



ORDINE DEI MEDICI CHIRURGI  
E DEGLI ODONTOIATRI  
DELLA PROVINCIA DI BERGAMO



# ***LA MEDICINA DI GENERE IN RETE***

**WEBINAR - 23 OTTOBRE ORE 9:30-13:30**

**ORDINE DEI MEDICI DI BERGAMO**

## **ENDOCRINOPATIE E GENERE**

**Dr.ssa Daniela Gianola**

**AIDM – Sezione di Bergamo  
Ordine dei Medici di Bergamo**

# ENDOCRINOPATIE E GENERE

La **MEDICINA DI GENERE** è una scienza multidisciplinare che vuole dedicarsi alla ricerca per:

- **Descrivere le differenze anatomico-fisiologiche a livello di tutti gli organi e sistemi nell'uomo e nella donna**
- **Identificare le differenze nella fisiopatologia delle malattie**
- **Descrivere le manifestazioni cliniche eventualmente differenti nei due sessi**
- **Valutare l'efficacia degli interventi diagnostici e terapeutici e delle azioni di prevenzione**
- **Sviluppare protocolli di ricerca che trasferiscano i risultati degli studi genere-specifici nella pratica clinica**

# ENDOCRINOPATIE e GENERE

- La **MEDICINA DI GENERE** nasce negli anni 60 ma nell'ultimo decennio si sono enormemente intensificati i lavori scientifici che vogliono valutare le patologie non solo in quanto riferite a un determinato organo , ma in quanto affliggono l'uomo e/o la donna.
- Persino **ICTUS** o **INFARTI** possono avere una connotazione clinica differente se interessano un uomo o una donna.
- Oggi anche i **TRIAL CLINICI SUI FARMACI** tengono conto delle differenze di genere e una parte dei soggetti inclusi nei trial deve essere di un genere differente rispetto alla maggioranza.
- Per esempio, se si valuta un farmaco per ipertesi, un terzo dei pazienti dovrà essere di sesso femminile perché anche i farmaci hanno una diversa potenza tra uomo e donna.
- La donna non va considerata come **UN DIVERSAMENTE UOMO**, ma piuttosto come un individuo in cui la macchina corpo umano ha delle specificità proprie.

# ENDOCRINOPATIE E GENERE

- Tra le discipline mediche, l'Endocrinologia è quella che rientra a maggior diritto nelle tematiche inerenti la medicina di genere.
- Gli ormoni ,infatti, determinano il sesso, ma il loro ruolo è ben più complesso.
- E' ormai chiaro che l' EPIDEMIOLOGIA delle malattie, le MANIFESTAZIONI CLINICHE , la STORIA NATURALE e la RISPOSTA ALLA TERAPIA , possono essere molto diverse nel genere maschile e nel genere femminile.
- In base a queste premesse, non ci meravigliamo se le più diffuse malattie endocrinologiche, ovvero le Tireopatie e il Diabete, presentano delle spiccate differenze di genere.

# ENDOCRINOPATIE e GENERE

- Molte Endocrinopatie colpiscono di più la donna, oppure si manifestano e hanno un decorso diverso rispetto alle stesse malattie nell'uomo.
- Le più frequenti Endocrinopatie che mostrano differenze di genere sono rappresentate da:
  - Patologie della tiroide
  - Osteoporosi
  - Patologie ipofisarie
  - Diabete Mellito
  - Sindrome metabolica

## Thyroid diseases and gender

Roberto Castello<sup>1</sup>, Marco Caputo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, University and City Hospital, Verona; <sup>2</sup>Villa Salus Hospital, Venezia Mestre, Italy. Received 11 March 2019; accepted 3 July 2019

SILVIA SAVASTANO  
ANNA MARIA COLAO

CAPITOLO 7

LA TIROIDE CHE SI AMMALA  
DI PIÙ È FEMMINILE

147

# ENDOCRINOPATIE e GENERE = **Patologie tiroidee**

- Si dice che la patologia tiroidea sia donna .... ed infatti colpisce le donne 5-8 volte di più che gli uomini
- Approssimativamente 1 donna su 8 sviluppa una patologia tiroidea nel corso della vita
- Le donne, dal 5 all' 8 % sviluppano una patologia tiroidea entro 6 mesi dalla gravidanza
- La patologia tiroidea cresce progressivamente nelle varie fasce di età della donna, fino a raggiungere la massima diffusione tra i 55 e 65 anni di vita
- Poiché fisiologiche modificazioni ormonali accompagnano tutta la vita della donna , a partire dalla pubertà fino alla senescenza, con particolare rilevanza nel periodo delle gravidanze, dell'allattamento e della menopausa, le patologie tiroidee sono presenti e sono più frequenti rispetto al sesso maschile praticamente in qualunque fascia di età
- La comparsa preferenziale di malattie della tiroide nel sesso femminile trova spiegazione anche per un altro fattore determinante, che è rappresentato dalla maggiore predisposizione delle donne ad andare incontro a patologie del sistema immunitario e in particolare a patologie autoimmuni.

# ENDOCRINOPATIE e GENERE = Patologie tiroidee

- Ciò vale per le alterazioni della funzionalità tiroidea sia cliniche che subcliniche (ipotiroidismo e ipertiroidismo) che per la patologia nodulare tiroidea benigna e maligna, che per le patologie tiroidee autoimmuni (Hashimoto e Basedow).
- Le neoplasie della tiroide sono più frequenti nella donna, ma hanno una prognosi peggiore negli uomini.
- Le ragioni di queste differenze non sono ancora completamente note ma sicuramente un ruolo fondamentale lo spiega il livello di estrogeni a conferma che le neoplasie tiroidee sono più frequenti nella donna in età fertile.
- Il meccanismo attraverso il quale gli estrogeni possono influire sullo sviluppo delle neoplasie tiroidee non è ancora del tutto chiarito.
- Verosimilmente non si tratta di un effetto diretto dell'estrogeno sulla cellula tiroidea ma dell'effetto mediato dagli estrogeni sull'asse GH-IGF-1.

# ENDOCRINOPATIE e GENERE = **Patologie tiroidee**

## NEOPLASIE TIROIDEE

Esiste una chiara associazione tra tumore della tiroide e tumore della mammella , è questo conferma ancor di più l'importanza degli estrogeni nella patogenesi della neoplasia tiroidea .

Numerosi studi hanno evidenziato ,negli ultimi anni , che le donne con neoplasia tiroidea sviluppata in età fertile hanno maggior rischio di sviluppare in età più avanzata una neoplasia della mammella.

ATA sottolinea il fatto che le donne sono maggiormente esposte rispetto agli uomini , a sviluppare malattie proliferative della tiroide..

Il rischio aumenta anche quando sono utilizzate terapie estrogeniche a scopo terapeutico , e il rischio decresce dopo la menopausa.

## IPOTIROIDISMO PRIMARIO

Differenze di genere in termini di richiesta di dosaggio di L-tiroxina come terapia sostitutiva .

Le donne necessitano di dosaggi più elevati , sia in pre che post menopausa , rispetto agli uomini.

## IPERTIROIDISMO

Nessuna differenza nel dosaggio della terapia tireostatica tra donne e uomini.

# ENDOCRINOPATIE e GENERE:

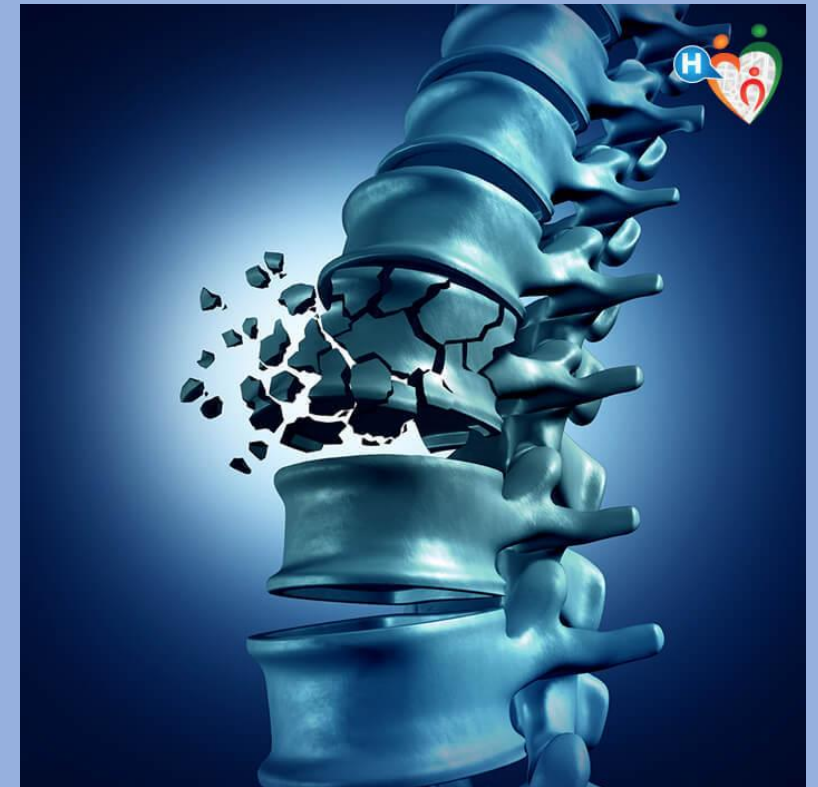
## Relazioni tra patologie funzionali della tiroide e rischio cardiovascolare

- Negli ultimi anni, si è focalizzata l'attenzione sui differenti effetti degli ormoni tiroidei sul metabolismo lipidico, nei due generi.
- Azioni fisiologiche degli **ormoni tiroidei**:
  - favoriscono l'eliminazione del colesterolo e degli acidi biliari
  - riducono l'assorbimento intestinale del colesterolo
- Azioni fisiologiche del **TSH**:
  - stimola la sintesi epatica del colesterolo ; è stato dimostrato che un incremento di 1 mcU/ml del TSH causa un incremento di 0.016 mmol/l della colesterolemia (200 mg/dl = 5.2 mmol/l)
- E' noto che gli uomini tendono ad avere più elevati livelli di colesterolo (sia totale che LDL) in età più giovanile sino ai 65-70 anni rispetto alle donne che viceversa hanno valori di lipidi ematici più bassi sino all'età menopausale e poi un progressivo incremento.
- E' stata evidenziata una stretta correlazione con i livelli sierici di TSH e i livelli dei lipidi sierici che infatti tendono ad aumentare progressivamente con l'età, ma solo nel sesso femminile ; negli uomini anzi tendono a ridursi con l'invecchiamento.

# ENDOCRINOPATIE e GENERE:

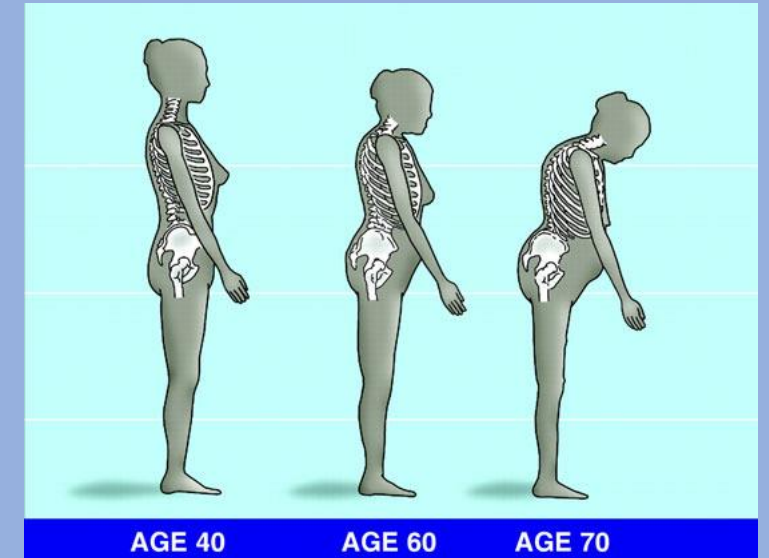
## Fisiopatologia dell'osso e Osteoporosi

- L'OSTEOPOROSI è una malattia sistemica dello scheletro, caratterizzata da una riduzione della resistenza dell'osso che predispone all'aumento del rischio di frattura.
- L'osteoporosi è ancora oggi una patologia percepita come caratteristica del sesso femminile, nonostante gli studi epidemiologici dimostrino come essa sia frequente anche nel sesso maschile.
- In entrambi i generi la prevalenza di fratture aumenta con l'età.
- Le sedi più frequenti sono le stesse in entrambi i generi (avambraccio, vertebra, femore, bacino)
- Si calcola che 1 uomo su 8 di età > a 50 anni avrà una frattura da fragilità nel corso della vita.
- Inoltre, per motivi ancora non noti, gli uomini che hanno subito una frattura di femore hanno una mortalità 2-3 volte più alta rispetto alle donne.

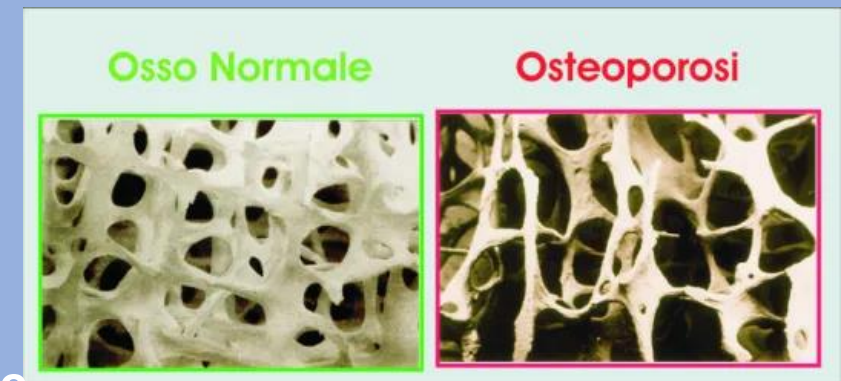


○ Anche se le basi fisiopatologiche dell'osteoporosi sono sovrapponibili tra i due sessi, vi sono alcune differenze di genere da considerare:

- L'uomo raggiunge un picco di massa ossea superiore alla donna
- Vi sono delle differenze strutturali sia in termini di geometria che di resistenza dell'osso tra maschi e femmine
- Nell'uomo non esiste una fase biologica equivalente alla menopausa nella donna
- L'età è uno dei fattori di rischio per l'osteoporosi nella donna l'aspettativa di vita è maggiore
- Il rischio di caduta nella donna è maggiore rispetto all'uomo.



○ Anche nella gestione clinica del paziente, pur restando validi per entrambi i sessi le misure preventive, diagnostiche e terapeutiche attualmente raccomandate, è importante tenere in considerazione che nell'uomo tendono a prevalere le forme di osteoporosi secondarie.





# ENDOCRINOPATIE e GENERE = Patologia Ipofisaria

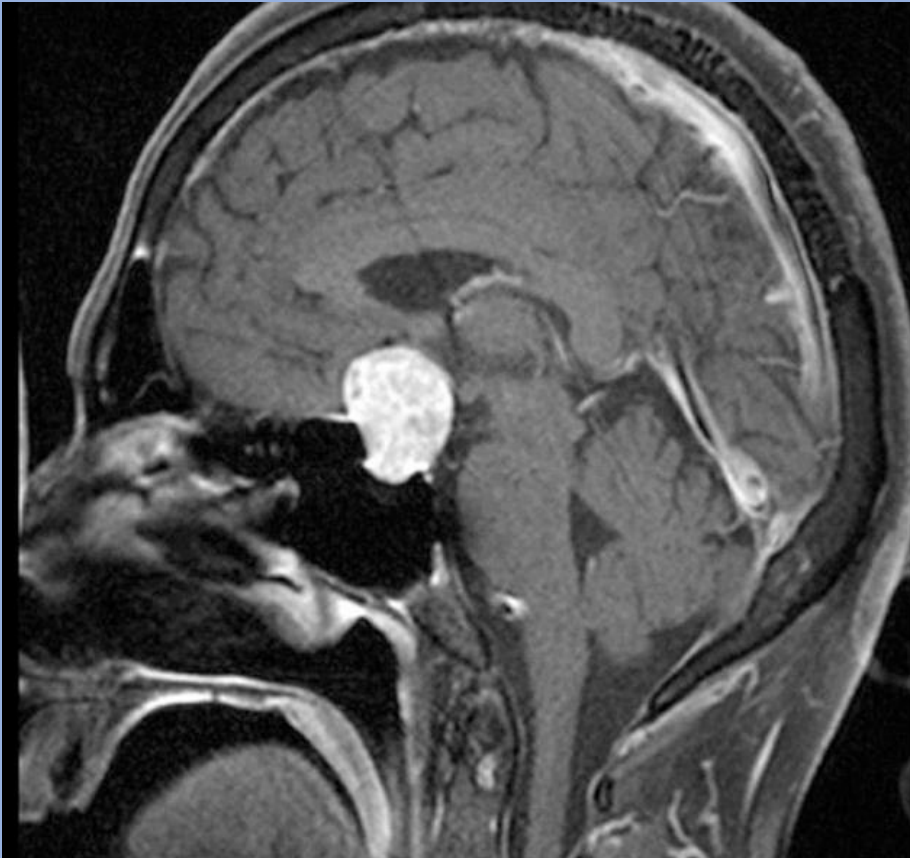
- Alla luce delle evidenze riportate in letteratura, l'ACROMEGALIA rappresenta un interessante modello clinico per l'approccio alla Medicina di Genere.
- L' acromegalia è una malattia determinata da un'eccessiva secrezione di GH e conseguentemente di IGF-1.
- Insorge dopo il completamento della crescita staturale
- E' una malattia rara, con un'incidenza annua di circa 3-4 casi ed una prevalenza di 40-60 casi per milione di abitanti.
- Compare più frequentemente nella mezza età ed è caratterizzata da uno sviluppo lento e subdolo, che si traduce in un ritardo dell'accertamento diagnostico di circa 5-10 anni dalla comparsa dei primi sintomi.
- Nella maggior parte dei casi, è causata da un adenoma ipofisario GH secernente (micro/macro)

# ENDOCRINOPATIE e GENERE = Patologia Ipofisaria

- Il genere è un fattore rilevante nella secrezione di GH e IGF-1
- Nella popolazione generale sana, la secrezione spontanea di GH è più elevata e più irregolare nelle donne sane rispetto agli uomini
- Nei pazienti con acromegalia, i livelli di GH a digiuno sono simili nei due sessi mentre i livelli di IGF-1 sono più bassi nelle donne ; dal momento che questa differenza è più pronunciata nei pazienti giovani , è verosimilmente riconducibile all'effetto degli estrogeni endogeni sulla secrezione di GH

# ENDOCRINOPATIE e GENERE = Acromegalia

- Le dimensioni tumorali non sono influenzate dal genere del paziente, ed è descritta in letteratura una stretta correlazione tra le dimensioni tumorali e i livelli di GH sia negli uomini che nelle donne.
- Il genere influenza, invece la responsività al trattamento farmacologico dell'acromegalia e le comorbilità, prevalentemente metaboliche, notoriamente associate a questa patologia.
- Gli uomini necessitano di dosaggi superiori di Octreotide (analogo della SS) rispetto alle donne per ottenere la normalizzazione dei livelli sierici di GH; risultati discordanti in letteratura sulla diversa efficacia nei due sessi del trattamento con Pegvisomat.
- Recenti evidenze dimostrano che le donne acromegaliche vanno più facilmente incontro allo sviluppo di una SM o del DM2; il fenomeno è maggiormente evidente nelle donne in post-menopausa.
- L'ipertensione arteriosa interessa entrambi i sessi in uguale misura, analogamente il rate di mortalità non mostra significative differenze tra i 2 sessi



# ENDOCRINOPATIE e GENERE = **Sindrome metabolica**

- La SM può iniziare già in utero; se la gravida aumenta molto di peso (> a 14 Kg) il metabolismo del bambino viene influenzato per tutta la vita futura.
- Se poi compaiono un Diabete Gestazionale e/o Ipertensione , si accendono 2 semafori rossi:
  - Il primo sul rischio di DM, obesità e malattie CV per la donna , patologie che ricompaiono e peggiorano con la comparsa della menopausa
  - Il secondo per le stesse patologie nel figlio.
- Dunque la prima prevenzione comincia in gravidanza.

## La sindrome metabolica

*criteri diagnostici NCEP (adulti)*

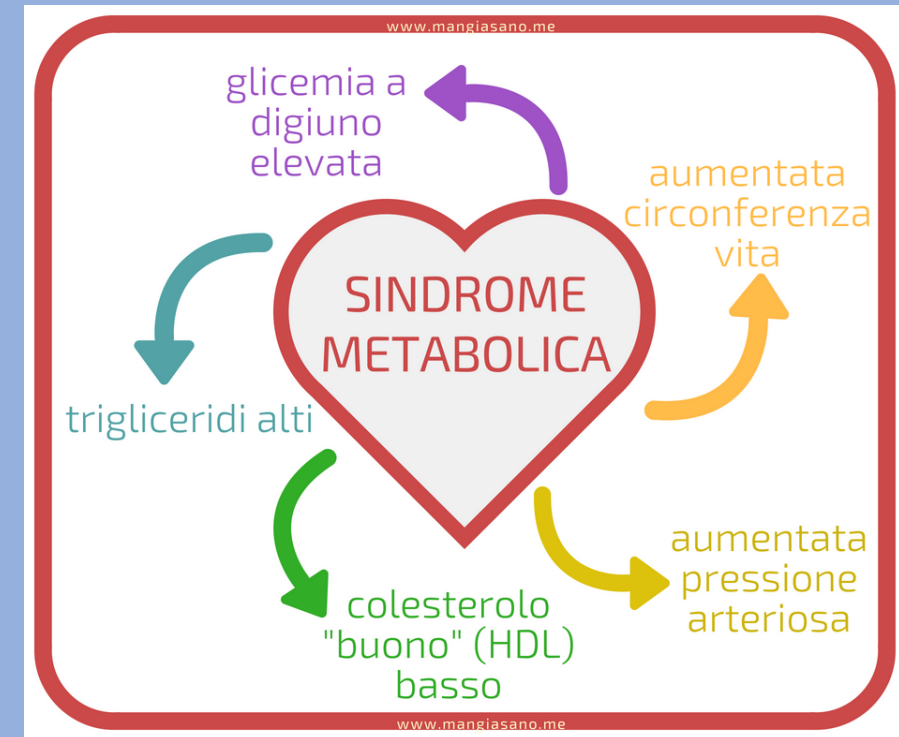
Almeno 3 dei seguenti criteri:

1. Obesità addominale:  
circonferenza vita >88 cm nelle ♀ e >102 cm nei ♂
1. Trigliceridi  $\geq$  150 mg/dl
2. Colesterolo HDL <40 mg/dl nei ♂ e <50 mg/dl nelle ♀
3. Pressione arteriosa  $\geq$  130/85 mmHg
4. Glicemia a digiuno  $\geq$  110 mg/dl

*National Cholesterol Education Program NCEP, III Report, JAMA 16: 285 (5) 2001*

# ENDOCRINOPATIE e GENERE = **Sindrome metabolica**

- L'infanzia è il secondo periodo a rischio ; i bambini italiani sono tra i più grassi d'Europa. Occorre abituarli sin da piccoli a seguire una buona alimentazione e a svolgere una regolare attività fisica.
- Le donne sono più a rischio di sviluppare la SM dall'adolescenza alla menopausa.
- L'adolescenza costituisce il terzo periodo di rischio legato alle modificazioni della funzione ovarica e all'eventuale comparsa di PCOs
- La sindrome pre-mestruale , accentuata in alcune donne , spinge a comportamenti alimentare errati con ricerca prevalentemente di carboidrati semplici.
- La gravidanza è una vera e propria prova da carico per tutto il metabolismo della donna; se l'aumento di peso è superiore a 14 Kg , dal concepimento al parto, partendo normopeso, se in più compaiono ipertensione e DG , siamo certi che la donna è candidata alla SM, a meno che non adotti con costanza stili di vita sani.



# ENDOCRINOPATIE e GENERE = **Sindrome metabolica**

- La menopausa dà un'ulteriore accelerata al rischio SM/Obesità.
- Il metabolismo basale si riduce di circa il 10% ogni 10 anni a partire dai 20 anni di età.
- La menopausa, da sola, lo riduce di un altro 20%.
- Per restare in peso forma , a 50 anni una donna deve mangiare il 50% in meno rispetto ai 20 anni, a parità di attività fisica.
- L'attivazione di alcuni enzimi (aromatasi) promossa dalla perdita di estrogeni porta all'accumulo di grasso a livello viscerale addominale

# ENDOCRINOPATIE e GENERE = Diabete Mellito tipo 2

- Il Diabete di tipo 2 (DM2) è un fattore di rischio significativo per lo sviluppo di malattie cardio-vascolari (CV) sia per le donne che per gli uomini.
- La presenza di DM2 raddoppia il rischio di Infarto miocardico e Ictus.
- Le manifestazioni cliniche del DM variano a seconda del genere e dell'età di insorgenza della malattia. Anche le complicanze possono manifestarsi con gravità diversa tra i 2 generi.

# ENDOCRINOPATIE e GENERE = Diabete Mellito tipo 2

- DIFFERENZE DI GENERE NEL DM2 A A SECONDO DELL'ETA' DI INSORGENZA
- Nei giovani < a 18 anni il DM2 è generalmente raro, ma la sua incidenza è aumentata drasticamente per il concomitante aumento di obesità e comportamenti non ottimali per quanto riguarda alimentazione e attività fisica.
- Circa 2/3 dei bambini e degli adolescenti con diagnosi di DM2 sono di sesso femminile.
- Tra i 30-40 anni di vita la prevalenza del DM2 tende ad essere maggiore negli uomini che nelle donne e poi con l'avanzare dell'età le differenze tendono ad annullarsi.

# ENDOCRINOPATIE e GENERE = Diabete Mellito tipo 2

- DIFFERENZE DI GENERE NEGLI ESITI CVD
- Nei soggetti non diabetici, i tassi assoluti di malattia CV sono più alti negli uomini che nelle donne a tutte le età , tranne che in età molto avanzata, in cui il peso dell'ictus è maggiore nelle donne rispetto agli uomini.
- In presenza di DM2, invece, la differenza nei tassi assoluti di malattia CV tra i sessi è sostanzialmente diminuita , sebbene non completamente eliminata. Ciò suggerisce di ipotizzare che il Diabete annulli il vantaggio femminile ,riguardo agli esiti CV.
- (Maggior danno endoteliale dell'iperglicemia, minore attività fisica e più frequente obesità).

# ENDOCRINOPATIE e GENERE = Conclusioni

- Fino a qualche anno fa , la Medicina ha manifestato una – CECITA' (BLINDNESS) – rispetto al Genere, poiché le ricerche , gli studi delle malattie erano fatte per lo più su soggetti di sesso maschile e i risultati erano poi estesi alle donne .
- Ciò ha determinato lo sviluppo di una Medicina ANDROCENTRICA o MALE-BAISED , con poche eccezioni.
- Siamo inquadrati come più o meno come gli altri Paesi dell'Europa centrale dove si sta cercando di sviluppare la Medicina di Genere ma siamo ancora lontani dal traguardo.
- Gli anglosassoni hanno gli Women Hospital , degli ospedali organizzati completamente per curare la salute delle donne.
- In Italia non esistono, ma nemmeno in Francia e Spagna.
  
- PERCHE' ????
  
- Non abbiamo ancora maturato questa consapevolezza che per molte aree mediche l'uomo e la donna hanno bisogno di percorsi differenziati.
- La DONNA non è un diversamente UOMO
- La Donna è un organismo biologico con delle specificità che la rendono UNICA e come tale andrebbe valutata, diagnosticata e curata in maniera appropriata.