia di genere e il processo della valutazione del rischio

Le questioni sesso/genere influenzano significativamente le valutazioni tossicologiche, ed in particolare la valutazione del rischio, che si basa sulla comprensione dei meccanismi e dei percorsi molecolari e cellulari che sottendono la complessa relazione tra esposizione ed effetto (Vahter *et al.*, 2007; Hrelia P., 2013; Packer *et al.*, 2022). È quindi necessario definire un quadro metodologico che permetta di capire le differenze di genere e smettere di considerare le donne come piccoli uomini.

Esposizione, tossicocinetica e tossicodinamica possono essere qualitativamente e/o quantitativamente differenti nelle diverse specie e nei sessi.

Il metabolismo è sessualmente dimorfico per quanto riguarda sia gli enzimi di fase I che di fase II. Il metabolismo nelle donne è influenzato da fattori sesso-specifici come la menopausa, la gravidanza, il ciclo mestruale. Ad esempio, l'attività del CYP3A4, che metabolizza circa il 50% dei farmaci, è maggiore nel sesso femminile e sembra essere modulata da estrogeni e progestinici. Altri enzimi, come il CYP2D6, sono maggiormente espressi nel fegato dell'uomo, comportando una maggiore *clearance* epatica (Gochfeld, 2017; Zucker e Prendergast, 2020).

Non di minore importanza sono i potenziali modulatori ormonali e comportamentali, quali l'occupazione, tradizionale e non, gli hobby, la quantità di tempo speso in casa, la qualità e la quantità della dieta e non solo nei Paesi in via di sviluppo, le attività specifiche di genere che predispongono all'esposizione.

Sesso/genere e determinanti di salute

Se consideriamo alcuni determinanti di salute, ad esempio l'alcol, nelle donne la quantità di alcol metabolizzato nello stomaco è quattro volte inferiore a quella dell'uomo. Le donne sono più suscettibili degli uomini agli effetti tossici dell'etanolo (Muller, 2006). Le donne sviluppano malattie epatiche più precocemente ed in percentuale più alta rispetto agli uomini, bevendo quantità equivalenti di etanolo. I tassi di mortalità sono 4,6 volte (vs 1,9 volte nell'uomo) più alti tra le donne alcoliste rispetto alle non dipendenti dall'alcol.

Per quanto riguarda l'abitudine tabagica, nel 1976 in un documento della *British American Tobacco* si leggeva *"...le donne sono più motivate a fumare degli uomini e trovano più difficile smettere. Gli uomini fumano come in una tradizione tribale, mentre le donne fumano come sintomo di insicurezza. Può essere, ma vale la pena sottolineare che le donne in generale sono più nevrotiche degli uomini"*.

Le donne cercano la sigaretta molto più rapidamente rispetto agli uomini e la fumano più intensamente, inalando più profondamente e con maggior frequenza (www.salute.gov.it).

Il tabagismo è mantenuto nella popolazione maschile dalle proprietà di rinforzo (*rewarding*) della nicotina e nella popolazione femminile da fattori prevalentemente associati all'umore, alla gestualità o alla consuetudine. Alti livelli di cortisolo sono associati alle ricadute nelle donne ma non

negli uomini, a ulteriore conferma del ruolo chiave che lo stress gioca nelle tabagiste. Il sesso può fare la differenza anche in termini di efficacia delle terapie di disassuefazione.

Se l'esposizione riguarda sostanze pericolose con specifici meccanismi di azione che colpiscono le regolazioni ormonali, gli organi sessuali o la capacità riproduttiva, quali gli interferenti endocrini, le differenze di tossicità nella differenza di genere diventano marcatamente evidenti (Patisaul, 2021).

Uomo e donna a confronto: l'asimmetria in termini di salute

I dati Eurostat confermano che la popolazione vive sempre più a lungo, grazie ad una serie di fattori, tra cui la riduzione della mortalità infantile, l'aumento degli standard di vita, stili di vita migliori e una migliore istruzione, così come per i progressi nella sanità e nella medicina. Ma il dato più significativo è che, se le donne vivono più a lungo, in media 5,4 anni in più rispetto agli uomini, la percentuale di anni vissuti in buona salute e senza particolari limitazioni è inferiore a quella degli uomini. Quindi le donne si ammalano di più nonostante vivano più a lungo (ec.europa.eu/eurostat). Donne e uomini hanno indubbiamente un atteggiamento diverso nei confronti della salute.

Ad esempio, le donne consumano più farmaci (es. antidolorifici, contraccettivi, terapia ormonale sostitutiva) e rimedi naturali, prodotti erboristici, integratori, rispetto agli uomini (42% vs 32%). Le donne si rivelano più attente a tenere sotto controllo patologie e fattori di rischio, usufruendo maggiormente dei servizi di analisi e controllo dello stato di salute. Le donne registrano una maggiore frequenza di reazioni avverse da farmaci (circa 1,7 volte) e le segnalano di più.

Ci sono poi patologie che vedono un'incidenza diversa tra i sessi. Ansia, depressione (2:1), Alzheimer (6:1), malattie infiammatorie (5:1) sono malattie più ricorrenti nella donna, mentre infarto del miocardio (5:1), malattie coronariche (3:1) e Parkinson (2:1) vedono una maggiore suscettibilità maschile.

Per quanto riguarda le malattie neurodegenerative, recenti studi confermano che il cervello della femmina e del maschio funzionano in modo qualitativamente diverso, ma sostanzialmente paritario. Lo studio del connettoma ha rivelato che nel cervello maschile il percorso delle connessioni neuronali è attraverso lo stesso emisfero, mentre nelle donne le connessioni collegano i due diversi emisferi (Ingahalikar *et al.*, 2014).

Il cervello femminile è dotato di più *performance* di quello maschile (es. il ragionamento induttivo, le abilità matematiche, l'evolversi di una situazione), mentre il cervello maschile è più efficiente nell'abilità spaziale e nell'orientamento. Gli uomini possono "compensare" maggiormente il danno cerebrale, probabilmente a causa delle differenze strutturali cerebrali. Il sonno delle donne è caratterizzato da maggiore attività cerebrale. Il cervello femminile a parità di efficienza utilizza meno neuroni ed energia.

Un'indagine epigenetica condotta su circa 1800 soggetti maschi e femmine ha dimostrato *pattern* di metilazione diversi e ha confermato che le differenze tra uomo e donna sono tali da dover essere considerate nel disegno e nelle analisi degli studi di epigenetica (Singmann *et al.*, 2015).

Le differenze di sesso/genere sono importanti anche nell'ambito delle malattie cardiovascolari. Recenti valutazioni hanno attestato che la cardiopatia ischemica è la principale causa di morte per le donne, ma spesso viene trascurata una sintomatologia

che è diversa da quella maschile. Le donne hanno maggiori probabilità degli uomini di avere un secondo infarto entro un anno dal primo. Le donne sviluppano malattie cardiache con un ritardo di dieci anni rispetto agli uomini, ma quando succede avviene in maniera più grave. Le donne diventano ipertese e diabetiche prima degli uomini.

Anche nel campo della prevenzione uomini e donne rispondono diversamente. Ad esempio, la cardioaspirina nelle donne mostra un'efficacia non chiara in fase di prevenzione primaria, a fronte di un chiaro effetto in fase di prevenzione secondaria. Nelle donne, la terapia con aspirina è stata trovata ridurre il rischio di ictus, ma non di infarto, mentre negli uomini riduce il rischio di infarto, ma non di ictus (Zheng *et al.*, 2019; Bots *et al.*, 2019).

Scorrendo altre asimmetrie di sesso/genere, le donne hanno una probabilità 2-3 volte superiore a quella degli uomini di essere colpite da depressione, anche a causa dei minori livelli di serotonina nel cervello.

Le donne sono più vulnerabili (80% della popolazione colpita) all'osteoporosi e alle fratture da farmaci (corticosteroidi, inibitori dell'aromatasi, inibitori della pompa protonica, eparina).

Farmaci di largo impiego, come antistamici e antibiotici, possono provocare reazioni ed effetti collaterali diversi in donne e uomini.

È di sesso femminile il 75% delle persone che soffrono di malattie del sistema immunitario, come la sclerosi multipla, l'artrite reumatoide e il lupus.

Disturbi della tiroide sono presenti nelle donne 5-8 volte più che negli uomini. Nella fascia d'età 45-74 anni la prevalenza di diabete è maggiore tra gli uomini, mentre nella fascia d'età oltre i 75 anni è molto più alta tra le donne.

Le donne presentano una maggiore prevalenza di sintomatologie dolorose (emicrania, dolori muscoloscheletrici) e disabilità funzionale. Gli oppioidi (morfina), potenti agenti analgesici, hanno maggiore efficacia sulle donne.

ChatGPT e rischi di genere

L'intelligenza artificiale è già entrata in uso in medicina con strumenti basati su algoritmi per la diagnosi di tumori, di malattie cardiache e di altre patologie. In campo medico gli algoritmi aiutano nelle diagnosi, nella scelta delle terapie e nella ricerca. Ma se il maschio bianco è stato da sempre il riferimento nella ricerca delle terapie, è importante che i dispositivi con l'intelligenza artificiale non seguano questo stesso schema (Embi, 2022; Zou e Schiebinger, 2021). Errate interpretazioni possono emergere durante lo sviluppo, soprattutto se i dati usati per formare i modelli che "istruiscono" gli algoritmi non sono rappresentativi, perché non tengono conto di fattori come la razza o il genere.

Un esempio sono stati gli ossimetri impiegati per il monitoraggio dei pazienti con il Covid. Gli ossimetri in uso oggi hanno tre volte il rischio di riportare una misura non corretta se usati su popolazione di etnia nera e ispanica, in quanto la pigmentazione della pelle può "interferire" con il fascio luminoso del saturimetro che registra nel dito il valore della saturazione. Anche gli errori nelle misure sulle donne sono più frequenti, con il risultato che se si ricade in una di queste categorie si rischia di non ricevere ossigeno quando necessario.

Le differenze di sesso e genere esistono e sono riconosciute internazionalmente anche a livello istituzionale sia negli Stati Uniti (FDA, NIH), sia nell'Unione Europea (Horizon 2020), che in Italia, prima in Europa e nel mondo ad attuare una legge sulla medicina di genere.

La situazione tuttavia non è molto migliorata nell'ultimo decennio. Tra il 1997 e il 2000 ben 10 farmaci sono stati ritirati dal commercio negli Stati Uniti perché potenzialmente letali, 8 dei quali perché particolarmente dannosi per le donne più che per gli uomini.

Bisogna incentivare la formazione sulla medicina/tossicologia di genere, creare una rete di collaborazione tra le società scientifiche interessate, con la stesura di linee guida condivise, in ambito sperimentale pre-clinico e clinico fornire dati disaggregati per sesso e genere (Franconi *et al.*, 2019; Wexler, 2017; orwh.od.nih.gov).

La Società Italiana di Tossicologia (SITOX) ha individuando specifici campi di interesse nell'ambito della medicina di genere, quali la valutazione del rischio tossicologico e ricerca applicata e traslazionale *in vitro*, *in vivo* e sulla popolazione sulla base del sesso e del genere, le dipendenze di genere, la tossicologia perinatale.

SITOX ha partecipato ad 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 e interessate allo sviluppo e all'applicazione della Medicina di Genere.

Conclusioni

In conclusione, le differenze di sesso/genere si possono esprimere nella risposta terapeutica, nella risposta tossica, nella suscettibilità a patologie. Il sesso è una variabile biologica di base, non un elemento confondente. Non esiste una medicina di genere parallela, che descrive le patologie che prevalgono in un sesso o nell'altro o le patologie dell'apparato riproduttivo, ma una dimensione interdisciplinare che studia l'influenza del sesso e del genere sulla

fisiologia, la fisiopatologia e la patologia umana, ovvero su come si sviluppano le patologie, quali sono i sintomi, come si fa prevenzione, diagnosi e terapia negli uomini e nelle donne.

In una visione globale del concetto di salute, la personalizzazione delle terapie e la medicina di precisione debbono considerare, nella valutazione delle patologie e nella loro gestione, oltre al sesso biologico anche parametri quali identità di genere, etnia, confessione religiosa, orientamento sessuale, condizioni sociali ed economiche.

L'obiettivo quindi non è l'uguaglianza ma l'equità di sesso/genere.

Bibliografia

Bots SH, Groepenhoff F, Eikendal ALM, Tannenbaum C, Rochon PA, Regitz-Zagrosek V, Miller VM, Danielle Day D, Folkert W, Asselbergs FW, den Ruijter HM. Adverse Drug Reactions to Guideline-Recommended Heart Failure Drugs in Women: A Systematic Review of the Literature. *J Am Coll Cardiol HF*. Mar, 7 (3), 258-266, 2019.

Embi PJ. Algorithmovigilance—Advancing Methods to Analyze and Monitor Artificial Intelligence-Driven Health Care for Effectiveness and Equity. *JAMA Netw Open*. 4(4):e214622, 2021.

Franconi F, Campesi I, Colombo D, Antonini P. Sex-Gender Variable: Methodological Recommendations for Increasing Scientific Value of Clinical Studies. *Cells* 8, 476, 1-24, 2019.

Gochfeld M, Sex Differences in Human and Animal Toxicology, *Toxicol Pathol*. 45(1): 172-189, 2017.

Healy B, The Yentl syndrome, *N Engl J Med*. 1991 Jul 25;325(4):274-6, 1991.

Hrelia P, Xenobiotici. Questioni di sesso-genere in tossicologia. In: *Manuale di Medicina Sesso-Genere*, Bononia University Press, Bologna, 2013, pp.237-250).

Ingalhalikar M, Smith A, Parker D, Satterthwaite TD, Elliott MA, Ruparel K, Hakonarson H, Gur RE, Gur RC, Verma R. Sex differences in the structural connectome of the human brain, *Proc Natl Acad Sci U S A*., 111(2):823-8, 2014.

Muller, C Liver, alcohol and gender. *Wien Med Wochenschr*, 156/19-20:523-526, 2006.

Packer M, Lambert M R. What's Gender Got to Do with It? Dismantling the Human Hierarchies in Evolutionary Biology and Environmental Toxicology for Scientific and Social Progress. *The American Naturalist*, 200, 1, 114-128, 2022.

ist, 200, 1, 114-128, 2022.

Patisaul HB. Endocrine disrupting chemicals (EDCs) and the neuroendocrine system: Beyond estrogen, androgen, and thyroid. *Adv Pharmacol*. 2021; 92:101-150, 2021.

Singmann P, Shem-Tov D, Wahl S, Grallert H, Fiorito G, hin S-Y, Schramm K, Wolf P, Kunze S, Baran Y, Guarrera S, Vineis P, Krogh V, Panico P, Tumino R, Kretschmer A, Gieger C, APeters A, Prokisch H, Relton CL, Matullo G, Illig T, Waldenberger M, Halperin E. Characterization of whole-genome autosomal differences of DNA methylation between men and women. *Epigenetics & Chromatin* 8, 43, 2015.

Vahter M, Gochfeld M, Casati B, Thiruchelvam B, Falk-Filippson A, Kavlock R, Marafante E, Cory-Slechta D, Implications of gender differences for human health risk assessment and toxicology, *Environmental Research* 104, 70-84, 2007.

Wexler BE. Sex and Gender Reporting in Research. *JAMA* 7;317(9):974, 2017.

Zheng S L, Alistair J., Roddick A J, Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 2019;321(3):277-287.

Zou J, Schiebinger L. Ensuring that biomedical AI benefits diverse populations. *Review EBioMedicine* May;67:103358, 2021.

Zucker I, Prendergast B J, Biology of Sex Differences, *BMC* 11:32, 2020.

Sitografia

<https://www.epicentro.iss.it/medicina-di-genere>

<https://www.salute.gov.it>

<https://ec.europa.eu/eurostat>

<https://orwh.od.nih.gov/about/trans-nih-strategic-plan-womens-health-research>

Esclusione del sesso femminile dagli studi preclinici e clinici: quando la neutralità diventa *bias*. Una riflessione bioetica

Luisa Borgia

*Università Politecnica delle Marche, Comitato Sammarinese di Bioetica,
Steering Committee for Human Rights in the fields of Biomedicine and Health (CDBIO), Consiglio d'Europa*

ESCLUSIONE DEL SESSO FEMMINILE DAGLI STUDI PRECLINICI E CLINICI

Il contesto culturale e normativo

Il pregiudizio culturale della medicina, anche dopo la rivoluzione della medicina scientifica di Claude Bernard, di rappresentare il corpo femminile come un sottogruppo, una semplice “variante” del corpo maschile, la “costola” dell’uomo di antica memoria, ha generato il più radicale errore cognitivo sistematico: sottovalutare le differenze e attribuire al corpo femminile caratteristiche di “neutralità”.

La complessità del corpo femminile e le sue peculiarità fisiologiche, anatomiche e ormonali, (*in primis* le cicliche variazioni ormonali nelle differenti fasce d’età) determinano una considerevole diversità nella farmacocinetica e nella farmacodinamica.

Invece, si continua ad avere disponibili sul mercato farmaci con dosaggi standard per entrambe i sessi.

Se a tali differenze fisiologiche si affianca l’assunzione da parte delle donne di pro-

dotti erboristici e “naturali” [1], integratori alimentari e prodotti cosmetici in misura maggiore rispetto all’uomo, si comprende come le donne siano particolarmente esposte a maggiori effetti avversi e interazioni che ormai risultano evidenti in letteratura. [2]

Eppure, la medicina e la ricerca stentano a effettuare una radicale virata metodologica.

La prima svolta culturale avviene a partire dal 1998, quando l’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) prende atto delle differenze tra i due sessi e invita le istituzioni internazionali a migliorare la valutazione dei fattori di rischio che impattano sulla salute della donna, fino a che, nel 2001, l’OMS inserisce la “medicina di genere” [3] nell’*Equity Act*, considerando l’individuo come appartenente a un genere con caratteristiche definite: si sancisce l’applicazione dei principi bioetici di equità e di giustizia in relazione all’accesso e all’appropriatezza

delle cure secondo il proprio genere.

Nel 2002 l'OMS istituisce anche in Europa il "Dipartimento per il Genere e la Salute della Donna"; nel 2006 viene fondata l'*International Society For Gender Medicine* (IGM) [4] con la quale collabora strettamente la Rete italiana per la medicina di genere e, nel 2009, l'OMS istituisce un Dipartimento attento alle differenze di genere per poi identificare il "genere" come tema imprescindibile della programmazione sanitaria (*Action plan* 2014-19).

In Europa, nel 2007 la Commissione europea fonda lo *European Institute of Women's Health* (EIW) e nel 2011 l'*European Institute for Gender Equality* (EIGE) che contribuiscono ad affermare che il genere è una variabile fondamentale per capire salute e malattia; inoltre, il programma "Europa 2020" pone l'attenzione sull'importanza dell'uguaglianza di genere nell'ambito del progresso sociale.

Sebbene l'interesse per la "medicina di genere" si stia diffondendo in ambito internazionale, il primo Paese a formalizzare l'inserimento del concetto di "genere" in medicina è stato l'Italia, con l'approvazione del Piano per l'applicazione e la diffusione della medicina di genere sul territorio nazionale, attraverso il decreto attuativo relativo alla Legge 3/2018 [5] e attraverso l'istituzione di specifici organismi [6]. Inoltre, nell'ambito della presidenza italiana del W20 (2021), il nostro Paese ha istituito una Commissione *Equity in Health*, attribuendo ad una delle Focus Area nell'ambito delle "Misure chiave per sostenere la ripresa economica" la "*Health Equity and Gender Medicine*".

Dalla prassi clinica al metodo della ricerca scientifica

Se, quindi, in ambito nazionale e internazionale si sta giungendo alla consapevolezza che non può esserci parità tra uomo e donna senza una "medicina di genere", e quin-

di, una medicina personalizzata che tenga conto delle variabili non solo biologiche, ma anche ambientali, culturali e socio-economiche, con l'obiettivo di proporre strategie efficaci per contrastare le disuguaglianze di genere nei sistemi sanitari, molta strada resta da percorrere per un radicale cambiamento metodologico della ricerca scientifica, non solo di quella clinica, bensì anche di quella preclinica, *in vivo* e *in vitro* (anche in questa primissima fase preclinica raramente si registrano i dati sulle caratteristiche sessuali delle cellule utilizzate, non avendo, di conseguenza, informazioni su come i processi biologici potrebbero essere influenzati da tale differenza).

Nonostante negli USA, la legge *Public Health Service Act* (2014) demandava ai *National Institutes of Health* (NIH) americani l'impegno a garantire, nelle sperimentazioni cliniche di farmaci e prodotti medicali, una rappresentanza paritetica tra uomini e donne, nonostante la FDA abbia dedicato un ufficio apposito ai "*Clinical trials gender oriented*" [7] e nonostante il *World Health Statistics* (2019), con il report OMS sullo stato di salute globale, per la prima volta disaggrega i dati per sesso, evidenziando come lo stato di salute e l'accesso ai servizi sanitari sia determinato anche da differenze relative al sesso e al genere, la maggior parte dei protocolli di studi clinici che giungono ai Comitati Etici non si basano su un disegno che consideri correttamente tali differenze. [8]

La rappresentatività femminile sia quantitativa (campione significativo), sia qualitativa (analisi dei dati riferiti alla differenza di sesso) è ancora insufficiente per giungere ad una analisi dei dati esente da distorsioni interpretative [9] le cui conseguenze si manifesteranno solo nella Fase IV post commercializzazione, quando il prodotto sarà assunto da entrambi i sessi e nelle condizioni più disparate, senza lo stretto controllo che viene garantito ai soggetti

arruolati durante le precedenti fasi degli studi clinici.

Se un tale errore metodologico risale, addirittura, agli studi preclinici, così fondamentali per la conoscenza sulla sicurezza del prodotto, e si perpetua nei successivi studi clinici a partire dalla Fase I sui volontari sani (anch'essa essenziale per i dati sulla sicurezza) e via via nelle successive Fasi, va da sé che i dati generati saranno necessariamente incompleti nonché fuorvianti per la conoscenza scientifica.

Vale la pena ricordare che la peculiarità degli studi clinici è il coinvolgimento dell'essere umano, sia come attore/soggetto arruolato, sia come attore/destinatario del prodotto dopo la sua immissione in commercio.

Studi con disegni incompleti, parziali, impattano direttamente sulla salute e sulla vita di uomini e donne che assumeranno quanto sarà disponibile sul mercato e di cui sono garanti tutti i protagonisti della "filiera" della sperimentazione preclinica e clinica: dai promotori (profit e non profit) agli sperimentatori, dai Comitati Etici alle agenzie regolatorie, fino agli editori delle riviste scientifiche.

Basta dire "donna"?

Se pensassimo di risolvere le lacune metodologiche facendo riferimento alla necessità di una maggiore rappresentatività

della "donna" come categoria univoca, commetteremmo un ulteriore errore culturale e scientifico.

Dobbiamo effettuare una duplice "rivoluzione copernicana": non solo la fisiologia non è maschio-centrica [10], ma non è neppure riferibile ad un unico modello femminile.

Poiché l'elemento fisiologico che caratterizza il sesso femminile (oltre alla doppia X, *ça va sans dire*) è il fattore ormonale, un corretto protocollo dovrebbe prevedere una stratificazione non solo per sesso, ma anche per differenti "stadi ormonali": pre-pubere, fertile, gravidanza, menopausa, post-menopausa.

a) La donna in post-menopausa

Fino ad ora, la letteratura scientifica ha evidenziato le conseguenze dell'esclusione delle donne in età fertile dagli studi clinici anche per evidenti ragioni legate alla sicurezza del prodotto non solo sulla donna, ma, altresì, sul feto. Ed è su questa fascia di età che si concentra anche la riflessione bio-etica, al fine di individuare le soluzioni che possano conciliare i differenti diritti coinvolti. Su questo aspetto ci soffermeremo nel prossimo paragrafo, ora preme mettere in risalto come sia ancora trascurato il problema dell'arruolamento delle donne non più in età fertile, considerandole genericamente, nella categoria di "anziani" [11].

Tabella 7
Sperimentazioni per sesso della popolazione in studio e fase
SC autorizzate nel 2019 672

Sesso	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
Femmine e maschi	66	10,8	225	36,9	278	45,6	41	6,7	610	90,8
Femmine	4	11,8	15	44,1	13	38,2	2	5,9	34	5,1
Maschi	4	14,3	8	28,6	16	57,1	60	0,0	28	4,2
Totale	74	11,0	248	36,9	307	45,7	43	6,4	672	100,0

Le proiezioni demografiche dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT), aggiornate al 2021, indicano che nel prossimo futuro, nei Paesi ad alto reddito, più del 34% [12] della popolazione sarà di età pari o superiore ai 65 anni di cui, in maggioranza, donne, stimando che tale proporzione aumenterà con l'avanzare dell'età [13].

Se, tradizionalmente, gli anziani sono stati sottorappresentati come categoria dagli studi clinici, rendendo necessaria l'estrapolazione delle evidenze dai dati dei soggetti più giovani [14], ben poche riflessioni sono state effettuate sul fatto che, nella stessa categoria, ancor meno rappresentate sono state le donne: la carenza di tali informazioni produce una scarsa conoscenza della differenza dell'efficacia terapeutica e degli effetti avversi tra uomini e donne anziane [15].

Se a questa esclusione a monte della filiera terapeutica si affianca una minore aderenza alle prescrizioni e una maggiore esposizione alle interazioni con altri farmaci per le polipatologie tipiche dell'età anziana, risulta evidente come sia improcrastinabile una approfondita riflessione da parte della letteratura scientifica per spezzare il cerchio di questa catena che rende le donne, in particolare le donne anziane, particolarmente esposte alle ricadute farmaco-tossicologiche.

In tale contesto, l'appropriatezza prescrittiva non può non tenere conto del fenomeno delle cascate prescrittive, anche in considerazione delle possibili influenze del sesso e del genere, dal momento che risulta sempre più evidente che i fattori socioculturali legati al genere creano inegualianza sistematica che colpisce in modo sproporzionato le donne anziane [16].

La letteratura sta cominciando ad approcciare questi argomenti analizzando i fattori socioculturali che possono influenzare le decisioni terapeutiche delle donne anziane:

su queste ricadrebbe spesso il ruolo di *caregiver* per il coniuge o per altri membri della famiglia, verso i quali le donne avrebbero la responsabilità della supervisione e della somministrazione dei farmaci; al contrario, quando le donne anziane diventano il soggetto da assistere, hanno maggiori difficoltà a trovare in famiglia un *caregiver* che si occupi della loro terapia, anche in considerazione del fatto che, in percentuale maggiore, le donne sopravvivono al coniuge [17]. Inoltre, emergerebbe come, sebbene le donne siano più favorevoli a consultare professionisti sanitari, le stesse dimostrerebbero minore aderenza alle prescrizioni terapeutiche [18].

Tali fattori devono essere necessariamente considerati per giungere ad una maggiore conoscenza degli effetti avversi sulle donne anziane, a partire dagli errori metodologici contenuti negli studi fino alle pratiche di prescrizione inappropriata e della scarsa *compliance* da parte delle pazienti.

b) La donna in età fertile

L'arruolamento delle donne in età fertile negli studi clinici segue una lunga e complessa evoluzione, partendo dall'assoluta esclusione negli anni '70, specie negli studi di Fase I e II (come da indicazioni FDA, ad eccezione di alcune patologie tipicamente femminili o potenzialmente fatali), passando per l'esclusione raccomandata solo per la Fase I negli anni '80 [19], per giungere all'inclusione raccomandata sia da FDA sia da OMS [20] in tutte le Fasi, a partire dagli anni '90.

La spinta a tale cambiamento proviene sicuramente dalle evidenze scientifiche che hanno dimostrato un'incidenza maggiore di reazioni avverse e di sovradosaggi nelle donne rispetto agli uomini [21] e un conseguente erroneo approccio "taglia unica" alla prescrizione terapeutica.

Purtuttavia, a fronte di sempre maggio-

ri evidenze, vi sono obiettive difficoltà da parte dei promotori ad arruolare donne in età fertile in protocolli disegnati correttamente, secondo stratificazioni di genere:

- il primo maggior deterrente è dato dal possibile effetto teratogeno del farmaco, che comporta, per ogni donna in età fertile che voglia arruolarsi in uno studio, la clausola di assumere il mezzo contraccettivo più efficace, pena l'esclusione da qualsiasi forma di indennizzo o risarcimento [22]. Questa clausola, ineccepibile in ambito giuridico e medico-legale, solleva una più ampia e articolata riflessione bioetica. Se, da un lato, previene o impedisce possibili danni al feto in una gravidanza contestuale o successiva allo studio, in ambito bioetico può rappresentare una intromissione nell'esercizio di un diritto personalissimo quale la sessualità e nell'esercizio dell'autodeterminazione, nei casi in cui la donna non possa assumere il farmaco contraccettivo per motivi medici o anche culturali/religiosi. La prescrizione del farmaco estroprogestinico, infatti, può avvenire solo a seguito di un'attenta analisi che escluda le controindicazioni alla sua assunzione. Nei casi in cui la donna presentasse tali controindicazioni sarebbe costretta a scegliere tra la possibile "beneficialità" derivante dalla partecipazione ad uno studio clinico che potrebbe essere determinante per la propria patologia e la "maleficenza" derivante dagli effetti avversi del farmaco estroprogestinico, con un'evidente ricaduta sul principio di giustizia e di equo accesso alle cure. La criticità bioetica si manifesta in quei protocolli che prevedono l'obbligo del mezzo contraccettivo indicato dal promotore (generalmente la pillola estroprogestinica per la maggiore efficacia rispetto ad altri) come clausola vincolante per l'arruolamento delle donne in età fertile. Siamo perfettamente con-

sapevoli che tale clausola è richiesta come *conditio sine qua non* anche dalle compagnie assicuratrici e che difficilmente si permetterà di giungere ad una "contrattazione" caso per caso tra la donna e lo sperimentatore per individuare il mezzo contraccettivo più indicato per ciascuna, ma siamo altrettanto consapevoli che tale "uniformità" non giova alla produzione di dati che rispecchiano la realtà del corpo femminile. Uno studio con risultati significativi non può non contenere un disegno con stratificazioni non solo tra uomo e donna, ma tra donna in età fertile, donna in menopausa, donna in post-menopausa, donna che assume la pillola estroprogestinica e donna che assume un altro mezzo contraccettivo. Solo una rilevazione di dati così differenziati potrà rilevare eventuali interazioni ed effetti avversi sulla donna, nelle diverse situazioni che rispecchiano la reale assunzione del farmaco post-commercializzazione.

- Un'altra difficoltà è data dalla maggiore complessità richiesta da un disegno metodologico contenente stratificazioni per sesso e all'interno del sesso femminile, come riportato precedentemente. Ciò implicherebbe per il promotore un maggiore investimento in termini di tempo e di risorse, beni sempre più preziosi e spesso dirimenti nella competizione tra aziende farmaceutiche. Anche l'utilizzo di animali maschi e femmine nella fase preclinica comporta inevitabilmente un aumento di tempi e di costi e, poiché l'autorizzazione all'immissione in commercio non richiede tali dati, le aziende non sono stimolate ad intraprendere studi considerati svantaggiosi. Inoltre, i finanziamenti pubblici selezionano le patologie tipicamente femminili (ad esempio l'osteoporosi) per poter meglio affrontare le politiche sanitarie di un paese in cui le

donne sono più longeve, trascurando le patologie considerate tradizionalmente non femminili [23]. Eppure, il prossimo futuro della medicina, della farmacologia e della tossicologia è sempre più contraddistinto dalla personalizzazione, ma necessita di un cambiamento nell'approccio culturale e scientifico, a partire da un corretto disegno degli studi preclinici e clinici.

La situazione attuale nella sperimentazione clinica e nella ricerca biomedica

Ad oggi, nonostante le premesse riportate in precedenza, assistiamo ancora ad una oggettiva difficoltà nel reperire studi comparativi robusti sulle differenze di sesso negli studi clinici.

Se a ciò si aggiunge un'inadeguata analisi dei dati che genera una distorsione nell'interpretazione dei risultati, ci si può rendere conto di come un tale errore metodologico, un *bias*, riduca la capacità conoscitiva e l'applicabilità dei risultati scientifici conseguiti, con una grave lesione del diritto alla salute, così come costituzionalmente garantito [24].

Nemmeno la recente esperienza pandemica ha modificato tale approccio metodologico, dal momento che anche gli studi sul SARS-CoV-2 hanno mostrato poco interesse verso la differenza di sesso [25]. La letteratura indica che gli uomini sono a maggior rischio di sviluppare la malattia in modo grave e letale, mentre le donne sembrano avere maggiori probabilità di soffrire di "long Covid" e di subire un maggiore impatto sociale ed economico. Pertanto, risulterebbe evidente che il sesso biologico e il genere possono influenzare non solo la risposta ai farmaci, ma anche l'esposizione al virus [26].

Da una interessante metanalisi di Nature [27] del 2021 su 4.420 studi sul SARS-CoV-2 risulta che ci sia stata un'attenzione

molto bassa al sesso e al genere sia nelle fasi di registrazione, sia in quelle di pubblicazione, con inevitabili ricadute sulla possibilità di promuovere azioni preventive e modulare il decorso dell'infezione e l'accesso ai farmaci.

Le informazioni nei foglietti illustrativi

I foglietti illustrativi contengono, di norma, una sezione dedicata alle donne in relazione alla gravidanza e all'allattamento al seno, ma non vi sono informazioni né sul coinvolgimento delle donne durante la fase sperimentale, né sul dosaggio distinto per sesso.

È legittimo sollevare un quesito: in caso di effetti avversi o danni attribuibili ad un'assunzione del farmaco non sperimentato sulle donne o prescritto in dosi non distinte per genere, a chi dovrebbe essere attribuita la responsabilità?

Probabilmente, se la questione fosse valutata anche da una simile prospettiva ci sarebbe un maggiore incentivo al coinvolgimento del sesso femminile in tutte le fasi degli studi e ci sarebbe una maggiore attenzione nel rendere disponibili questi dati nei foglietti illustrativi.

L'esempio dello Zolpidem: per tale ipnoinduttore, dopo molti anni dall'immissione in commercio (2008), nel 2013 la FDA ha approvato una dose distinta per sesso [28], a seguito di evidenze di una ridotta capacità nella guida da parte delle donne il mattino dopo l'assunzione. La decisione è avvenuta sulla base di una serie di studi clinici [29] e studi di simulazioni di guida [30] che dimostravano una ridotta eliminazione del farmaco nelle donne, tale da compromettere la vigilanza nelle attività dopo il risveglio. La FDA richiedeva, inoltre, nuove etichette sui farmaci contenenti Zolpidem, in cui fosse indicata la differenza nel dosaggio per uomini e donne. Tale indicazione, richiesta da FDA, non è invece riportata nella scheda tecnica dell'EMA e

in Italia il farmaco è in commercio con la sola raccomandazione di usare dosi minori negli anziani o nei pazienti con grave insufficienza epatica, senza alcun riferimento alle donne.

(RCP consultabile nella Banca Dati Farmaci dell'AIFA al seguente indirizzo: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000898_038927_RCP.pdf&sys=m-0b113).

Conclusioni

L'esclusione aprioristica del sesso femminile dagli studi preclinici e clinici ha una profonda valenza bioetica, in quanto impedisce l'attuazione dei fondamentali principi di beneficiabilità/non maleficenza, di autonomia/autodeterminazione e di giustizia/equo accesso alle cure.

La scarsa rappresentatività e la mancanza di dati differenziati per sesso, sia prima sia dopo l'immissione in commercio, pertanto, costituisce un fattore di discriminazione per la salute delle donne e riveste una grande rilevanza sociale.

Le peculiarità fisiologiche e sociali delle donne non possono giustificare l'esclusione, al contrario, devono incentivarne l'arruolamento non solo in riferimento a patologie tradizionalmente femminili, ma anche per le nuove patologie, per giungere alla ormai ineludibile medicina personalizzata.

Per quanto riguarda le donne in età fertile, un loro corretto arruolamento non può prescindere da un'approfondita informazione preliminare sia sull'impiego dei mezzi contraccettivi, sia sulle possibili interazioni tra i trattamenti in studio e i sistemi contraccettivi utilizzati [31].

È quanto mai opportuno evidenziare come la partecipazione delle donne negli studi clinici non debba essere intesa solo come

soggetto arruolato ("oggetto" dello studio), ma anche come soggetto attivo all'interno dell'équipe medica che progetta il protocollo, che conduce lo studio e all'interno dei Comitati Etici.

Sulla presenza delle donne nelle équipe di progettazione degli studi non vi sono ancora dati, ma è utile segnalare un recente progetto intrapreso dalla Federazione Nazionale degli Ordini dei Tecnici Sanitari di Radiologia Medica, delle Professioni Tecniche, della Riabilitazione e della Prevenzione (FNO TSRM e PSTRP [32]) che mira ad affrontare il tema dell'equità di sesso e di genere all'interno delle professioni sanitarie anche con proposte operative per incrementare la sensibilità, la conoscenza e l'*expertise* riguardo alla cura attenta alle differenze, offrendo una formazione dedicata ai professionisti sanitari.

L'equità di sesso e genere si declina anche nell'opportunità di avere un trattamento adeguato in caso di malattia, nello spirito con cui Amartya Sen intende il concetto di equità della salute: *"Non già cure uguali per tutti, né cure estese ugualmente a tutti, ma cure tali per cui tutti possano avere uguali probabilità di godere di buona salute"*.

Note

^{1.} Si vedano, tra gli altri: Glover D.D, Rybeck B.F, Tracy T.S, Medication use in a rural gynecologic population: Prescription, over-the-counter, and herbal medicines, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 190, Issue 2, Febbraio 2004, pp. 351-357, in cui si riporta, ad esempio, l'interazione tra l'iperico e la pillola estroprogestinica e tra farmaci antidepressivi e "coadiuvanti" erboristici. Hu Z, Yang X, Ho PC, Chan SY, Heng PW, Chan E, Duan W, Koh HL, Zhou S, *Herb-drug interactions: a literature review. Drugs*. 2005;65(9):1239-82, in cui gli Autori dimostrano come l'iperico, oltre a ridurre le concentrazioni ematiche, ad esempio di ciclosporina con possibile rigetto d'organo, causa emorragie da rottura e gravidanze non pianificate se usate in concomitanza con contraccettivi orali.

^{2.} Si vedano, tra gli altri: Schröder W, Sommer H, Gladstone BP, Foschi F, Hellman J, Evengard B, Tacconelli E. Gender differences in antibiotic prescribing in the community: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*.

- er. 2016 Jul;71(7):1800-6. Zucker I, Prendergast BJ. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. *Biol Sex Differ.* 2020 Jun 5;11(1):32. Fisher JL, Jones EF, Flannery VL, Williams AS, Ramsey EJ, Lasseigne BN. Considerations and challenges for sex-aware drug repurposing. *Biol Sex Differ.* 2022 Mar 25;13(1):13.
3. È doveroso rimarcare come “sesso” e “genere” non siano sinonimi, anche se spesso sono usati in maniera intercambiabile (Haig D. Of sex and gender. *Nat Genet.* 2000 Aug;25(4):373), dal momento che con il termine “sesso” si indicano le caratteristiche biologiche di un individuo alla sua nascita (cromosomi, ormoni, gameti, organi riproduttivi) e con il termine “genere” ci si riferisce alla tipizzazione sociale, culturale e psicologica di un individuo (caratteristiche che possono variare nel tempo e nello spazio). In questo articolo si utilizza il termine “genere” in riferimento ai documenti e ai programmi intrapresi dai diversi organismi su questa tematica.
 4. <http://www.isogem.eu/>.
 5. Legge 11 gennaio 2018, n.3, 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. (18G00019) (GU Serie Generale n.25 del 31-01-2018), a cui è seguito il Decreto del 13 giugno 2019 “Piano per l'applicazione e la diffusione della medicina di genere, in attuazione dell'articolo 3, comma 1, della legge 11 gennaio 2018, n. 3”.
 6. Sulla Medicina di Genere in Italia, si rimanda a: il Centro di riferimento per la medicina di genere dell'ISS; l'Osservatorio dedicato alla medicina di genere; il Centro studi nazionale su salute e medicina di genere; il Gruppo italiano salute e genere (Giseg); l'International Society of Gender Medicine (Igm); l'Italian Journal of Gender Specific Medicine; le pagine di ISSalute dedicate alla medicina di genere; il documento “Il genere come determinante di salute. Lo sviluppo della Medicina di Genere per garantire equità e appropriatezza della cura” (n. 26 aprile 2016).
 7. <https://www.fda.gov/consumers/womens-health-topics/women-clinical-trials>.
 8. Benjeaa, Y., Geysels, I., Gender Bias in the Clinical Evaluation of Drugs, *Applied Clinical Trials*, 12-01-2020, Volume 29, Issue 12.
 9. Nell'ultimo Rapporto Nazionale AIFA, La Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia. 19° Rapporto Nazionale Anno 2020 sugli studi 2019 emerge come, anche nel 2019, le sperimentazioni riguardanti sia femmine sia maschi costituiscono oltre il 90% del totale, ma soltanto 28 sperimentazioni coinvolgono esclusivamente la popolazione femminile e 34 solo quella maschile, con quote percentuali intorno al 5%, senza distaccarsi da quelle degli anni precedenti.
 10. Clayton JA. Studying both sexes: a guiding principle for biomedicine. *FASEB J.* 2016 Feb;30(2):519-24. doi: 10.1096/fj.15-279554.
 11. Rochon PA, Mason R, Gurwitz JH, Increasing the visibility of older women in clinical research. *Lancet.* 2020 May 16;395(10236):1530-1532. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30849-7. PMID: 32416775.
 12. <https://www.istat.it/it/files/2022/09/REPORT-PREVISIONI-DEMOGRAFICHE-2021.pdf>.
 13. Rochon PA, Mason R, Gurwitz JH. Increasing... cit.
 14. Tinetti ME, The gap between clinical trials and the real world: extrapolating treatment effects from younger to older adults. *JAMA Intern Med.* 2014 Mar;174(3):397-8.
 15. Rochon PA, Petrovic M, Cherubini A, Onder G, O'Mahony D, Sternberg SA, Stall NM, Gurwitz JH, Polypharmacy, inappropriate prescribing, and deprescribing in older people: through a sex and gender lens. *Lancet Healthy Longev.* 2021 May;2(5):e290-e300.
 16. Rochon P, Pratt M, Rawdat R, The Impact of Sex and Gender on Prescribing Cascades in Older Adults. *Healthc Q.* 2023 Jan;25(4):6-9.
 17. Reinhard SC, Levine C, Samis S. AARP Public Policy Institute. Home alone: family caregivers providing complex chronic care, 2012. <https://www.aarp.org/ppi/info-2018/home-alone-family-caregivers-providing-complex-chronic-care.html>.
 18. Manteuffel M, Williams S, Chen W, Verbrugge RR, Pittman DG, Steinkellner A, Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines. *J Womens Health (Larchmt)* 2014; 23: 112-19.
 19. WHO, Proposed International Guidelines, 1982.
 20. Tra i documenti e le iniziative principali che hanno impresso la prima svolta negli anni '80 e '90, si ricordano: FDA, Linee Guida per il formato ed il contenuto delle sezioni cliniche e statistiche di richieste di nuovi farmaci, 1988; WHO, Proposed International Guidelines, 1993; FDA, Linee Guida per lo studio e la valutazione delle differenze di sesso nella valutazione clinica dei farmaci, 1993; FDA, FDAMA Women and minorities working group, 1997; FDA - Ufficio per la salute della donna, Programma di educazione per il personale dell'Agenzia riguardo le pubblicazioni sulla salute delle donne, 2001.
 21. Si citano, tra i primi, importanti studi: Martin R.M. et al., Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1998, vol. 46, pp. 505-511; fino ai più recenti Zucker I, Prendergast BJ, Sex differences in pharmacokinetics

- predict adverse drug reactions in women, Biology of Sex Differences*, 2020 Jun 5;11(1):32. Da quest'ultimo lavoro (una metanalisi di 5000 studi) si evince come la farmacologia abbia cercato la causa di tale differenza prevalentemente nel minor peso e nella minore taglia corporea della donna, sottovalutando il basilare "problema di genere" e riportando dati distorti poiché basati sul metabolismo maschile. Su 76 farmaci valutati in questa metanalisi, infatti, emergono forti differenze tra i sessi nella farmacocinetica: nelle donne le concentrazioni di farmaco in circolo risultano in media più alte e necessitano di maggior tempo per la loro eliminazione. Tali risultati evidenziano come le differenze nel metabolismo dei farmaci siano riferibili, prevalentemente, al sesso.
22. Halbreich U, Carson S.W, *Drug Studies in Women of Childbearing Age: Ethical and Methodological Considerations*, J. Clin. Pharmacol, 1989, 9, pp. 328-333. Lyerly AD, 'Experimental pregnancy' revisited. *Theor Med Bioeth*. 2022 Aug;43(4):253-266.
 23. Comitato Nazionale per la Bioetica, *La sperimentazione farmacologica sulle donne*, 28 novembre 2008.
 24. Consiglio Nazionale delle Ricerche, CNR - "Dichiarazione della Commissione per l'Etica della Ricerca e la Bioetica del CNR sulle differenze di genere nella ricerca farmacologica" - 2018.
 25. Palmer-Ross A, Ovseiko PV, Heidari S, *Inadequate reporting of COVID-19 clinical studies: a renewed rationale for the Sex and Gender Equity in Research (SAGER) guidelines*, *BMJ Global Health* 2021;6:e004997; Schiffer V, et al, *The "sex gap" in COVID-19 trials: a scoping review*, *EClinicalMedicine*, November 30, 2020.
 26. Magazine Fondazione Umberto Veronesi, *Sperimentazione e medicina di genere: nei trial 8 su 10 sono uomini*, 28/09/2021; *Medicina di genere: nei trial 8 su 10 sono uomini* | Fondazione Umberto Veronesi (fondazioneveronesi.it).
 27. Brady E, Nielsen M.W, Andersen J.P, et al. *Lack of consideration of sex and gender in COVID-19 clinical studies*. *Nat Commun* 12, 4015 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24265-8>. Gli autori evidenziano come solo il 4% degli studi analizzati indica un piano per includere il sesso/genere come variabile analitica e il 21,2% cita il sesso/genere come dato richiesto nella sola fase di reclutamento. La maggior parte del campione (66,7%) non fa menzione di sesso/genere nella registrazione dello studio. Infine, delle 45 pubblicazioni per studi clinici randomizzati controllati per interventi farmacologici per COVID-19, solo otto (17,8%) riportano risultati disaggregati per sesso o analisi di sottogruppi.
 28. U.S. Food and Drug Administration (FDA): *Zolpidem containing products: Drug Safety Communication - FDA requires lower recommended doses*. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Silver Spring, MD. 2013. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-approves-new-label-changes-and-dosing-zolpidem-products-and>.
 29. Si veda, tra gli altri: Inagaki T, Miyaoka T, Tsuji S, Inami Y, Nishida A, Horiguchi J, *Adverse reactions to zolpidem: case reports and a review of the literature*. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010;12(6):PCC.09r00849; Hoque R, Chesson AL Jr. *Zolpidem-induced sleepwalking, sleep related eating disorder, and sleep-driving: fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography analysis, and a literature review of other unexpected clinical effects of zolpidem*. *J Clin Sleep Med*. 2009 Oct 15;5(5):471-6. Greenblatt DJ, Harmatz JS, von Moltke LL, Wright CE, Durool AL, Harrel-Joseph LM, Shader RI, *Comparative kinetics and response to the benzodiazepine agonists triazolam and zolpidem: evaluation of sex-dependent differences*. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000 May;293(2):435-43. Si segnala che, successivamente, alcuni degli Autori dello studio appena citato hanno effettuato ulteriori analisi sugli stessi dati, insieme ad una revisione della letteratura, giungendo alla differente conclusione che la riduzione del dosaggio nelle donne non è supportata da prove scientifiche disponibili e può, al contrario, portare a sottodosaggio e al conseguente rischio di insonnia non adeguatamente trattata: Greenblatt DJ, Harmatz JS, Roth T, *Zolpidem and Gender: Are Women Really At Risk?*, *J Clin Psychopharmacol*. 2019 May/June;39(3):189-199.
 30. Staner L, Ertlé S, Boeijinga P, Rinaudo G, Arnal MA, Muzet A, Luthringer R. *Next-day residual effects of hypnotics in DSM-IV primary insomnia: a driving simulator study with simultaneous electroencephalogram monitoring*. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005 Oct;181(4):790-8. Verster JC, Roth T, *Gender differences in highway driving performance after administration of sleep medication: a review of the literature*. *Traffic Inj Prev*. 2012;13(3):286-92.
 31. Mexas F, Efron A, Luiz RR, Cailleaux-Cezar M, Chaisson RE, Conde MB, *Understanding and retention of trial-related information among participants in a clinical trial after completing the informed consent process*. *Clin Trials*. 2014 Feb;11(1):70-6.
 32. Federazione Nazionale degli Ordini dei Tecnici Sanitari di Radiologia Medica, delle Professioni Tecniche, della Riabilitazione e della Prevenzione e l'Associazione di promozione sociale EngHea *Engendering Health: progetto SeGeA*.

Attività del Centro di Riferimento della Medicina di Genere dell'ISS nella valutazione degli effetti tossicologici degli interferenti endocrini

Sabrina Tait, Elena Ortona

Centro di riferimento per la medicina di genere, Istituto Superiore di Sanità

La tossicologia sesso/genere-specifica individua le differenze nella risposta alle sostanze chimiche sulla base del sesso e del genere. A questo scopo, in ognuna delle quattro fasi della valutazione del rischio, occorre analizzare le differenze di sesso/genere, con particolare riguardo alla metabolizzazione dei composti chimici, agli organi target, agli effetti, all'esposizione e alla relazione dose-risposta. È però importante definire in modo chiaro i termini "sesso" e "genere" in quanto essi influenzano differentemente gli aspetti sopra citati. In particolare, il sesso determina le caratteristiche biologiche di un individuo legate all'assetto cromosomico e alla produzione di ormoni sessuali, che a loro volta determinano le caratteristiche dimorfiche di molti organi, le gonadi *in primis*. Il sesso quindi determina la diversa capacità di metabolizzare le sostanze chimiche, il loro trasporto ed escrezione (tossicocinetica e tossicodinamica), influenzando quindi sulla suscettibilità all'esposizione, nonché sui

possibili effetti avversi. Il genere, invece, si riferisce a caratteristiche sociali, culturali, economiche e allo stile di vita, che derivano da scelte individuali e che influenzano principalmente lo scenario di esposizione.

Storicamente la tossicologia si è occupata solo marginalmente di includere la valutazione del sesso/genere, sia per ciò che concerne gli studi animali, in cui vengono impiegati prevalentemente maschi per evitare di tenere in considerazione il ciclo estrale delle femmine, sia negli studi umani dove spesso, nonostante si arruolino individui di entrambi i generi, l'analisi dei dati non viene stratificata per sesso/genere. Ciò determina un serio *gap conoscitivo*, non solo a livello scientifico, ma anche a livello regolatorio perché, in mancanza di informazioni precise sui diversi effetti e sui livelli di esposizione in uomini e donne, non è possibile effettuare una valutazione del rischio sesso/genere specifica.

Fra le sostanze a cui la popolazione ge-

nerale è esposta giornalmente, gli Interferenti Endocrini (IE) hanno una particolare rilevanza nell'ambito della tossicologia di genere data la loro capacità di alterare il sistema endocrino. All'interno di questa vasta classe di composti, vi sono sostanze con varie strutture chimiche e con diversi impieghi, ad esempio come plasticizzanti (contenuti nelle plastiche anche a contatto con gli alimenti), ritardanti di fiamma (presenti in tessuti, mobili, apparecchiature elettroniche e audiovisive per ridurre l'infiammabilità), preservanti (ad esempio nei cosmetici) o pesticidi. Il loro meccanismo d'azione in genere implica un'interazione, agonista o antagonista, con i recettori nucleari degli ormoni steroidei all'interno delle cellule bersaglio, principalmente quelli per gli estrogeni (ER α , ER β , ERR γ , GPER) e gli androgeni (AR), con conseguente alterazione dei segnali e dell'attivazione di geni da essi dipendenti. Gli IE, però, possono anche competere con alcuni ormoni per il legame alle proteine seriche, alterando quindi il trasporto degli ormoni nel circolo sanguigno, oppure possono alterare l'attività di alcuni enzimi necessari alla sintesi degli ormoni stessi.

Il Gruppo di Tossicologia del Centro di Riferimento di Medicina di Genere si occupa da anni di investigare effetti, modi d'azione ed esposizione a IE in ottica di genere, attraverso studi sulle cellule *in vitro*, sui modelli animali *in vivo* e sugli esseri umani. Di seguito vengono illustrati alcuni approcci e risultati ottenuti.

Esposizione

L'esposizione a sostanze chimiche presenti nell'ambiente o negli alimenti è strettamente dipendente dai luoghi frequentati, dalle abitudini alimentari, dallo stile di vita, dalla condizione socio-economica, dall'area geografica di residenza, dall'uso di cosmetici o di altri prodotti di consumo. Queste diverse componenti possono derivare da scelte volontarie o essere condizionate

da fattori esterni sociali e rappresentano, pertanto, orientamenti genere-specifici.

Nell'ambito del progetto Life PERSUADED ("Biomonitoraggio di ftalati e BPA nei bambini italiani e associazione con patologie infantili: il progetto europeo LIFE PERSUADED"; LIFE13 ENV/IT/000482), abbiamo misurato i livelli di esposizione ai plasticizzanti Bisfenolo A (BPA) e di-etil-esil-ftalato (DEHP) in 900 coppie madri-bambino, arruolando equamente individui residenti nelle tre macroaree geografiche (Nord, Centro e Sud), in aree a diversa densità abitativa (urbana e rurale); i bambini, inoltre, erano equamente suddivisi in tre fasce di età (4-6, 7-10, 11-14 anni) e fra i due sessi. I risultati hanno mostrato che i bambini maschi avevano livelli urinari più alti di DEHP, in particolare nella fascia 11-14 anni e presentavano una maggiore efficienza metabolica nella trasformazione da MEHP (primo metabolita del DEHP) a MEHHP (secondo metabolita), rispetto alle bambine, indipendentemente dall'area di residenza [1]. Nessuna differenza, invece, è stata osservata nei livelli di esposizione a BPA fra bambini e bambine [2]. Lo studio, quindi, ha permesso di determinare i livelli di esposizione di una popolazione suscettibile come quella infantile, considerando contemporaneamente per la prima volta e con un campionamento esteso il sesso, l'età e l'area di residenza. Inoltre, sono state evidenziate differenze metaboliche sesso-specifiche mai descritte in precedenza.

Effetti sesso/genere-specifici

Gli IE possono determinare effetti avversi, anche a basse dosi, sui sistemi riproduttivo, neurologico, metabolico, immunitario, ecc. Di particolare importanza è la finestra di esposizione a tali sostanze, in quanto alcune fasi della vita sono più suscettibili di altre, come ad esempio durante la vita intrauterina, la pubertà, la menopausa o nelle fasi dell'invecchiamento.

Nei nostri studi *in vivo* è sempre prevista l'inclusione di animali di entrambi i sessi per valutare effetti dimorfici sugli organi bersaglio delle sostanze in esame. Inoltre, molti dei nostri studi prevedono somministrazione delle sostanze chimiche in esame nella fase pre- e/o perinatale, fino all'allattamento, in cui molti degli organi sono ancora in sviluppo. Ad esempio, uno studio ha previsto la somministrazione durante la gravidanza del pesticida organofosforico clorpirifos, ampiamente utilizzato in agricoltura per anni ed il cui uso è stato ora limitato, a livelli di dose inferiori a quelle considerate tossiche, inibenti l'azione dell'acetilcolinesterasi [3]. Gli animali maschi, osservati in età adulta, presentavano alterazioni della risposta sociale molto più marcate delle femmine. Inoltre, a tale fenotipo era associata un'aumentata espressione genica del recettore β degli estrogeni nell'ipotalamo ed una ridotta espressione genica del peptide ossitocina nell'amigdala [3], implicando quindi un'interazione endocrina del clorpirifos con ripercussioni sul comportamento. Ipotalamo e amigdala sono particolarmente coinvolti nel comportamento sociale ed emotivo e livelli alterati di ossitocina sono associati a diverse manifestazioni patologiche. Gli effetti a lungo termine da noi osservati, sono stati supportati da altre evidenze nella letteratura, sia attraverso studi con animali da laboratorio che sulla popolazione, dimostrando come il sesso maschile sia più suscettibile all'esposizione al clorpirifos e come questo possa rappresentare un fattore di rischio per malattie neurodegenerative come la sindrome dello spettro autistico che, come noto, ha una prevalenza maschile [4].

Effetti sesso- e organo-specifici sono stati osservati anche nello studio animale svolto nell'ambito del progetto Life PERSUADED, in cui ratti *juvenile* (modello che risulta paragonabile alla pubertà) di entrambi i sessi sono stati trattati con DEHP o BPA a livelli di dose riscontrati nella popolazione infan-

tile italiana sopra descritta. L'esposizione a BPA ha determinato nelle femmine effetti più evidenti a livello epatico con iperplasia dei dotti biliari e focolai di cellule infiammatorie [5]. Nei maschi si sono osservati effetti più severi a livello riproduttivo in seguito ad esposizione con DEHP, con un evidente ritardo dello sviluppo puberale compatibile con il meccanismo anti-androgenico di questo contaminante [6]. Sia BPA che DEHP hanno inoltre indotto alterazioni metaboliche sesso-specifiche: entrambi hanno aumentato i livelli serici di adiponectina solo nei maschi, riducendo i livelli di leptina in entrambi i sessi [5,6]. Nonostante la similitudine degli effetti provocata dai singoli composti, la loro somministrazione in miscela ha rilevato l'esistenza di un meccanismo antagonista nei maschi e di uno sinergico nelle femmine [7], supportando due diversi modi d'azione. È importante sottolineare che BPA e DEHP sono considerati "distruttori metabolici", o obesogeni, cioè sostanze che attivano processi cellulari e metabolici in grado di indurre obesità. Gli ormoni adiponectina e leptina, che fisiologicamente hanno livelli più elevati nelle donne, hanno un ruolo centrale nella regolazione del senso di sazietà, del bilancio energetico e del metabolismo di zuccheri e grassi. Il loro segnale mette in comunicazione il tessuto adiposo con l'ipotalamo, regione del cervello sessualmente dimorfica e da cui dipendono le attività endocrine dell'organismo. Dato l'aumento esponenziale di patologie croniche quali l'obesità, il diabete di tipo 2 e la sindrome metabolica, soprattutto nella popolazione giovanile, i nostri risultati forniscono evidenze di effetti sesso-specifici di due plasticizzanti largamente impiegati e considerati fattori di rischio per tali patologie, in una fase suscettibile e soggetta a cambiamenti ormonali quale la pubertà, con possibili ripercussioni anche a lungo termine. Un'ulteriore conferma dell'azione sesso-specifica di queste sostanze è stata

ottenuta nello studio caso-controllo di Life PERSUADED in cui sono stati analizzati i livelli di esposizione a BPA e DEHP in bambini sani e obesi: solo nelle bambine si è osservata un'associazione significativa fra esposizione ed aumentato rischio di essere obeso [8].

Un aspetto emergente e particolarmente critico nello studio degli effetti degli IE riguarda gli individui che intraprendono un percorso di conversione sessuale e si sottopongono a trattamenti ormonali prolungati. Tale condizione determina una maggiore suscettibilità all'esposizione che non è mai stata investigata. Il nostro gruppo sta mettendo a punto un modello murino di transizione demascolinizzante/femminilizzante e defemminilizzante/mascolinizzante, anche identificando opportuni biomarcatori epatici, per poter studiare gli effetti dell'esposizione a IE nella popolazione transgender [9].

Studio dei meccanismi e *Adverse Outcome Pathways*

Negli ultimi anni molte delle agenzie regolatorie europee e internazionali, come ad esempio l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA), l'Agenzia europea delle sostanze chimiche (ECHA), l'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico (OECD) o l'Agenzia statunitense per la protezione dell'ambiente (EPA), stanno promuovendo l'uso e lo sviluppo di metodi alternativi alla sperimentazione animale, i cosiddetti *New Approach Methodologies* (NAMs), in accordo con il principio delle 3R (*Reduction, Replacement, Refinement*). Questa spinta è guidata da motivi economici, di tempo ed etici. Si consideri, infatti, che le sostanze da valutare in ottemperanza al regolamento REACH sono circa 100.000, pertanto il numero di animali (oltre un centinaio per sostanza seguendo le linee guida dell'OECD), il tempo ed i costi (stimati in oltre 4 milioni di euro applicando una sola linea guida) per valu-

tarle tutte sarebbero insostenibili [10]. Occorre quindi sviluppare metodi alternativi *in vitro* e *in silico* in grado di fornire più rapidamente dati robusti sugli effetti, i meccanismi e le curve dose-risposta determinate dall'esposizione a sostanze chimiche, IE in particolare.

In tale contesto, assume particolare rilevanza l'implementazione di modelli cellulari sesso-specifici. Finora, infatti, non si è prestata molta attenzione al *background* genetico dei modelli cellulari utilizzati, in particolare di quelli tumorali, largamente impiegati per la loro facilità di coltivazione e manipolazione. Con la maggiore diffusione delle cellule primarie e pluripotenti, però, occorre tenere maggiormente in considerazione l'origine maschile o femminile dei donatori, al fine di valutare, anche *in vitro*, effetti e modi d'azione sesso-specifici. In quest'ottica, abbiamo stabilito una collaborazione internazionale per sviluppare modelli cellulari immortalizzati di cellule fetali maschili e femminili ottenuti da interruzioni volontarie di gravidanza, per investigare effetti e meccanismi sesso-specifici degli IE durante la fase più suscettibile dello sviluppo, il primo trimestre, in cui vi è anche la determinazione del sesso del feto, l'attivazione specifica degli ormoni sessuali femminili o maschili e la caratterizzazione sesso-specifica degli organi [10]. Secondo la teoria dell'origine in utero del futuro stato di salute e di malattia di un individuo (*Developmental Origins of Health and Disease*), i fattori che durante la gravidanza influenzano il corretto sviluppo del nascituro possono avere ripercussioni sulla salute anche in fase adulta o nell'anziano [11]. Lo sviluppo di modelli cellulari fetali maschili e femminili, quindi, permetterebbe di studiare nel dettaglio quelle sostanze che rappresentano fattori di rischio rilevanti non solo per gli effetti immediati sul corretto sviluppo del feto, ma anche per alterazioni a lungo termine innescati da un'errata "programmazione" dei meccani-

smi ormonali e metabolici.

Sulla base dei risultati sesso-specifici ottenuti *in vivo* nell'ipotalamo in seguito ad esposizione a clorpirifos, abbiamo iniziato uno studio *in vitro* per indagare i meccanismi molecolari alla base di tale dimorfismo. A tal fine, stiamo impiegando una linea immortalizzata murina di ipotalamo di neuroni GnRH (GT1-7), ottenuta da animali maschi e femmine, quindi di origine cromosomica mista [12], trattandola con CPF a concentrazioni rilevanti per l'esposizione umana in due differenti scenari espositivi, e cioè in presenza di estradiolo o di testosterone a concentrazioni fisiologiche, sia in monostrato che in 3D per formare neurosfere. Risultati preliminari indicano chiaramente che il clorpirifos determina effetti molecolari e sulla funzionalità neuronale diversi in condizioni ipotalamiche femminili o maschili. Ulteriori approfondimenti, anche mediante analisi proteomica, consentiranno di definire nel dettaglio i meccanismi che sottintendono i diversi effetti osservati.

Lo stesso modello ipotalamico murino verrà impiegato anche nel progetto PNRR di partenariato esteso "Heal Italia" per investigare l'alterazione dei segnali ipotalamo-tessuto adiposo da parte di un pesticida neonicotinoide (acetamiprid) ed un polifenolo naturale (acido protocateciuco) per la valutazione del rischio/beneficio. In particolare, colture di adipociti umani di entrambi i sessi verranno trattate con le due sostanze singolarmente o in miscela, ed il mezzo condizionato verrà addizionato alle cellule ipotalamiche. Alternativamente, si metteranno a punto modelli di co-cultura. Marcatori specifici e di funzionalità d'organo verranno analizzati per indagare eventuali alterazioni sesso-specifiche del *signalling* fra tessuto adiposo e ipotalamo il cui sbilanciamento, come descritto in precedenza, rappresenta un elemento critico per l'insorgenza di malattie metaboli-

che quali l'obesità.

L'identificazione dei meccanismi d'azione delle sostanze chimiche in generale, e degli IE in particolare, permette di identificare i bersagli molecolari con cui le sostanze interagiscono (ad esempio i recettori nucleari) e gli effetti a cascata che ne derivano. Un ampliamento di tale concetto, utilizzabile a livello regolatorio per la valutazione del rischio, è rappresentato dalle *Adverse Outcome Pathways* (AOPs), introdotte nel 2012 dall'OECD e che rappresentano dei *framework* concettuali in cui tutta l'evidenza disponibile viene integrata per descrivere come da un evento molecolare iniziale (*Molecular Initiating Event*, MIE) si giunge ad un esito avverso (*Adverse Outcome*, AO), attraverso una serie di eventi chiave (*Key Events*) legati fra loro da causalità diretta o indiretta e da plausibilità biologica. Nelle AOP, il livello di complessità biologica aumenta a partire dal MIE, descritto a livello molecolare, attraverso i KEs descritti a livello molecolare, cellulare, tissutale o d'organo; infine gli AO possono manifestarsi nell'individuo o in un'intera popolazione. Appare evidente che, così come esposto finora, ognuno di questi passaggi può implicare manifestazioni sesso/genere specifiche. In ogni AOP disponibile (<https://aopwiki.org/>), infatti, dovrebbe essere opportunamente descritta la sezione relativa al "*Sex applicability domain*" per indicare tale specificità; purtroppo però, nella maggior parte dei casi, essa risulta mancante o poco approfondita. Nell'ambito della *European Partnership for the Assessment of Risks from Chemicals* (<https://www.eu-parc.eu/>) co-finanziato dall'Unione Europea, siamo coinvolti in diverse attività per l'identificazione e la caratterizzazione di alcune classi di composti ad attività endocrina nel *Work Package 5 (Hazard Assessment)*, che prevede anche l'integrazione e lo sviluppo di nuove AOP. Il primo network di AOP preso in considerazione è quello relativo all'alterazione del

sistema ormonale tiroideo; in tale ambito, abbiamo promosso l'implementazione del "Sex applicability domain".

Conclusioni

Da quanto descritto finora, emergono chiaramente, sebbene non in modo esaustivo, le fasi ed i diversi aspetti di cui tenere conto durante una valutazione tossicologica del rischio sesso/genere specifica e di come il Gruppo di Tossicologia del Centro di Riferimento di Medicina di Genere dell'ISS svolga attività inerenti tutti questi aspetti. Purtroppo questi approcci non vengono ancora sufficientemente impiegati nella ricerca sperimentale, ad esempio non includendo entrambi i sessi negli studi *in vivo*, non disaggregando per genere i dati di esposizione umana ed epidemiologici, non considerando la possibile implementazione di modelli cellulari sesso-specifici, non valutando separatamente qualunque dato, ad esempio proveniente da analisi omiche o altre tecnologie avanzate, in relazione al sesso/genere. La disponibilità di tali dati, permetterebbe di definire livelli di sicurezza sesso/genere specifici per le sostanze chimiche, aumentando così il livello di protezione della popolazione generale.

In tale ambito, le attività dell'Osservatorio sulla Medicina di Genere (<https://www.iss.it/osmg-l-osservatorio>), che ha la funzione di monitorare l'attuazione delle azioni di promozione, applicazione e sostegno alla Medicina di Genere, possono supportare l'attuazione dei principi di Tossicologia di Genere sul territorio nazionale, anche mediante diffusione di apposite Linee Guida, affinché il sesso/genere venga sempre considerato nella valutazione tossicologica delle sostanze chimiche.

Bibliografia

1. Tait S, Carli F, Busani L, Buzzigoli E, Della Latta V, Deodati A, Fabbrizi E, Gaggini M, Maranghi F, Tassinari R, Toffol G, Cianfarani S, Gastaldelli A, La Rocca C; LIFE PERSUADED Project Group. Biomonitoring of Bis (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in Italian children and adolescents: Data from LIFE PERSUADED project. *Environ Res.* 2020; 185:109428. doi: 10.1016/j.envres.2020.109428.
2. Tait S, Carli F, Busani L, Ciociaro D, Della Latta V, Deodati A, Fabbrizi E, Pala AP, Maranghi F, Tassinari R, Toffol G, Cianfarani S, Gastaldelli A, La Rocca C, Life Persuaded Project Group. Italian Children Exposure to Bisphenol A: Biomonitoring Data from the LIFE PERSUADED Project. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(22):11846. doi: 10.3390/ijerph182211846.
3. Venerosi A, Tait S, Stecca L, Chiarotti F, De Felice A, Cometa MF, Volpe MT, Calamandrei G, Ricceri L. Effects of maternal chlorpyrifos diet on social investigation and brain neuroendocrine markers in the offspring - a mouse study. *Environ Health.* 2015; 14:32. doi: 10.1186/s12940-015-0019-6.
4. Lizé M, Monfort C, Rouget F, Limon G, Durand G, Tillaut H, Chevrier C. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and autism spectrum disorders in 11-year-old children in the French PELAGIE cohort. *Environ Res.* 2022;212(Pt C):113348. doi: 10.1016/j.envres.2022.113348.
5. Tassinari R, Narciso L, Tait S, Busani L, Martinelli A, Di Virgilio A, Carli F, Deodati A, La Rocca C, Maranghi F; LIFE PERSUADED Project Group. Juvenile Toxicity Rodent Model to Study Toxicological Effects of Bisphenol A (BPA) at Dose Levels Derived From Italian Children Biomonitoring Study. *Toxicol Sci.* 2020;173(2):387-401. doi: 10.1093/toxsci/kfz226.
6. Tassinari R, Tait S, Busani L, Martinelli A, Narciso L, Valeri M, Gastaldelli A, Deodati A, La Rocca C, Maranghi F; LIFE PERSUADED Project Group. Metabolic, reproductive and thyroid effects of bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) orally administered to male and female juvenile rats at dose levels derived from children biomonitoring study. *Toxicology.* 2021;449: 152653. doi: 10.1016/j.tox.2020.152653.
7. Tassinari R, Tait S, Busani L, Martinelli A, Valeri M, Gastaldelli A, Deodati A, La Rocca C, Maranghi F, The Life Persuaded Project Group. Toxicological Assessment of Oral Co-Exposure to Bisphenol A (BPA) and Bis(2-ethylhexyl) Phthalate (DEHP) in Juvenile Rats at Environmentally Relevant Dose Levels: Evaluation of the Synergic, Additive or Antagonistic Effects. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(9):4584. doi: 10.3390/ijerph18094584.
8. Deodati A, Bottaro G, Germani D, Carli F, Tait S, Busani L, Della Latta V, Pala AP, Maranghi F, Tas-

sinari R, Gastaldelli A, La Rocca C, Cianfarani S. Urinary Bisphenol-A (BPA) and Bis(2-ethylhex-yl)phthalate (DEHP) metabolite concentrations in children with obesity: A case-control study. *Hormone Res Pediatrics* [Under revision].

9. Tassinari R, Tammaro A, Lori G, Tait S, Martinelli A, Cancemi L, Frassanito P, Maranghi F. Risk Assessment of Transgender People: Development of Rodent Models Mimicking Gender-Affirming Hormone Therapies and Identification of Sex-Dimorphic Liver Genes as Novel Biomarkers of Sex Transition. *Cells*. 2023;12(3):474. doi: 10.3390/cells12030474.
10. Luconi M, Sogorb MA, Markert UR, Benfenati E, May T, Wolbank S, Roncaglioni A, Schmidt A, Straccia M, Tait S. Human-Based New Approach Methodologies in Developmental Toxicity Testing: A Step Ahead from the State of the Art with a Feto-Placental Organ-on-Chip Platform. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(23):15828. doi: 10.3390/ijerph192315828.
11. Barker, D.J. The developmental origins of chronic disease. In *Families and Child Health*; Landale, N.S., McHale, S.M., Booth, A., Eds.; Springer: New York, NY, USA, 2013; pp. 3–11.
12. Mellon PL, Windle JJ, Goldsmith PC, Padula CA, Roberts JL, Weiner RI. Immortalization of hypothalamic GnRH neurons by genetically targeted tumorigenesis. *Neuron*. 1990;5(1):1–10.

Differenze di genere in tossicologia occupazionale

Francesca Sellaro, Fabrizio Scafa, Stefano M. Candura

*Unità di Medicina del Lavoro, Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Sperimentale e Forense,
Università degli Studi di Pavia - Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS,
Unità Operativa di Medicina del Lavoro dell'Istituto di Pavia*

Introduzione

L'Organizzazione Mondiale della Sanità introduce il concetto di *medicina di genere*, definendolo come lo studio dell'influenza delle differenze biologico-riproduttive (definite dal sesso) e socio-economiche e culturali (definite dal genere) sulla fisiologia, fisiopatologia e clinica di tutte le malattie, per giungere a decisioni terapeutiche *evidence-based* sia nell'uomo sia nella donna. Una crescente quantità di dati epidemiologici, clinici e sperimentali suggerisce infatti notevoli differenze nell'insorgenza, progressione e manifestazioni cliniche delle malattie comuni a uomini e donne, nonché una differente efficacia degli interventi diagnostico-terapeutici e delle azioni di prevenzione [1-3].

La ricerca scientifica ha per anni trascurato le variabili di genere, indirizzando le metodiche di sperimentazione farmacologiche e cliniche su campioni prevalentemente maschili. La medicina di genere come branca

medica emergente intende superare questo *bias* in un'ottica di multidisciplinarietà e trasversalità. Non solo infatti è opportuno che le donne siano adeguatamente incluse negli studi clinici, ai fini di valutare eventuali differenze fisiopatologiche di malattia rispetto agli uomini; bisogna inoltre considerare gli aspetti socio-economico-culturali di disuguaglianza, come la diversa possibilità di accesso alle cure e ai protocolli diagnostico-terapeutici, che ha un forte impatto sulla salute, intesa come benessere psico-fisico e sociale, soprattutto nei paesi più arretrati. Gli impliciti culturali relativi al genere esistenti nell'ambito organizzativo della sanità hanno infatti un effetto sia nei processi di cura e assistenza, dalla diagnosi alla terapia, sia negli esiti e risultati di tali processi: di conseguenza, l'impegno verso una medicina di genere si traduce nel concretizzare appropriatezza della cura rispettosa del diritto di equità di trattamento tra uomini e donne.

In questa visione, la medicina di genere ap-

pare estremamente complessa e costituisce una sfida per tutte le specializzazioni mediche sensibilizzate a tale valutazione dalla crescente necessità di praticare una medicina *su misura*, cosiddetta *tailored medicine*, personalizzata ed individualizzata [4].

Cenni Storici

La cardiologia è stata tra le prime discipline a riconoscere la necessità di una medicina di genere, tanto che la nascita di tale approccio viene proprio fatta risalire al campo della ricerca sulle malattie cardiovascolari, agli albori degli anni '90. Bernardine Patricia Healy, Direttrice dell'Istituto di Cardiologia del *National Institute of Health* (NIH) degli Stati Uniti, si accorse che la ricerca scientifica in quell'Istituto era condotta solo su uomini e animali maschi e che, a livello clinico, le donne erano sottoposte molto meno degli uomini a procedure diagnostiche e terapeutiche, come ad esempio le procedure di rivascolarizzazione. Scrisse quindi un famoso editoriale sul *New England Journal of Medicine*, intitolato *The Yentl Syndrome*, riferendosi all'eroina di un racconto del Premio Nobel Isaac B. Singer, che dovette rasarsi il capo e vestirsi da uomo per poter entrare nella scuola ebraica e studiare il Talmud, uno dei testi sacri dell'Ebraismo [5].

Da allora l'attenzione alla tematica di genere si è estesa a tutte le branche specialistiche ed è entrata progressivamente a far parte delle sperimentazioni cliniche. Anche la medicina del lavoro ha cominciato a studiare le differenze nelle esposizioni professionali e nell'insorgenza delle patologie lavoro-correlate, tenendo conto delle risposte diverse e delle suscettibilità che caratterizzano i due generi. Già a partire dai primi anni del 1700, Bernardino Ramazzini nel suo celebre trattato *De Morbis Artificum Diatriba* aveva osservato e descritto le differenze delle malattie da lavoro tra uomini e donne. In particolare ai capitoli XVIII,

XIX e XXV sono descritte le malattie delle levatrici, delle nutrici e delle lavandaie [6]. Ramazzini anticipava così un concetto ancora attuale, noto come *segregazione verticale di genere* [7]. Tale termine è usato per descrivere quel fenomeno secondo cui certi lavori sono svolti prevalentemente da uomini (edilizia, metalmeccanica, industria pesante), mentre altri lavori sono svolti nella maggior parte dei casi da donne (insegnanti, pulizie domestiche ecc.). Per tale effetto - pertanto - le esposizioni sono diverse a seconda del genere, poiché maschi e femmine svolgono lavori diversi. La concentrazione occupazionale di un sesso in precisi settori e professioni spiega in parte il motivo per cui la letteratura scientifica ha prodotto scarsi studi confrontando, a parità d'esposizione, i due generi. Oltre a questo fattore, in molti ambiti lavorativi è possibile parlare ancora di *segregazione orizzontale*, fenomeno secondo cui le donne si collocano principalmente ai livelli più bassi della scala gerarchica nell'ambito di una stessa occupazione [7]. Anche la diversità di ruoli sociali e di cariche conseguenti può avere un'influenza sull'esposizione a rischi lavorativi.

Contesto legislativo

Negli ultimi decenni, il tasso di occupazione femminile in Italia è gradualmente aumentato, pur rimanendo importante il divario rispetto all'occupazione maschile, in particolare confrontando il mercato del lavoro italiano con quello degli altri paesi europei. Secondo recenti dati di Confcommercio il tasso di occupazione delle donne in Italia è pari al 43,6%, contro una media europea del 54,1%, con un gap molto più ampio di quello relativo all'occupazione maschile (60,3% in Italia e 64,7% in Europa). Tale divario è ancora più marcato se si considerano i dati del Centro e Sud Italia, dove la percentuale di occupazione femminile è notevolmente inferiore. Nel settore terziario di mercato, però, l'occupazione

femminile supera quella maschile: rispetto al totale dell'economia italiana, infatti, in questo settore lavorano il 75% delle donne mentre la quota maschile è al 52% [8]. Un'analisi dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) su dati europei di pochi anni fa mostrava inoltre che il divario tra il tasso di occupazione delle donne e degli uomini aumenta con il numero di figli. Veniva inoltre osservato che quasi un terzo delle donne occupate lavora part-time, contro l'8% degli uomini [9].

La legislazione italiana in tema di salute della donna lavoratrice è particolarmente ricca. La Costituzione della Repubblica Italiana (articolo 37) sancisce che "La donna lavoratrice ha gli stessi diritti e, a parità di lavoro, le stesse retribuzioni che spettano al lavoratore" e che "Le condizioni di lavoro devono consentire l'adempimento della sua essenziale funzione familiare e assicurare alla madre e al bambino una speciale adeguata protezione".

Oltre ai dettami costituzionali, in Italia esistono diverse leggi che intervengono per la tutela dei diritti delle donne lavoratrici. Il Decreto Legislativo 9 aprile 2008, n. 81 ("Attuazione dell'articolo 1 della legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro") evidenzia la necessità di attuare una valutazione dei rischi presenti nel luogo di lavoro, tenendo conto anche della differenza di genere. L'articolo 1 prevede che "le disposizioni contenute nel Decreto [] garantiscano l'uniformità della tutela delle lavoratrici e dei lavoratori sul territorio nazionale attraverso il rispetto dei livelli essenziali delle prestazioni concernenti i diritti civili e sociali, anche con riguardo a differenze di genere, di età e alla condizione delle lavoratrici []". L'art. 28 prevede espressamente "l'obbligo di considerare tutti i rischi compresi quelli riguardanti gruppi di lavoratori esposti a rischi particolari, tra cui anche quelli [] connessi alle

differenze di genere, all'età, alla provenienza da altri paesi". Per finire, anche l'articolo 40, che disciplina la trasmissione dei dati sanitari e di rischio dei lavoratori agli organi di competenza, richiede l'elaborazione e la comunicazione dei dati con le differenze di genere.

La tematica della medicina di genere ha inoltre acceso un recente dibattito politico che si è compiuto con l'entrata in vigore della Legge 11 gennaio 2018, n. 3, più nota come "Legge Lorenzin", che ha disciplinato l'applicazione e la diffusione della medicina di genere nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN), prevedendo l'adozione di un Piano Formativo Nazionale volto a garantire la diffusione della conoscenza delle differenze di sesso e di genere nei campi di ricerca, prevenzione, diagnosi e cura.

Il punto di vista della medicina del lavoro

Pur esistendo una legislazione molto chiara, sono ancora scarsamente rappresentate le valutazioni dei rischi lavorativi che considerano le differenze di genere. Come anticipato, gli uomini e le donne possono essere esposti a rischi diversi perché fanno lavori diversi, per effetto del fenomeno di segregazione, oppure possono essere esposti agli stessi rischi, ma rispondere in modo diverso. La ricerca scientifica sui rischi e le malattie professionali nella maggior parte dei casi non mette in atto una valutazione tenendo conto dei due generi, poiché in generale le donne sono sottorappresentate negli studi clinici, anche quando si studiano malattie la cui prevalenza nelle donne è simile, o addirittura superiore, a quella negli uomini. Questo fenomeno di *gender blindness* coinvolge non solo le scienze mediche ma anche quelle sociali, e parte dall'assunzione che maschi e femmine siano simili, ad eccezione esclusivamente delle malattie legate alla sfera sessuale e ormonale. Occorre pertanto considerare, nella valutazione dei rischi come nella definizione dell'idoneità al lavoro, la ge-

nerale diversità nelle esposizioni, nella suscettibilità ai fattori di rischio e nelle conseguenti patologie. Il medico competente, tramite l'emissione del giudizio d'idoneità alla mansione, è infatti tenuto a tutelare la salute di lavoratrici e lavoratori, andando a prevenire l'eventuale sviluppo di malattie, non solo di natura professionale, e a ridurre il rischio di infortunio.

Un esempio di applicazione della medicina di genere nella tossicologia occupazionale riguarda l'esposizione ai metalli e in particolare al piombo. L'effetto principale di questo metallo è sull'apparato ematopoietico. A livello del sangue periferico, l'intossicazione da piombo si manifesta con un caratteristico quadro clinico noto come anemia saturnina, come conseguenza dell'inibizione della biosintesi dell'eme. La donna risulta più suscettibile perché fisiologicamente ha livelli di emoglobina più bassi rispetto all'uomo. Inoltre il piombo esercita effetti avversi sulla funzione ovarica e sul prodotto del concepimento [10]. Per questo la normativa si è adeguata stabilendo un valore limite biologico più protettivo (più basso) per le donne in età fertile (40 µg/100 mL come valore di piombemia invece di 60 µg/100 mL: cfr. D.lgs 81/2008, allegato XXXIX). Si tratta dell'unico caso previsto dalla legislazione italiana in cui gli indicatori biologici sono diversi nei due generi.

Un altro esempio riguarda la differente struttura antropometrica tra uomo e donna e il conseguente adeguamento in caso di mansioni che prevedano la movimentazione manuale di carichi. Anche in questo caso è presente una segregazione di genere in quanto normalmente sono i maschi a svolgere le attività più faticose. Tuttavia, è opportuno sottolineare che il modello principale per la valutazione dei rischi da movimentazione manuale di carichi (NIOSH: *National Institute for Occupational Safety and Health*) tiene conto di parametri

diversi nei due generi e in funzione dell'età. Altrettanto importanti sono i problemi muscolo-scheletrici riscontrati nelle donne dovuti alla non idoneità degli arredi e degli strumenti di lavoro abitualmente disegnati a misura del sesso maschile. Karen Messing, biologa e ricercatrice canadese che si occupa della valutazione del genere proprio nel campo della salute occupazionale, ha introdotto il concetto di *one-eyed science*, per riferirsi agli studi epidemiologici-ergonomici che non tengono conto delle differenze di genere [11].

L'esempio del lavoro domestico

Il lavoro domestico, definito come "cura della casa e della famiglia", in Italia è ancora prevalentemente appannaggio della donna. Si tratta di un'entità di lavoro caratterizzata da alcune specifiche peculiarità. In particolare, si configura nella maggior parte dei casi come mansione non retribuita e non adeguatamente tutelata, che spesso si aggiunge al carico di altro lavoro salariato. Il soggetto che si occupa della cura di casa e famiglia trascorre molto tempo all'interno delle mura domestiche, con tempi di esposizione alle diverse *noxae* lesive lunghi e difficilmente quantificabili. I fattori di rischio presenti in ambito domestico non differiscono qualitativamente da quelli presenti nei diversi ambienti di lavoro, come il rischio ergonomico, il rischio infortunistico, il rischio chimico e biologico e da stress lavoro-correlato. A questo quadro vanno aggiunti altri aspetti di salute indiretti, come la mancanza di specifici programmi di informazione e formazione sui rischi e la mancata applicazione di ulteriori misure di prevenzione e protezione che interessano gli altri comparti lavorativi, come utilizzo di dispositivi di protezione individuale (si ricordano in proposito le pionieristiche osservazioni della Scuola pavese di medicina del lavoro [12]).

In particolare, il rischio chimico nelle abitazioni è non trascurabile rispetto agli

altri settori lavorativi. Sono numerose le sostanze con cui il soggetto può venire in contatto e che determinano un inquinamento dell'aria indoor, misconosciuto e difficilmente controllabile. Le sorgenti di tali inquinanti sono varie, tra cui l'inquinamento esterno prevalentemente da traffico veicolare, impianti di riscaldamento e condizionamento dell'aria e l'utilizzo di prodotti per la pulizia, l'igiene e la manutenzione. Il contatto ripetuto con alcuni agenti chimici, nella maggior parte dei casi senza l'utilizzo di guanti protettivi, che si perpetua in ambiente umido sulle mani bagnate, può arrecare numerosi danni per la salute. In particolare è responsabile dell'insorgenza di lesioni cutanee con alterazione del film idrolipidico e conseguente rischio di insorgenza di dermatiti di tipo irritativo e/o allergiche da contatto [13]. Tra gli agenti chimici responsabili di infortuni domestici ricordiamo inoltre il monossido di carbonio, che nei mesi invernali comporta ancora un numero non indifferente di decessi, a causa delle esalazioni provenienti da scaldabagni, stufe e camini a legna, in assenza di regolare manutenzione [14, 15].

Tutela della maternità e della salute riproduttiva

Il D.lgs. 151/2001 al capo II prescrive le misure per la tutela della sicurezza e della salute delle lavoratrici durante il periodo di gravidanza e fino al settimo mese di età del figlio. In particolare gli articoli 7 (lavori vietati) e 11 (valutazione dei rischi) disciplinano i lavori vietati o limitati. È infatti vietato adibire le lavoratrici al trasporto e al sollevamento di pesi, nonché ai lavori pericolosi, faticosi ed insalubri. Per il periodo per il quale è previsto il divieto la lavoratrice è trasferita ad altre mansioni, conservando la sua retribuzione e qualifica se inferiori ai precedenti.

Nella lista di lavori pericolosi, faticosi e insalubri rientrano i lavori che espongono

alla silicosi e all'asbestosi, i lavori che comportano una stazione eretta per più di metà dell'orario lavorativo, lavori che comportano l'esposizione alle radiazioni ionizzanti (durante la gestazione e per 7 mesi dopo il parto) e lavori che espongono ad agenti chimici come il piombo e i suoi derivati. Al capo VIII è disciplinato il lavoro notturno, da intendersi dalle ore 24 alle ore 6, vietato dall'accertamento dello stato di gravidanza fino al compimento di un anno di età del bambino.

Tali tutele nascono dalle numerose evidenze scientifiche secondo cui le *noxae* lavorative possono interferire con lo sviluppo embrio-fetale, la fecondità e il ciclo mestruale. In particolare, il piombo, le radiazioni ionizzanti e le temperature elevate sono storicamente ben documentati e determinano rischio di aborto e difetti congeniti [10].

Conclusioni

La medicina di genere non si profila pertanto come una nuova specialità, ma è una necessaria e doverosa dimensione interdisciplinare della medicina che vuole studiare l'influenza del sesso e del genere sulla fisiologia, fisiopatologia e patologia umana. Anche per la medicina del lavoro nasce l'esigenza di adeguarsi a tale modello, facendo rientrare la valutazione delle differenze di genere nei propri protocolli operativi, ai fini di garantire completa tutela della salute e sicurezza sui luoghi di lavoro.

Le discriminazioni che tutt'ora subiscono le donne nella ricerca sperimentale e farmacologica, così come nella cura delle patologie richiedono un cambio di prospettiva generale. Da un lato occorre identificare quali siano le priorità più urgenti per creare una medicina più attenta alle differenze di genere, aumentando la consapevolezza e le conoscenze sui meccanismi alla base delle differenze. Dall'altra è opportuno stimolare lo sviluppo di percorsi scientifici e

regolatori che garantiscano lo studio delle popolazioni maschili e femminili in maniera specifica e selettiva, proponendo protocolli di ricerca distinti se esistono differenze fra maschi e femmine nel percorso e nell'esito della stessa malattia. Il riconoscimento delle differenze deve avere il significato essenziale di permettere il miglior trattamento possibile per le donne e per gli uomini.

Bibliografia

1. Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B. *Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies.* *Diabetes Care* 2000; 23(7): 962-968.
2. Corti MC, Guralnik JM, Sartori L, Baggio G, Manzato E, Pezzotti P, Barbato G, Zambon S, Ferrucci L, Minervini S, Musacchio E, Crepaldi G. *The effect of cardiovascular and osteoarticular diseases on disability in older Italian men and women: rationale, design, and sample characteristics of the Progetto Veneto Anziani (PRO.V.A.) study.* *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50(9): 1535-1540.
3. Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Haug U. *Gender differences in colorectal cancer: implications for age at initiation of screening.* *Br J Cancer* 2007; 96(5): 828-831.
4. König IR, Fuchs O, Hansen G, von Mutius E, Kopp MV. *What is precision medicine?* *Eur Respir J.* 2017; 50(4): 1700391.
5. Healy B. *The Yentl syndrome.* *N Engl J Med.* 1991; 325(4): 274-276.
6. Ramazzini B. *Le malattie dei lavoratori (De morbis artificum diatriba). Edizione italiana a cura di Francesco Carnevale. Libreria Chiari, Firenze, 2000.*
7. Del Re A. *Manuale di pari opportunità.* CLEUP, Padova, 2008, p. 423.
8. *Confcommercio: Comunicato 67/2023.*
9. *Istituto Nazionale di Statistica. La vita delle donne e degli uomini in Europa, ISTAT, Roma, 2020.*
10. Burdorf A, Figà-Talamanca I, Jensen TK, Thulstrup AM. *Effects of occupational exposure on the reproductive system: core evidence and practical implications.* *Occup Med (Lond)* 2006; 56(8): 516-520.
11. Messing K. *Physical exposures in work commonly done by women.* *Can J Appl Physiol* 2004; 29(5): 639-656.
12. Candura F. et al. *Rischi da Lavoro domestico e loro prevenzione. Edizioni rps, Pavia, 1983.*
13. *Autori vari. Atti del 2° Convegno Nazionale*

"Rischi domestici e prevenzione", Pavia, 21 marzo 1987. G Ital Med Lav 1986; 8(5/6): 177-250.

14. Gobbato F. *L'ossicarbonismo acuto in ambiente domestico.* *G Ital Med Lav* 1989; 11(3/4): 103-108.
15. Candura SM, Boeri R. *Monossido di carbonio.* In: Alessio L, Franco G, Tomei F (curatori): *Trattato di Medicina del Lavoro*, Piccin, Padova, 2015, vol. II, pp. 999-1004.

Dipendenze di genere: un viaggio nei numeri delle dipendenze al femminile

Marina Baroni, Claudia Luppi, Roberta Potente, Sabrina Molinaro

Istituto di Fisiologia Clinica - Consiglio Nazionale delle Ricerche

DIPENDENZE DI GENERE: UN VIAGGIO NEI NUMERI DELLE DIPENDENZE AL FEMMINILE

Bisogni di genere e accessibilità alle cure

Storicamente, l'ambito delle dipendenze è considerato prevalentemente maschile (Meyer *et al.*, 2019) e anche a causa di questo retaggio la ricerca scientifica si è spesso concentrata sulle differenze tra uomini e donne nei consumi, sui ruoli riproduttivi e domestici tradizionali femminili (comprese gravidanza e maternità) e sulle attività di reddito informali (accattonaggio o sesso a pagamento). Tuttavia, studi più recenti e una maggiore consapevolezza da parte dei professionisti socio-sanitari hanno portato a una migliore considerazione della realtà dei problemi legati alle dipendenze tra le donne. Al fine di sostenere lo sviluppo di politiche sulle dipendenze sensibili e trasformative dal punto di vista del genere, è quindi necessario descrivere nel dettaglio la situazione attuale. Negli ultimi anni, stiamo assistendo a una riduzione delle differenze di genere, specialmente tra le giovani generazioni. Sebbene siano ancora prevalentemente gli uomini ad avere espe-

rienze di consumo di sostanze psicoattive, sembra che le donne, una volta coinvolte, tendano a sviluppare dipendenza più rapidamente e manifestino conseguenze sociali e sanitarie più gravi rispetto agli uomini (*Global Burden of Disease Study 2015 DALYs and HALE Collaborators*, 2016; Meyer *et al.*, 2019). Il genere femminile, quindi, anche a causa di una fragilità di tipo fisiologico e psico-sociale (Guinle & Sinha, 2020; Kokane & Perrotti, 2020; Fonseca *et al.*, 2021), risulta più esposto ai rischi e alle conseguenze associate al consumo di sostanze. A rendere ancora più complessa la condizione femminile nel mondo delle dipendenze, il fatto che la percentuale di donne che accede ai servizi resti tutt'oggi sempre molto ridotta e coloro che vi arrivano, in molti casi, hanno una lunga storia di autocura. Di fatto è noto quanto gran parte dei servizi dedicati alla cura delle dipendenze non abbia le risorse o le progettualità necessarie per considerare adeguatamente le diverse problematiche legate al

genere, prima fra tutti la necessità di assistenza ai figli e la necessità di un maggiore supporto sociale (EMCDDA, 2022). Gli operatori hanno piena coscienza di queste necessità e per la prima volta in maniera sistematica il tema è stato affrontato durante la VI Conferenza Nazionale sulle Dipendenze “Oltre le fragilità”, aprendo la discussione su come sia sempre più necessaria una presa in carico orientata anche al mondo femminile da parte dei servizi (UNICRI, 2015; EMCDDA, 2022; Pompidou Group, 2022). Il ridotto accesso ai servizi da parte delle donne (EMCDDA, 2022), tendenza comune in tutta Europa dove in media il 20% di tutti gli ingressi ai servizi dedicati alla cura delle dipendenze è femminile (EMCDDA, 2022), si abbassa al 14% nel nostro Paese; dato comunque in crescita (+2%) se paragonato al 2021 (Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze 2023 - dati 2022). Sulla base di quanto emerge dalla Relazione, aumentano anche i ricoveri femminili associati al consumo di cocaina e di cannabinoidi pari rispettivamente al 18% e al 4,5% nel 2021 (Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze 2023 - dati 2022). Inoltre, si registrano percentuali più elevate fra le donne relativamente ai ricoveri droga-correlati con anche diagnosi inerenti alle “malattie del sistema nervoso e degli organi di senso” (31,2%; uomini=4,2%). Dall’andamento temporale si osserva un aumento anche dei decessi femminili per *overdose*. I dati mostrano quindi un’importante disparità di genere nell’ambito delle dipendenze e, in questa narrativa, una presa in carico focalizzata sui reali bisogni assume un ruolo fondamentale. In particolare, cresce l’esigenza di intercettare precocemente questo *target* e di strutturare dei servizi in grado di superare le problematiche di genere al fine di facilitare l’accesso ai servizi.

Modelli di consumo e differenze di genere

Lo studio IPSAD® (*Italian Population Survey on Alcohol and other Drugs*) fornisce un’importante panoramica sulle sostanze maggiormente utilizzate dal genere femminile, offrendo una rappresentazione significativa della situazione a livello nazionale. Secondo l’ultimo studio condotto nel 2022, l’8,1% delle donne adulte residenti nel nostro Paese ha consumato almeno una sostanza illegale durante l’anno (mentre l’11,9% è il dato relativo agli uomini). Sebbene i consumi di sostanze rimangano generalmente più diffusi tra gli uomini, è interessante notare che per la prima volta le donne hanno superato gli uomini per quanto riguarda il consumo di oppiacei e oppioidi (1,8% contro l’1,4% degli uomini). Il genere femminile, storicamente, ha mantenuto un primato nell’uso di psicofarmaci, sia quelli prescritti da medici sia quelli assunti senza prescrizione. Secondo lo studio IPSAD®, che si occupa di studiare tali fenomeni, il 23% delle donne tra i 18 e gli 84 anni ha assunto psicofarmaci con prescrizione medica, mentre solo il 13% degli uomini della stessa fascia di età ha riferito il medesimo comportamento. Questo tipo di consumo riguarda principalmente tranquillanti e ansiolitici, seguiti da sonniferi e antidepressivi.

Lo studio ha inoltre descritto l’uso di psicofarmaci senza prescrizione medica (SPM), acquisiti da fonti diverse dai medici, come Internet o conoscenze private. Anche in questo caso, è emerso un interessante legame con il genere femminile: nel 2022, il 5,7% delle donne tra i 18 e gli 84 anni ha riferito di aver consumato psicofarmaci SPM, contro il 3,3% degli uomini. Le tipologie più utilizzate sono state ancora tranquillanti e ansiolitici SPM, seguiti da sonniferi e antidepressivi.

Questi dati rivelano un *trend* preoccupante: il consumo non prescritto di psicofarmaci nella popolazione generale (18-64

anni) è aumentato dal 3,1% nel 2017 al 4,8% nel 2022, con una maggiore incidenza nel genere femminile (donne=6,5%; uomini=3,2%). Questa tendenza solleva interrogativi e richiede un'approfondita analisi per comprendere le ragioni sottostanti e le implicazioni per la salute e il benessere delle donne coinvolte.

È ormai ampiamente riconosciuto che l'abuso di psicofarmaci possa portare a una vera e propria dipendenza da questi farmaci, oltre a causare numerose complicazioni croniche per la salute (EMCDDA, 2021). Considerando questa situazione e il fatto che in alcuni paesi industrializzati il genere femminile mostri una maggiore prevalenza di patologie ascrivibili alla sfera dei disturbi depressivi e ansiosi (Kiely, Brady, & Byles, 2019), diventa fondamentale adottare un monitoraggio attento e servizi assistenziali mirati a questa problematica. Tale approccio potrebbe aiutare a contrastare l'espandersi del fenomeno e favorire lo sviluppo di programmi di prevenzione efficaci.

Sfide emergenti tra le giovanissime

Attraverso lo studio ESPAD® Italia (*European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs*), si osserva come la maggior esposizione femminile relativa al consumo di psicofarmaci SPM interessi anche la popolazione studentesca italiana (15-19 anni). Nel corso del 2022, il 15,1% delle studentesse ha consumato questa categoria di psicofarmaci contro il 6,5% degli studenti. Nel dettaglio, la categoria di psicofarmaci SPM maggiormente consumata è stata quella dei farmaci per dormire (10,8%), seguiti da quelli per le diete (4,2%), per l'attenzione (4%) e per l'umore (4%). Il dato interessante che emerge dallo studio rispetto a questo fenomeno è che le ragazze sembrerebbero utilizzare psicofarmaci SPM in maniera "consapevole" e "competente" ipotizzando l'utilizzo degli stessi ai fini di automedicazione. Si osserva infatti, ad esempio, come il 35,1% delle studentesse utilizzi psi-

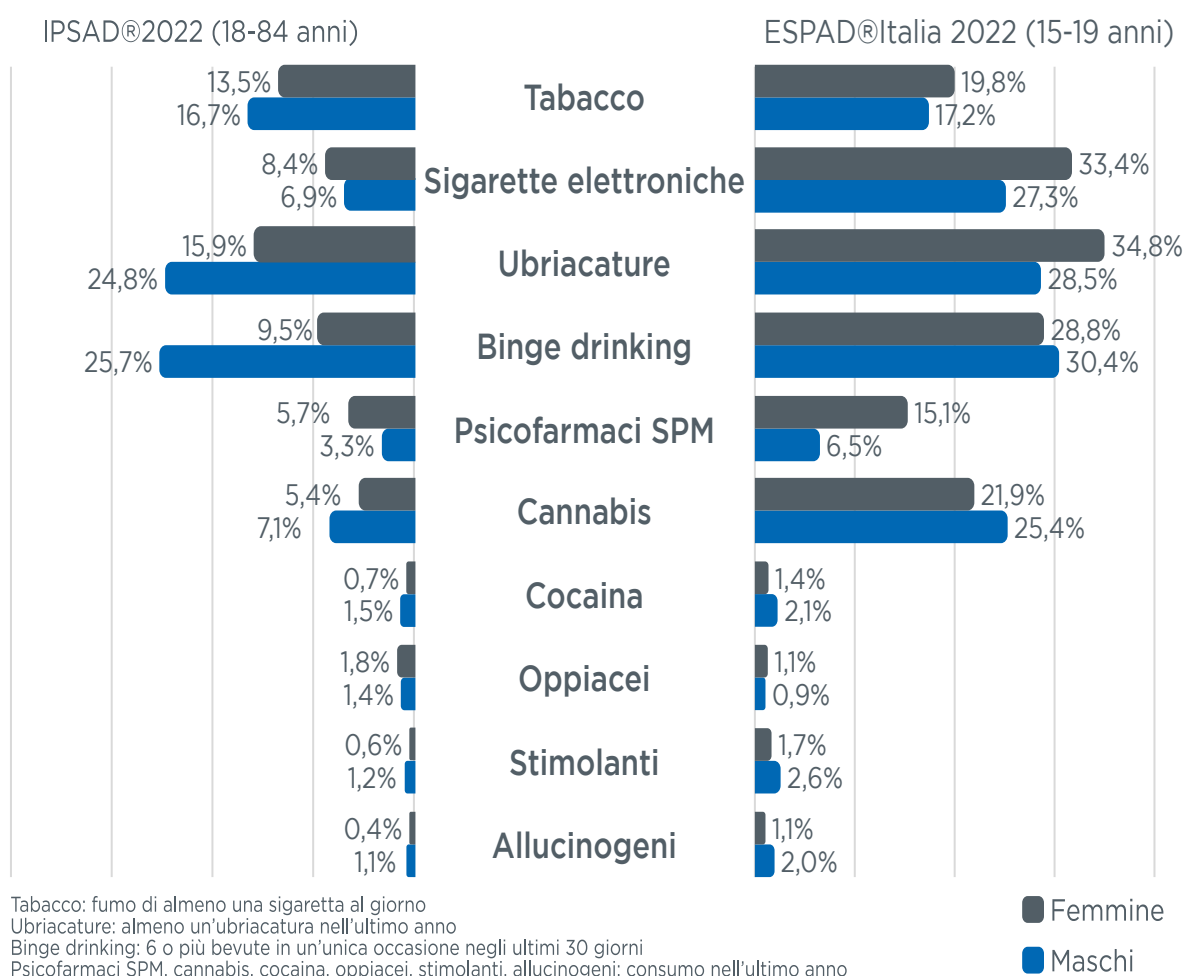
cofarmaci SPM per dormire con l'obiettivo di stare meglio con sé stesse e il 69% consumi quelli per le diete al fine di migliorare il proprio aspetto fisico. Così come per la popolazione adulta, questo fenomeno necessita di un chiaro approfondimento anche tra le giovanissime in considerazione del fatto che, nel 2022, è stata registrata la prevalenza di utilizzo di psicofarmaci SPM nel corso dell'anno più alta dal 2007, evidenziando la crescita esponenziale di tale tipologia di consumo. Inoltre, se il divario di genere tra i giovani è ancora presente per ciò che riguarda l'utilizzo di sostanze psicoattive illegali, si osserva una riduzione della forbice fra le giovanissime (15-16 anni). Per sostanze come cocaina, cannabinoidi sintetici, ketamina e oppioidi sintetici si osservano percentuali di consumo nell'anno più elevate tra studentesse 15enni rispetto ai coetanei. Tuttavia, il divario maggiore lo si osserva relativamente all'utilizzo di sostanze psicoattive legali come tabacco e alcol: rispetto al consumo di prodotti a base di nicotina, ad esempio, sono soprattutto le ragazze ad aver utilizzato sigarette elettroniche (33,4%; maschi=27,3%) e aver fumato almeno una sigaretta al giorno nel corso dell'ultimo anno (19,8%; maschi=17,2%). Il medesimo *pattern* si osserva anche per quanto riguarda il consumo di bevande alcoliche: l'andamento temporale mostra una progressiva riduzione delle differenze di genere fino a registrare il superamento dei consumi femminili su quelli maschili nel 2022, soprattutto rispetto agli eccessi alcolici: sono infatti il 34,8% le giovanissime che riferiscono di essersi ubriacate durante l'anno, mettendo particolarmente in evidenza un graduale cambiamento dei consumi, considerando che l'utilizzo di alcol tra i giovani è da sempre considerato tipicamente maschile (Skewes & Gonzalez, 2013). Infine, risulta importante menzionare anche tutti quei cambiamenti più strettamente associati alla sfera comportamentale a cui stiamo assistendo. In questo qua-

dro, sono soprattutto le ragazze a essere maggiormente coinvolte in tutti i cosiddetti “consumi digitali” trascorrendo più tempo su Internet e facendo maggiormente esperienza di fenomeni quali il cyberbullismo. In particolare, sulla base anche di quanto emerge in letteratura, questi comportamenti potrebbero in qualche modo esporre anche all'utilizzo di sostanze psicoattive (Nawi *et al.*, 2021; Biagioni *et al.*, 2023); i dati in letteratura fanno quindi ipotizzare una potenziale interconnessione tra i due ambiti (“analogico” e “digitale”) tra i giovanissimi, sottolineando l'importanza e la necessità di considerarli come un *continuum* tra due mondi apparentemente diversi.

Prevalenze di consumo nella popolazione adulta (18-84 anni) e studentesca (15-19 anni).

Consumo di sostanze e violenza di genere

Le donne che fanno uso di sostanze psicoattive affrontano numerose sfide, come evidenziato da diversi studi (EMCDDA, 2022), tra le quali gli atti di violenza subita. La letteratura ha sottolineato una possibile associazione tra l'uso di sostanze psicoattive e l'esperienza di violenza sessuale (Fonseca *et al.*, 2021; EMCDDA, 2022). La lettura dei dati Istat (Istat, 2023) mostra, nel periodo 2017-2021, un costante aumento dell'incidenza degli accessi femminili al pronto soccorso con indicazione di violenza; nel 2021, rispetto al 2020, l'incremento è stato pari al 12,4%. In particolare, le diagnosi violenza-correlate sembrerebbero essere maggiormente associate a traumi, avvelenamenti, problemi di salute



Fonte: IPSAD®2022; ESPAD®Italia 2022 - IFC-CNR.

mentale e abuso di droghe senza dipendenza (Istat, 2023). Nel 2022, secondo lo studio IPSAD®, circa il 9% delle donne fra i 18 e gli 84 anni ha riferito di aver subito atti di violenza fisica e il 50,4% violenza più prettamente psicologica. Inoltre, tra chi ha riferito di aver subito comportamenti di violenza fisica, si osservano percentuali più elevate relative all'aver consumato almeno una sostanza psicoattiva illegale nel corso dell'anno (17,5%) rispetto a chi non ha vissuto tali comportamenti (7,5%). Si evidenzia quindi una sempre più marcata necessità di creare sinergie territoriali tra centri antiviolenza e servizi dedicati alla cura e prevenzione delle dipendenze.

Conclusioni

Dai dati presentati emerge chiaramente come il cambiamento di genere sia già in atto. Il mondo delle dipendenze sta vivendo diverse trasformazioni fra le quali una diminuzione della differenza fra i generi. A oggi, è divenuto indispensabile considerare e prendere atto di tutte le sfide a cui i servizi e la società sono chiamati a rispondere; soprattutto per quanto riguarda la presa in carico delle giovanissime, caratterizzata da un quadro in continua evoluzione che necessita di essere attenzionato.

I dati presentati, unitamente al notevole lavoro svolto per la preparazione della VI Conferenza Nazionale sulle Dipendenze "Oltre le Fragilità" e per la stesura del Piano d'azione Nazionale Dipendenze (PAND), testimoniano un cambiamento in corso nel mondo delle dipendenze.

Gli operatori dei servizi pubblici e privati per le Dipendenze sono consapevoli dell'importanza di adeguare i servizi e i percorsi di presa in carico globale della persona. Risulta fondamentale prendersi cura dei bisogni e delle necessità emergenti, mettendo in atto percorsi mirati per raggiungere le giovani donne esposte ai rischi dei consumi psicoattivi. Lo sviluppo

di programmi e interventi di prevenzione su misura è diventato indispensabile per comprendere e contrastare un fenomeno sempre più complesso.

Questo impegno nella comprensione e nel contrasto delle dipendenze è un segno positivo del cambiamento in atto, riflettendo una maggiore consapevolezza e attenzione verso il crescente impatto di queste problematiche nella società. Attraverso l'adeguamento dei servizi, l'intercettazione precoce dei consumi a rischio e l'implementazione di programmi di prevenzione mirati, sarà possibile affrontare con maggiore efficacia le sfide poste dalle dipendenze, specialmente per quanto riguarda il genere femminile e le situazioni di polidipendenza.

Referenze

Atti della VI Conferenza nazionale sui problemi connessi con la diffusione delle sostanze stupefacenti e psicotrope (articolo 1, comma 15, del D.P.R. 9 ottobre 1990, n. 309) <https://www.politicheantidroga.gov.it/it/notizie/notizie/vi-conferenza-nazionale-sulle-dipendenze-oltre-le-fragilita-genova-27-e-28-novembre-2021/>.

Biagioni, S., Baroni, M., Melis, F., Baldini, F., Menicucci, D., Potente, R., & Molinaro, S. (2023). *Cyberbullying Roles and the Use of Psychoactive Substances: A Systematic Review*. *Adolescent Research Review*, 1-33. <https://doi.org/10.1007/s40894-023-00205-z>.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2021), *Non-medical use of medicines: health and social responses* https://www.emcdda.europa.eu/publications/mini-guides/non-medical-use-of-medicines-health-and-social-responses_en.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2022), *Women and drugs: health and social responses*, https://www.emcdda.europa.eu/publications/mini-guides/women-and-drugs-health-and-social-responses_en.

Fonseca, F., Robles-Martínez, M., Tirado-Muñoz, J., Alias-Ferri, M., Mestre-Pintó, J. I., Coratu, A. M., & Torrens, M. (2021). *A gender perspective of addictive disorders*. *Current addiction reports*, 8, 89-99. <https://doi.org/10.1007/s40429-021-00357-9>.

Global Burden of Disease Study 2015 DALYs and HALE Collaborators Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015 *Lancet*, 388 (2016), pp.

1603-1658.

Guinle, M. I. B., & Sinha, R. (2020). The role of stress, trauma, and negative affect in alcohol misuse and alcohol use disorder in women. *Alcohol research: current reviews*, 40(2). <https://doi.org/10.35946/arcr.v40.2.05>.

<https://www.istat.it/it/files//2023/05/Accessi-pronto-soccorso-donne-5mag2023.pdf>.

Kiely, K. M., Brady, B., & Byles, J. (2019). Gender, mental health and ageing. *Maturitas*, 129, 76-84. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.09.004>.

Kokane, S. S., & Perrotti, L. I. (2020). Sex differences and the role of estradiol in mesolimbic reward circuits and vulnerability to cocaine and opiate addiction. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 14, 74. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00074>.

Meyer, J. P., Isaacs, K., El-Shahawy, O., Burlew, A. K., & Wechsberg, W. (2019). Research on women with substance use disorders: Reviewing progress and developing a research and implementation roadmap. *Drug and alcohol dependence*, 197, 158-163. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.01.017>.

Nawi, A. M., Ismail, R., Ibrahim, F., Hassan, M. R., Manaf, M. R. A., Amit, N., ... & Shafurdin, N. S. (2021). Risk and protective factors of drug abuse among adolescents: a systematic review. *BMC public health*, 21(1), 1-15. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11906-2>.

Piano di Azione Nazionale Dipendenze 2022-2025 https://www.pand-dpa.it/wp-content/uploads/2022/11/PAND_____booklet_A4_digital.pdf.

Pompidou Group – Council of Europe. Implementing a gender approach in drug policies: prevention, treatment and criminal justice, 2022. <https://rm.coe.int/2022-ppg-implementing-a-gender-approach-in-drug-policies-a-pg-handbook/1680a66835>.

Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia anno 2023 (dati 2022) <https://www.politicheantidroga.gov.it/it/attivita/relazioni-annuali-al-parlamento/relazione-annuale-al-parlamento-sul-fenomeno-delle-tossicodipendenze-in-italia-anno-2023-dati-2022/>

Skewes, M. C., & Gonzalez, V. M. (2013). The biopsychosocial model of addiction. *Principles of addiction*, 1, 61-70.

UNICRI. Promoting a gender responsive approach to addiction, 2015. <https://unicri.it/promoting-gender-responsive-approach-addiction>.

Tossicologia di genere in oncologia: un breve excursus

Alvise Mattana*/, Eleonora Lai*, Umberto Basso*, Davide Bimbatti*, Marco Maruzzo***

**U.O.C. Oncologia 1 – Dipartimento di Oncologia, Istituto Oncologico Veneto IOV - IRCCS, Padova*

***Dipartimento di Medicina clinica, sanità pubblica, scienze della vita e dell'ambiente
- Università degli Studi dell'Aquila*

TOSSICOLOGIA DI GENERE IN ONCOLOGIA

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce il termine “genere” come il risultato di criteri costruiti su parametri sociali e su ruoli attribuiti ad un sesso e come elemento portante per la promozione della salute.[1]

In ambito medico il concetto di genere viene associato al sesso alla nascita. Infatti, con tale terminologia si vanno a identificare aspetti anatomici, fisiologici e genetici del paziente. Invece, il termine italiano genere, che deriva dal latino *genus*, indicante una nozione che comprende in sé più specie, e che traduce l'anglosassone *gender*, riveste differenti significati a seconda del contesto. Nelle scienze umane e sociali, serve a designare i molti e complessi modi in cui le differenze tra i sessi acquistano significato e diventano fattori strutturali nell'organizzazione della vita sociale. In questo senso, al di là del sesso biologico o genetico, è rilevante l'identità di genere individuale. Tale concetto vuole significare il modo in cui ogni persona vede sé stessa: uomo, donna

o altro (definito come non binario). Questa condizione può essere la risultante di una combinazione di mascolinità e femminilità, nessuna delle due o un'identità che può cambiare nel tempo.

Il concetto di genere in oncologia è legato sia alla presenza di specifici tumori (es: ovarico, prostatico) che sono legati alla presenza di organi legati al genere genetico, sia al fatto che per altre neoplasie vi sono incidenze diverse tra i sessi, finora sempre valutati in modo binario e con riferimento al sesso genetico alla nascita. Tale dato, peraltro, dovrà in futuro essere rivisto e tenere conto del riconoscimento dell'identità di genere e delle attività sociali ed umane e agli stili di vita collegati alla identificazione di genere e che, in ultima analisi, sono legati spesso ai fattori di rischio noti per l'insorgenza delle neoplasie. Infine, la non corretta identificazione del genere biologico e di riconoscimento di un paziente può comportare un'esposizione maggiore a rischi di errata interpretazione

dei parametri di laboratorio e di dosaggio farmacologico [2].

Il tema dell'identità di genere è ancora ampiamente dibattuto nei risvolti pratici ed operativi, ma innegabilmente è un argomento dal quale non è possibile prescindere. Negli ultimi anni si stanno facendo passi avanti nel senso dell'inclusività: sono state introdotte linee guide neutre (es. linee guida ASCO [2] [3]), si sta promuovendo la tematica all'interno della comunità scientifica e si stanno organizzando strutture sanitarie idonee per accogliere tutti i pazienti e i loro bisogni. Con tale intento, ad esempio, a Padova è stato istituito dalla Regione Veneto un Centro di riferimento regionale per i disturbi dell'identità di genere.

Incidenza e sopravvivenza

Un recente lavoro epidemiologico, che ha preso in considerazione oltre 4 milioni di pazienti, evidenzia come i maschi hanno una incidenza di tumori generalmente superiore alle femmine nella maggior parte delle sedi tumorali, con una prognosi leggermente inferiore. Vengono inoltre evidenziate differenze di incidenza in base ad una stratificazione per età, con una maggior incidenza per il sesso femminile nella fascia di età 15-39 anni. Esistono inoltre delle differenze tra le istologie che si manifestano tra i due sessi [4].

I motivi di tali differenze in incidenza e sopravvivenza non risultano ancora completamente chiari, anche se possono essere attribuite a fattori comportamentali (ad esempio: tabagismo, differenze occupazionali, alimentazione e altro), ambientali (ad esempio: l'esposizione al virus del papilloma umano, HPV, metalli pesanti, diossine e altro) e biologiche (ad esempio la presenza di mutazioni genetiche).

Un esempio esplicativo può essere rappresentato del tumore della tiroide. È noto che un fattore di rischio potrebbe essere

l'esposizione agli ftalati [4]. Tali composti sono utilizzati nell'ambito della cosmesi e dei detergenti in quanto migliorano la flessibilità, plasticità e la malleabilità dei materiali. A livello fisiologico, questi elementi interferiscono principalmente con la funzionalità della tiroide. Infatti, sono in grado di legare e attivare i recettori degli estrogeni, degli androgeni e i fattori di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF). Queste alterazioni delle vie di segnalazione possono causare una costante espressione dei recettori estrogeni e favorire una proliferazione cellulare. Altri dati in letteratura evidenziano come il sesso femminile sia maggiormente associato alla espressione di riarrangiamenti del recettore della tirosin-chinasi (RET/PTC1) che suggerisce un possibile ruolo di RET/PTC nella tumorigenesi [6].

Il limite di queste considerazioni ed analisi è che, ad oggi, i pazienti inclusi sono sempre stati categorizzati in modo binario secondo il sesso genetico e mancano invece dati in relazione alla identità di genere, la cui espressione ha implicazioni sui fattori di rischio, sugli stili di vita, sulla diagnosi e, non da ultimo, sull'aspettativa di vita dei pazienti.

Differenze nella gestione della terapia

Uno degli aspetti cruciali in ambito oncologico è rappresentato dalla standardizzazione del dosaggio dei farmaci utilizzati nelle terapie antitumorale.

Già nel 2002 ci si domandava quale fosse il metodo più accurato per calcolare il dosaggio di un chemioterapico: utilizzare la superficie corporea è infatti un metodo di standardizzazione universalmente accettato, che tuttavia non prende in considerazione la variazione interpersonale che il farmaco subisce una volta somministrato in termini di assorbimento, distribuzione, metabolizzazione ed eliminazione. In questo senso, il rischio è la possibile manifestazione di sot-

to- o sovradosaggio della terapia in atto [7], con possibili alterazioni sia in termini di efficacia che di tossicità.

Per alcuni farmaci, il dosaggio è già adeguato non tanto alla superficie corporea quanto a parametri di funzionalità d'organo individuale come la *clearance* della creatinina (CrCl). Questo vale ad esempio per il metotressato [8], come pure per alcuni platino-derivati come il carboplatino [9].

La creatinina è infatti un prodotto di degradazione della creatina fosfato che si trova nel muscolo scheletrico e viene secreta dai capillari peritubulari del rene ed è indicativa della funzionalità renale del paziente. Al netto di *range* di riferimento assoluti differenti per sesso [10], esistono differenti modalità per calcolare la *clearance* della creatinina, con variabili differenti tra le quali in modo costante il sesso del paziente [11].

È quindi evidente che per un corretto dosaggio terapeutico, le variabili del paziente sono dei parametri indispensabili da considerare, e tra queste il genere non è un fattore trascurabile. Inoltre, tali variabili sono decisive soprattutto nelle situazioni *borderline* nelle quali il medico si trova a valutare delle condizioni complesse legate allo stato del paziente e di conseguenza alla possibilità di svolgere il trattamento.

Eventi avversi

Gli effetti collaterali delle terapie oncologiche sono uno degli aspetti che preoccupano maggiormente il paziente. Maarten Hofmann *et al.* hanno studiato, in una coorte di oltre mille pazienti, l'aspettativa degli effetti collaterali correlati al trattamento oncologico, facendo emergere che esistono diversi fattori che influenzano tale aspettativa. Uno di questi è rappresentato dal sesso. Infatti, il sesso femminile si aspetta più effetti collaterali rispetto al sesso maschile [12]. Inoltre, è interessante notare che esistono delle differenze anche nella

percezione della qualità di vita: ad esempio, la caduta dei capelli è un effetto collaterale molto più preoccupante nel sesso femminile, ma che occupa uno degli ultimi posti per il corrispettivo maschile [12], [13]. In aggiunta, un recente studio ha valutato l'incidenza della depressione in pazienti oncologici durante il loro trattamento. Tale lavoro suggerisce che le pazienti di sesso femminile hanno maggiori probabilità di manifestare sintomi depressivi rispetto al sesso maschile. Gli autori ipotizzano che tale differenza possa essere attribuita alla gravità delle problematiche fisiche riscontrabili durante il trattamento [14]. Concorde mente, uno studio prospettico che prendeva in considerazione 587 pazienti con nuova diagnosi di tumore riportava che il sesso femminile era più a rischio di ansia, depressione e problematiche fisiche (dolore, nausea, febbre, ecc.) [15].

Conoscere la predisposizione di un dato paziente alla manifestazione di determinate complicanze consente al personale sanitario di agire in modo tempestivo per la risoluzione delle necessità attraverso il supporto specialistico, a seconda delle esigenze e migliorando la qualità di vita del paziente.

Le prossime sfide

Il termine *transgender* indica le persone la cui identità di genere non corrisponde al genere e/o al sesso determinato alla nascita. Si definiscono *transgender* le persone che vivono (o hanno vissuto) una incongruenza di genere, presentando un atteggiamento sociale e sessuale che combina caratteristiche del genere maschile e femminile, senza identificarsi interamente in nessuno dei due e quelle persone che si identificano in modo transitorio o persistente con un genere diverso da quello assegnato. La popolazione *transgender* negli USA è pari a 1,4 milioni di adulti (0,55% della popolazione) [16].

Per molte di queste persone, il processo di cambiamento di genere è rilevante. Prendendo in considerazione tale processo, si possono identificare diversi step. Il primo è quello di modificare l'assetto degli ormoni sessuali del paziente. Il secondo è solitamente caratterizzato dalla chirurgia che coinvolge gli organi sessuali. Tuttavia, ad esempio, nella transizione da maschio a femmina non viene effettuata la prostatectomia. Ne consegue che tali pazienti, nonostante il completamento del processo, possono ancora ammalarsi di carcinoma prostatico. L'incidenza del tumore della prostata nei pazienti con transizione di genere è a oggi sconosciuta [16], ma è evidente che una simile evenienza impone scelte ed atteggiamenti da parte del sistema sanitario del tutto innovativi.

Ad esempio, nella valutazione dei valori di PSA, il cui livello di rischio per il carcinoma della prostata normalmente è rappresentato dal limite di 4 ng/ml, per le pazienti *transgender* in terapia ormonale attiva il *cut off* dovrebbe essere ridotto a 1 ng/ml [17].

Peraltro, le terapie standard nel processo di modifica del sesso ha come effetto la soppressione del testosterone [18], per cui, alla eventuale insorgenza di un carcinoma prostatico, tali pazienti sono già in una fase di castrazione chimica, che è la prima terapia standard per le neoplasie prostatiche, con conseguente difficoltà nella impostazione di una adeguata terapia.

È evidente che sono necessari ulteriori studi per conoscere l'incidenza di situazioni simili a questa, comprendere come gestire tali pazienti e come adeguare le risposte del sistema sanitario ad una situazione clinica del tutto innovativa e con rilevati implicazioni etico-gestionali.

Conclusioni

Il concetto di genere in campo oncologico è presente e riveste più ruoli a differenti livelli. Tuttavia, alla luce di situazioni di di-

versa identità di genere e/o di transizione dell'identità di genere, sulla gestione delle terapie, dei dosaggi dei farmaci, delle tossicità e, in ultima analisi, del paziente in modo globale i dati a disposizione sono estremamente ridotti se non del tutto assenti. Pertanto, maggiori dati e maggiori studi sono indispensabili.

Bibliografia

1. Piano per l'applicazione e La Diffusione Della Medicina Di Genere Available online: <https://www.salute.gov.it/portale/donna/dettaglioPubblicazioniDonna.jsp?lingua=italiano&id=2860> (accessed on 16 June 2023).
2. Alpert, A.B.; Rivers, L.; Manzano, C.; Ruddick, R.; Adams, S.; Obedin-Maliver, J.; Harvey, R.D.; Griggs, J.J.; Operario, D. Debunking Sex and Disentangling Gender From Oncology. *JCO* 2023, *JCO.22.02037*, doi:10.1200/JCO.22.02037.
3. 2021-Guidelines-Methodology-Manual.Pdf Available online: <https://old-prod.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/practice-and-guidelines/documents/2021-Guidelines-Methodology-Manual.pdf> (accessed on 16 June 2023).
4. Dong, M.; Cioffi, G.; Wang, J.; Waite, K.A.; Ostrom, Q.T.; Kruchko, C.; Lathia, J.D.; Rubin, J.B.; Berens, M.E.; Connor, J.; et al. Sex Differences in Cancer Incidence and Survival: A Pan-Cancer Analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2020, *29*, 1389–1397, doi:10.1158/1055-9965.EPI-20-0036.
5. Fiore, M.; Oliveri Conti, G.; Caltabiano, R.; Bufone, A.; Zuccarello, P.; Cormaci, L.; Cannizzaro, M.A.; Ferrante, M. Role of Emerging Environmental Risk Factors in Thyroid Cancer: A Brief Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2019, *16*, 1185, doi:10.3390/ijerph16071185.
6. Su, X.; Li, Z.; He, C.; Chen, W.; Fu, X.; Yang, A. Radiation Exposure, Young Age, and Female Gender Are Associated with High Prevalence of RET/PTC1 and RET/PTC3 in Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis. *Oncotarget* 2016, *7*, 16716–16730, doi:10.18632/oncotarget.7574.
7. Gurney, H. How to Calculate the Dose of Chemotherapy. *Br J Cancer* 2002, *86*, 1297–1302, doi:10.1038/sj.bjc.6600139.
8. Hamed, K.M.; Dighriri, I.M.; Baomar, A.F.; Alharthy, B.T.; Alenazi, F.E.; Alali, G.H.; Alenazy, R.H.; Alhumaidi, N.T.; Alhulayfi, D.H.; Alotaibi, Y.B.; et al. Overview of Methotrexate Toxicity: A Comprehensive Literature Review. *Cureus* 2022, doi:10.7759/cureus.29518.

9. Sprangers, B.; Abudayyeh, A.; Latcha, S.; Perazella, M.A.; Jhaveri, K.D. How to Determine Kidney Function in Cancer Patients? *European Journal of Cancer* 2020, 132, 141-149, doi:10.1016/j.ejca.2020.03.026.
10. Yildirimel, M.; Atalar, M.N.; Abusoglu, S.; Onmaz, D.E.; Sivrikaya, A.; Abusoglu, G.; Unlu, A. Measurement of Serum Creatinine Levels with Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry: Comparison with Jaffe and Enzymatic Methods. *Turkish Journal of Biochemistry* 2021, 46, 263-271, doi:10.1515/tjb-2019-0357.
11. Creatinine Clearanc.
12. Hofman, M.; Morrow, G.R.; Roscoe, J.A.; Hickok, J.T.; Mustian, K.M.; Moore, D.F.; Wade, J.L.; Fitch, T.R. Cancer Patients' Expectations of Experiencing Treatment-Related Side Effects. *Cancer* 2004, 101, 851-857, doi:10.1002/cncr.20423.
13. Carelle, N.; Piotto, E.; Bellanger, A.; Germanaud, J.; Thuillier, A.; Khayat, D. Changing patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy. *Cancer* 2002, 95, 155-163, doi:10.1002/cncr.10630.
14. Wen, S.; Xiao, H.; Yang, Y. The Risk Factors for Depression in Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: A Systematic Review. *Support Care Cancer* 2019, 27, 57-67, doi:10.1007/s00520-018-4466-9.
15. Bergerot, C.D.; Mitchell, H.-R.; Ashing, K.T.; Kim, Y. A Prospective Study of Changes in Anxiety, Depression, and Problems in Living during Chemotherapy Treatments: Effects of Age and Gender. *Support Care Cancer* 2017, 25, 1897-1904, doi:10.1007/s00520-017-3596-9.
16. Crowley, F.; Mihalopoulos, M.; Gaglani, S.; Tewari, A.K.; Tsao, C.-K.; Djordjevic, M.; Kyprianou, N.; Purohit, R.S.; Lundon, D.J. Prostate Cancer in Transgender Women: Considerations for Screening, Diagnosis and Management. *Br J Cancer* 2023, 128, 177-189, doi:10.1038/s41416-022-01989-y.
17. Gooren, L.; Morgentaler, A. Prostate Cancer Incidence in Orchidectomised Male-to-Female Transsexual Persons Treated with Oestrogens. *Andrologia* 2014, 46, 1156-1160, doi:10.1111/and.12208.
18. Patel, K.T.; Adeel, S.; Rodrigues Miragaya, J.; Tangpricha, V. Progestogen Use in Gender-Affirming Hormone Therapy: A Systematic Review. *Endocrine Practice* 2022, 28, 1244-1252, doi:10.1016/j.eprac.2022.08.012.

Le differenze di genere nell'utilizzo di farmaci ipoglicemizzanti e nella prevenzione cardiovascolare ad esso correlata

Chiara Caglioti

Struttura Semplice Sorveglianza Nutrizionale - ATS Brianza

DIFFERENZE DI GENERE NELL'USO DI FARMACI IPOGLICEMIZZANTI E PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE

Le malattie cardiovascolari e il diabete mellito rientrano tra le patologie maggiormente incidenti nella nostra popolazione e nei paesi industrializzati. Determinano importante riduzione delle aspettative di vita, inabilità lavorativa, peggiore qualità della vita personale e sociale, impatto sulla spesa sanitaria per la nostra società. È pertanto di fondamentale importanza, basandosi sui dati epidemiologici a nostra disposizione, attivare tutti gli strumenti conoscitivi e di prevenzione indispensabili per ridurre incidenza e prevalenza di tali patologie. Il primo elemento da valutare nell'ambito di una popolazione a rischio è l'influenza che il genere esercita sul decorso della malattia stessa e sulle azioni intraprese per trattarla. Le evidenze disponibili ci suggeriscono che il decorso e la storia naturale del diabete tipo 2 può essere influenzato dalle diverse caratteristiche tra i due sessi maschile e femminile.

Le evidenze cumulative suggeriscono che le donne affette da diabete mellito abbi-

ano un peggior controllo glicemico rispetto agli uomini e meno facilmente raggiungono il *target* desiderabile di emoglobina glicosilata (HbA1C). Inoltre è stato associato al sesso femminile un maggior rischio di mortalità per tutte le cause, morbidità e mortalità cardiovascolare [1]

È noto che il tessuto adiposo a livello addominale rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di malattie cardiovascolari. Un'elevata percentuale di donne affette da diabete mellito tipo 2 (circa il 70%) possiede una significativa distribuzione addominale della massa grassa: dunque un elevato rischio di eventi cardiovascolari. Tali eventi peraltro sono favoriti dalle variazioni ormonali presenti nelle donne caratterizzati dal venir meno dell'effetto "protettivo" degli estrogeni in fase post menopausale [2]. Le donne diabetiche, infatti, presentano un rischio cardiovascolare da 3 a 6 volte superiore rispetto a quelle non diabetiche. [3]

Le differenze tra i sessi si notano anche nel controllo dei valori pressori e nell'uso di farmaci per la prevenzione e cura delle malattie cardiovascolari (statine, aspirina, beta bloccanti). Analoghe osservazioni sono riportate in diversi *trial* clinici in fase iniziale su alcuni parametri significativamente più elevati di LDL-C ed HbA1C nel sesso femminile. Spesso le donne ricevono un trattamento subottimale rispetto all'effettivo rischio cardiovascolare. Inoltre, i benefici dell'assunzione di farmaci dipendono anche dall'aderenza alla terapia, che sembra essere inferiore nella donna, probabilmente anche per l'elevata percentuale di eventi avversi registrati nel sesso femminile correlati all'assunzione dei farmaci [4]. In un altro studio, il *Dutch Diabetes Pearl Cohort*, rispetto agli uomini, le donne avevano una probabilità più elevata del 16% di essere trattate farmacologicamente in presenza di elevato rischio cardiovascolare associato ad elevati valori di Pressione arteriosa sistolica (RR 0.84 (95% CI 0.73 to 0.98), mentre non vi erano differenze statisticamente significative per il trattamento dell'ipertensione in assenza di una valutazione globale del rischio cardiovascolare (RR 0.91 (95% CI 0.80 to 1.02)). Nessuna differenza è stata riscontrata per i farmaci ipoglicemizzanti in presenza di elevati livelli di HbA1c (RR 0.98 (95% CI

0.67 to 1.45)) e per la terapia ipolipemizzante per elevati valori di LDL-c sia per alto rischio CV (RR 1.06 (95% CI 0.97 to 1.16) che indipendentemente da esso (RR 1.07 (95% CI 0.99 to 1.15)) (figure 1 - 2). Tuttavia la percentuale sia tra gli uomini che tra le donne, che non ricevevano trattamento ottimale per controllo glicemico, ipertensione arteriosa e lipidi, era ampia e variava dal 22% al 56%, mentre le donne avevano meno probabilità di raggiungere i target di HbA1c e LDL-c mantenendo un BMI più elevato (figura 3) [5].

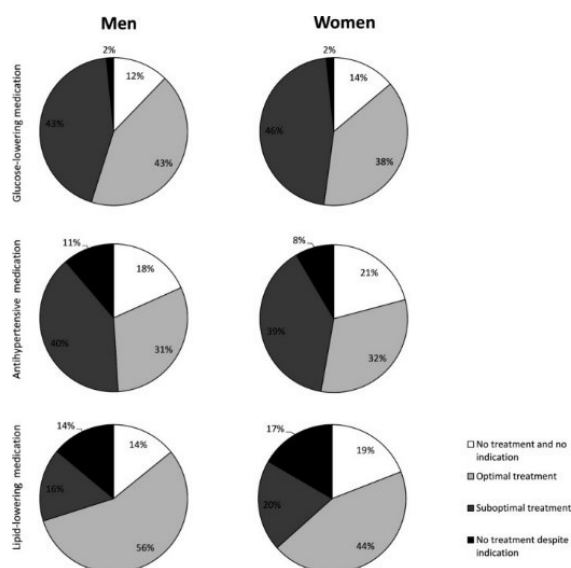


Fig.1 Sex differences in cardiometabolic risk factors, pharmacological treatment and risk factor control in type 2 diabetes: findings from the Dutch Diabetes Pearl cohort

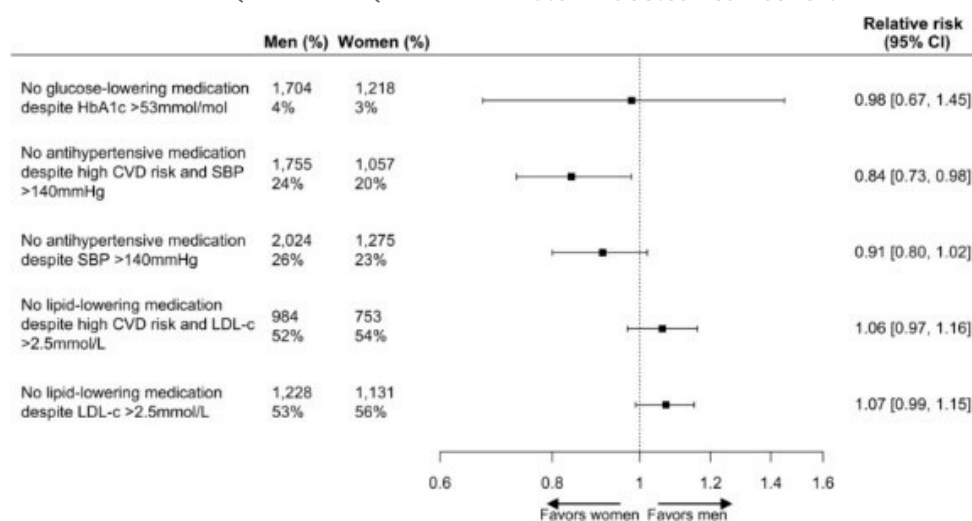


Fig 2 Sex differences in cardiometabolic risk factors, pharmacological treatment and risk factor control in type 2 diabetes: findings from the Dutch Diabetes Pearl cohort.

Diversi studi precedenti hanno evidenziato aspetti dimorfici correlati al sesso maschile e femminile nell'azione di farmaci ipoglicemizzanti orali.

Anche per la nuova classe di farmaci GLP 1 RA sono state osservate differenti risposte tra i due sessi su diversi parametri clinici quali il controllo glicemico, la riduzione di peso e la frequenza di eventi avversi.

I farmaci agonisti del recettore del GLP1 sono una classe di farmaci ipoglicemizzanti orali che mimano la funzione del GLP1 (*Glucagon Like Peptide 1*) endogeno e possiedono potente attività ipoglicemizzante con un buon profilo di sicurezza, presentando un basso rischio di ipoglicemie ed esercitando un effetto protettivo sulla funzione cardiaca e renale e facilitando il calo ponderale. Liraglutide e Semaglutide infatti sono stati approvati per il *management*

dell'obesità e del calo ponderale indipendentemente dalla diagnosi di diabete mellito. La loro azione si esplica sull'adiposità e sull'insulino resistenza, entrambi influenzati dagli ormoni sessuali. In accordo con le linee guida dell'*American Diabetes Association* 2021 i GLP1 trovano indicazione nella terapia di seconda scelta del diabete mellito tipo 2, in associazione alla metformina, quando quest'ultima e la correzione dello stile di vita non sono stati sufficienti per raggiungere un adeguato controllo glicemico. Inoltre sono indicati come prima scelta insieme alla metformina e/o SGLT2 nelle linee guida italiane SID qualora vi sia una storia pregressa di eventi cardiovascolari in assenza di scompenso cardiaco. [6] Tale indicazione si evidenzia per l'effetto positivo sul profilo lipidico, il controllo pressorio e le proprietà antiaterogene.

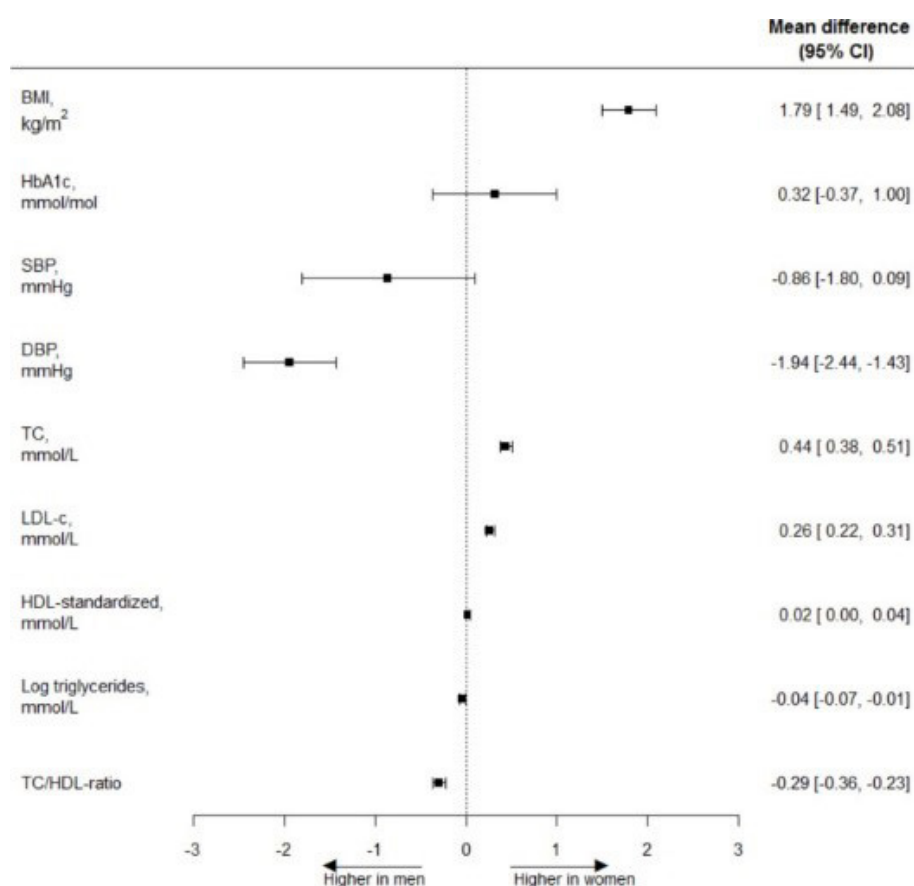


Fig 3 Sex differences in cardiometabolic risk factors, pharmacological treatment and risk factor control in type 2 diabetes: findings from the Dutch Diabetes Pearl cohort.

Nella maggior parte degli studi le donne avevano una maggiore perdita di peso o minor incremento ponderale rispetto agli uomini per entrambe le dosi di Dulaglutide 0.75 mg e 1.5 mg ad eccezione del gruppo Dulaglutide 0.75 mg nello studio AWARD-1. Questo dato è coerente con i risultati riportati per Exenatide bid o una volta a settimana. A questo proposito è stata ipotizzata un'interazione dei farmaci con altri ormoni con modulazione differente tra i due sessi come la leptina. Inoltre i GLP1 ra sembrano avere un effetto additivo sulla risposta anoressogenica alla leptina. Era invece sovrapponibile l'incidenza di ipoglicemia e la riduzione percentuale del valore di HbA1c durante il trattamento [7]. La leptina è una molecola secreta dal tessuto adiposo ed i livelli circolanti sono strettamente correlati alla massa grassa seppur con andamento logaritmico. Le donne, avendo una massa grassa superiore all'uomo e, in particolare massa grassa sottocutanea, hanno livelli più elevati di leptina. Le differenze tra uomo e donna nei livelli circolanti di leptina sono più pronunciate durante la pubertà e la maturazione sessuale. C'è anche un'evidenza che la produzione di leptina è maggiore nel tessuto adiposo sottocutaneo, rispetto al grasso intraddominale e pertanto più elevato nella donna. Inoltre la leptina sembra essere correlata alla concentrazione degli estrogeni circolanti poiché i suoi livelli aumentano con la pubertà e si riducono con la menopausa.[8]

Da una metanalisi che ha preso in considerazione sia la terapia con GLP1 ra che con SGLT2i sembrerebbero invece non esservi differenze statisticamente significative tra i due sessi, con beneficio in entrambi per i maggiori eventi cardiovascolari sia per quanto riguarda l'utilizzo di GLP1RA che di SGLT2 I. Tuttavia, nel dettaglio dei singoli studi della metanalisi, i dati risultavano parzialmente contrastanti (3 studi su SGLT2i mostravano una più significativa riduzione degli eventi cardiovascolari mag-

giori nel sesso maschile piuttosto che nel femminile, mentre i dati da 6 trials su GLP1 ra mostravano una riduzione simile degli eventi cardiovascolari tra i due sessi: lo studio analizzava solo i dati raggruppati per sesso, ma non per le differenze tra i sottogruppi tra i due sessi). Il potere statistico della metanalisi è stato potenziato aggiungendo il *trial* VERTIS CV per gli SGLT2i e AMPLITUDE -O *trial* per GLP1 ra. È stato dimostrato quindi che per il sesso femminile vi è una maggiore riduzione degli eventi cardiovascolari, pari al 25% per gli SGLT2i e al 17% per GLP1 Ras. I dati contrastanti derivano dalla scarsa rappresentatività della popolazione femminile negli studi clinici e la difficoltà a reclutare donne in fase pre menopausale per la valutazione degli *outcomes* cardiovascolari.(9)

Le stesse difficoltà di interpretazione dei dati si ripropongono nei *trial* sui farmaci per la prevenzione degli eventi CV e non sono sempre noti i dati sull'aderenza all'utilizzo di farmaci. Inoltre si osserva un fenomeno di inerzia terapeutica, ovvero le donne ricevono spesso dosi inadeguate di aspirina e statine rispetto agli uomini e vanno incontro a minori procedure di rivascolarizzazione per diagnosticata malattia coronarica. Infine, come già precedentemente accennato, sembra che le donne siano meno complianti degli uomini all'assunzione della terapia e che sperimentino maggiori eventi avversi ad essa associata. [9]

Le principali differenze specifiche per sesso rispetto all'utilizzo di GLP1 ra sono maggiore perdita di peso ed effetti avversi gastrointestinali nella donna. Nella maggior parte degli studi invece si osservano simili livelli di HbA1 C, simile rischio di ipoglicemia, simile riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare.

Le differenze legate al sesso, che riguardano gli aspetti genetici, ormonali e fisiologici, condizionano quindi le risposte di farmacodinamica e farmacocinetica di un

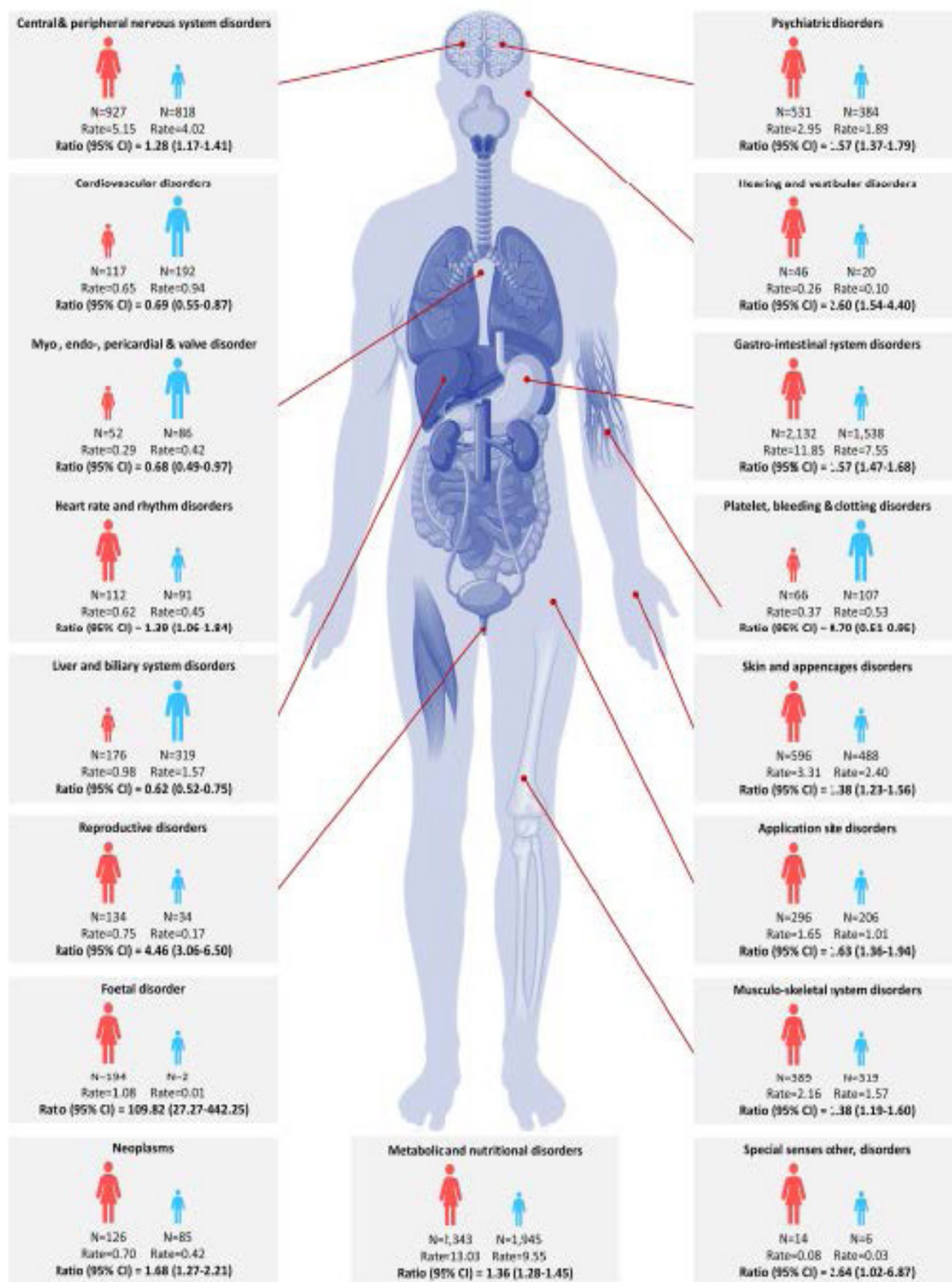


Fig.4. Nella figura sono rappresentate le differenze tra uomo e donna e i relativi risk Ratio (F/M). (Gender differences in adverse event reports associated with antidiabetic drugs Kyung In Joung Gyu Won Jung Han Heui Park Hyesung Lee So Hee Park & Ju Young Shin Scientific Reports | (2020) 10:17545).

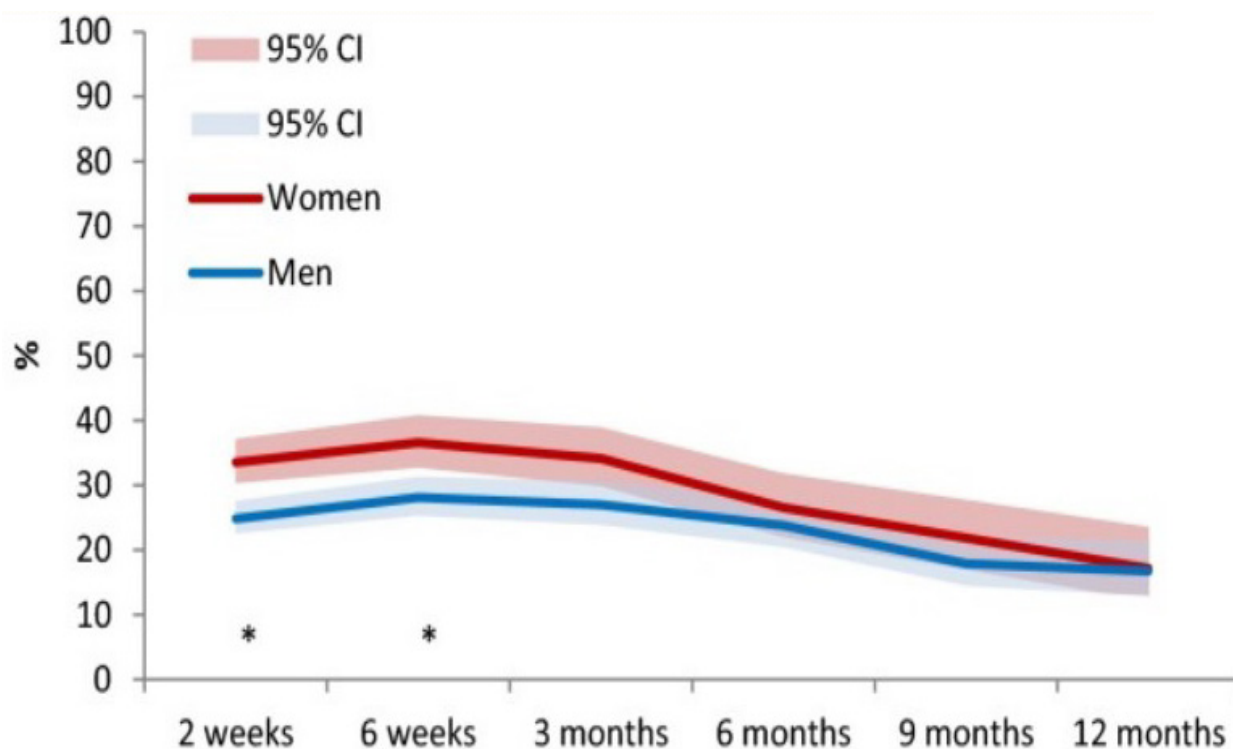


Fig. 5: Sex Differences in Adverse Drug Reactions of Metformin: A Longitudinal Survey Study Sieta T. de Vries¹ · Petra Denig¹ · Corine Ekhart² · Peter G. M. Mol^{1,3} · Eugene P. van Puijenbroek^{2,4} *Drug Safety* (2020) 43:489–495

farmaco e conseguentemente le eventuali reazioni avverse con differente ricorrenza tra uomo e donna. Sono stati utilizzati due database coreani per lo studio degli eventi avversi ai farmaci ipoglicemizzanti orali e le differenze di genere: il 2016 *Korea Adverse Event Reporting System* (KAERS) *database* per lo studio del numero di eventi avversi correlati a farmaci e *Health Insurance Review and Assessment Service-National Patients Sample* (HIRA-NPS) *Database* per lo studio della prevalenza del diabete. Da questi *database* è emerso che nel sesso maschile l'utilizzo di farmaci (antipertensivi e statine) per le comorbidità associate al diabete è maggiore rispetto al sesso femminile, sebbene la prevalenza di comorbidità e di co-medicaioni non sia risultato statisticamente significativo tra i due sessi. [10].

Il numero di eventi avversi correlati all'uso

di ipoglicemizzanti è risultato più elevato nella donna rispetto all'uomo, ma gli eventi avversi maggiori sono stati riscontrati prevalentemente nel sesso maschile. Sono stati riportati una vasta gamma di effetti collaterali con interessamento di diversi organi e apparati. Tra questi in 17 apparati si sono riscontrate differenze tra sesso maschile e femminile e in particolare in 13 vi era una differenza statisticamente significativa (figura 4). Le classi di farmaci maggiormente coinvolti sono state le nuove GLP1 ra e SGLT2, e l'insulina. Nella donna gli eventi avversi sono stati cefalea con l'utilizzo di GLP1 ra e infezioni genito-urinarie con SGLT2i, edemi associati ai tiazolidinedioni, scarso controllo glicemico con l'insulina e infezioni urinarie associate ai DPP4i. Questi dati erano stati già osservati in studi precedenti effettuati in altri Paesi del mondo (Singapore, USA).

	0-2 weeks	2-6 weeks	6 weeks- 3 months	3-6 months	6-9 months	9-12 months
Women	33,52%	36,55%	34,14%	26,54%	21,83%	17,14%
Men	24,83%	28,09%	27,00%	23,81%	17,88%	16,72%
P-value	<0.001*	0.001*	0.013	0.382	0.230	0.906
Most commonly reported ADRs, N (%)						
Diarrhea	202	172	127	82	47	32
Women	96 (48)	86 (50)	60 (47)	39 (48)	19 (40)	11 (34)
Men	106 (52)	86 (50)	67 (53)	43 (52)	28 (60)	21 (66)
Nausea	97	71	41	23	8	7
Women	68 (70)	49 (69)	26 (63)	14 (61)	5 (62)	3 (43)
Men	29 (30)	22 (31)	15 (37)	9 (39)	3 (38)	4 (57)
Abdominal discomfort	57	50	37	23	9	7
Women	28 (49)	23 (46)	17 (46)	11 (48)	4 (44)	2 (29)
Men	29 (51)	27 (54)	20 (54)	12 (52)	5 (56)	5 (71)
Flatulence	32	35	34	26	20	17
Women	12 (38)	14 (40)	14 (41)	9 (35)	10 (50)	10 (59)
Men	20 (62)	21 (60)	20 (59)	17 (65)	10 (50)	7 (41)
Headache	52	41	28	9	4	3
Women	27 (52)	19 (46)	13 (46)	4 (44)	4 (100)	2 (67)
Men	25 (48)	22 (54)	15 (54)	5 (56)	0 (0)	1 (33)
Fatigue	28	32	27	12	9	5
Women	12 (43)	16 (50)	13 (48)	4 (33)	3 (33)	1 (20)
Men	16 (57)	16 (50)	14 (52)	8 (67)	6 (67)	4 (80)

Fig 6 Sex Differences in Adverse Drug Reactions of Metformin: A Longitudinal Survey Study
 Sieta T. de Vries¹ · Petra Denig¹ · Corine Ekhart² · Peter G. M. Mol^{1,3} · Eugene P. van Puijenbroek^{2,4}
Drug Safety (2020) 43:489–495.

Drug class	Women (N = 8469)			Men (N = 7200)			Risk ratio ^b (95% CI)
	Number of drug user	Drug-AE pairs	Reporting rate ^a	Number of drug user	Drug-AE pairs	Reporting rate ^a	
GLP-1RA	3167	193	609.5	2800	73	260.7	2.34 (1.79–3.05)
SGLT2 inhibitors	72,400	482	66.6	78,767	233	29.6	2.25 (1.93–2.63)
Thiazolidinedione	145,500	221	15.2	203,033	196	9.7	1.57 (1.30–1.91)
Insulin	245,800	4919	200.1	281,267	3901	138.7	1.44 (1.38–1.50)
Sulfonylurea	660,133	1096	16.6	834,033	1090	13.1	1.27 (1.17–1.38)
Metformin	1,210,667	2530	20.9	1,482,000	2445	16.5	1.27 (1.20–1.34)
DPP-4 inhibitors	812,667	1493	18.4	1,045,533	1602	15.3	1.20 (1.12–1.29)
Others	11,633	189	162.5	12,767	188	147.3	1.10 (0.90–1.35)
α-glucosidase inhibitors	54,533	146	26.8	59,733	177	29.6	0.90 (0.73–1.12)

Fig 7 (Gender differences in adverse event reports associated with antidiabetic drugs Kyung In Joung Gyu Won Jung Han Heui Park Hyesung Lee So Hee Park & Ju Young Shin Scientific Reports | (2020) 10:17545).

Inoltre gli eventi gastrointestinali come nausea, diarrea e vomito erano associati frequentemente sia all'utilizzo di metformina (*Dutch Pharmacovigilance Data*) che di Exenatide (11) presentandosi anch'essi più frequentemente nel sesso femminile.

Questo dato potrebbe derivare dalla maggiore frequenza già nota di sintomi gastrointestinali di tipo funzionale nel sesso femminile. [11]

Conclusioni

Sebbene sia acclarata la differenza nella risposta farmacologica tra i due sessi, sono certamente necessari ulteriori studi per comprendere pienamente i meccanismi fisiopatologici nella differente risposta farmacodinamica e farmacocinetica all'uso di farmaci ipoglicemizzanti orali e conseguentemente ad eventuali effetti protettivi o di rischio sul sistema cardiovascolare ad essi associati.

Bibliografia

1. Roche M.M., Wang P.P. Sex Differences in All-Cause and Cardiovascular Mortality, Hospitalization for Individuals with and Without Diabetes, and Patients with Diabetes Diagnosed Early and Late. *Diabetes Care*. 2013;36:2582–2590. doi: 10.2337/dc12-1272.
2. (2) Kautzky-Willer A., Harreiter J., Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr. Rev.* 2016;37:278–316. doi: 10.1210/er.2015-1137.
3. (3) Sex Differences in Response to Treatment with Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists: Opportunities for a Tailored Approach to Diabetes and Obesity Care E Rentzeperi S Pegiou T Koufakis M Grammatiki K Kotsa J. *Pers. Med.* 2022, 12(3), 454 (4) Sex Disparities in Cardiovascular Outcome Trials of Populations With Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis *Diabetes Care* 2020;43:1157–1163 | <https://doi.org/10.2337/dc19-2257> Kristin K. Clemens Mark Woodward Bruce Neal and Bernard Zinman (5) Sex differences in cardiometabolic risk factors, pharmacological treatment and risk factor control in type 2 diabetes: findings from the Dutch Diabetes Pearl cohort Marit de Jong, Marieke J Oskam, Simone J S Sep, Behiye Ozcan, Femke Rutters, Eric J G Sijbrands, Petra J M Elders, Sar-

ah E Siegelaar J Hans DeVries Cees J.

4. Tack Marielle Schroijen Harold W de Valk Ever-
tine J Abbink, Coen D A Stehouwer, Ingrid Jazet,
Bruce H R Wolffenbuttel, Sanne A E Peters Mi-
randa T Schram Diabetes Pearl from the Parel-
snoer Initiative (6) Linee guida SID AMD 2022.
5. (7) Effect of one weekly dulaglutide in glycat-
ed haemoglobin and fasting blood glucose in
patient subpopulations by gender, duration of
diabetes, and baseline HbA1C B Gallwitz, S Da-
gogo Jack, V Thieu, L E Garcia Perez, I Pavo, M
Yu, K E Robertson, N Zhang F Giorgino (8) Sex
Differences in Adipose Tissue Function Kathleen
M. Gavin, PhDa, Daniel H. Bessesen, MDb Endo-
crinol Metab Clin North Am. 2020 June ; 49(2):
215-228. doi:10.1016/j.ecl.2020.02.008.
6. (9) Age, sex, race, BMI, and duration of diabe-
tes differences in cardiovascular outcomes with
glucose lowering drugs in type 2 diabetes: a sys-
tematic review and meta -analysis A.Diallo, M
C Bolumbu F Galtier eClinicalMedicine October
2022 The lancet.
7. (10) Gender differences in adverse event re-
ports associated with antidiabetic drugs Kyung
In Joung Gyu Won Jung Han Heui Park Hyesung
Lee So Hee Park & Ju Young Shin Scientific Re-
ports | (2020) 10:17545 (11) Pencek, R., Blickens-
derfer, A., Li, Y., Brunell, S. C. & Chen, S. Exen-
atide once weekly for the treatment of type 2
diabetes: effectiveness and tolerability in patient
subpopulations. J. Clin. Pract. 66, 1021-1032.
8. (12) Sex Differences in Adverse Drug Reactions
of Metformin: A Longitudinal Survey Study Sieta
T. de Vries Petra Denig Corine Ekhardt Peter G.
M. Mol Eugene P. van Puijenbroek Drug Safety
(2020) 43:489-495.

Immagine di copertina

Dea Igea, figlia di Asclepio e di Lampeggia, venerata come dea della salute. Veniva raffigurata ora sotto l'aspetto di una giovane donna prosperosa nell'atto di dissetare un serpente, ora seduta con la mano sinistra appoggiata a un'asta, mentre con l'altra mano porge una patera a un serpente che, lambendola, si innalza da un'ara posta davanti a lei.

Il culto era associato a quello del padre e di Panacea, sua sorellastra. Oltre che dea della salute (o del risanamento in generale), era la divinità di ogni cosa pulita. A differenza del padre, direttamente e unicamente associato alla cura delle malattie, Igea veniva invece associata alla prevenzione dalle malattie e al mantenimento dello stato di salute.

La presenza del serpente è dovuta al fatto che gli antichi attribuivano al rettile intelligenza e sentimenti particolari: suscitava grande impressione per la vita misteriosa e sotterranea, per la capacità di secernere veleni mortali, per la grande velocità, nonché per l'abilità nell'ipnotizzare le prede. Il serpente è comunque legato da sempre al mondo della farmacologia: il suo veleno, in minime dosi, rappresentava spesso l'unico rimedio contro moltissime malattie.

I frammenti in cui è scomposta l'immagine rappresentano uno specchio che riflette le diverse sfaccettature della nostra disciplina (ambientale, clinica, preclinica etc).



Siamo lieti di informarvi che SITOX è operativa anche sui principali canali social: Facebook e Twitter

Potete seguire le nostre attività su questi canali:

Facebook: <https://www.facebook.com/societa.tossicologia.sitox/>

Twitter: <http://twitter.com/sitoxita>

Vi chiediamo di sostenere le attività di comunicazione di SITOX, mettendo mi piace alla pagina Facebook, seguendo il profilo Twitter e ricondividendo i post che ritenete interessanti per i vostri contatti, in modo da ottenere maggior visibilità per le attività di comunicazione della Società.

Il Giornale Italiano di Tossicologia è scaricabile online.

Visita il nostro sito www.sitox.org