

# Medicina di Genere

## NEWSLETTER

Centro Studi Nazionale su Salute  
e Medicina di Genere

Gruppo Italiano Salute e Genere  
(GISeG)

Centro di Riferimento per la  
Medicina di Genere  
Istituto Superiore di Sanità

**Care colleghe e cari colleghi,**

**il presidente degli Stati Uniti Donald Trump, il 22 gennaio 2025, ha abolito le attività scientifiche riguardanti la "discriminazione per diversità, equità e inclusione" nel settore pubblico federale, nei contratti e nelle spese federali. A partire dal 31 gennaio 2025, tutte le agenzie federali sono state istruite a rimuovere le pagine web che includevano "l'estremismo dell'ideologia di genere". Il decreto esecutivo intitolato "Difendere le donne dall'estremismo dell'ideologia di genere e ripristinare la verità biologica nel governo federale" afferma: "I fondi federali non devono essere utilizzati per promuovere l'ideologia di genere. Ogni agenzia dovrà valutare le condizioni dei finanziamenti e le preferenze dei beneficiari e garantire che i fondi non promuovano l'ideologia di genere". Non è definito tuttavia cosa sia scientificamente "l'ideologia gender", sicuramente però qualcosa che non ha a che fare con la medicina di genere. La medicina di genere, infatti, è definita come lo studio delle differenze di sesso e genere sullo stato di salute e di malattia, ed è un dovere scientifico ed etico per una maggiore appropriatezza ed equità delle cure. Molte riviste scientifiche (ad esempio Lancet, Nature, British Medical Journal) hanno espresso la loro opposizione, evidenziando i rischi posti da politiche generalmente anti-scientifiche. Speriamo che l'America illuminata che ancora esiste, resista, e creda nel progresso scientifico. Nel frattempo, continueremo sulla nostra strada culturale, nella convinzione che sesso e genere siano determinanti cruciali nella biologia e nella medicina, per il progresso dell'umanità che valorizza le differenze come una variabile preziosa per migliorare la vita di tutti gli esseri umani.**

**Alcune prese di posizione:**

- 1. The Lancet. American chaos: standing up for health and medicine. Lancet. 2025 Feb 8; 405 (10477): 439**
- 2. Abbasi K. Trump and the tech bros: demagogues of harm to human and planetary health. BMJ. 2025; 388: r196**
- 3. Thorp HH. Come together, right now. Science. 2025 Feb 24: eadw9972**
- 4. Nature. Trump 2.0: an assault on science anywhere is an assault on science everywhere. Nature. 2025 Mar; 639 (8053): 7-8**
- 5. Becker JB, Ahmed SB. Sex differences research is important! Biol Sex Differ. 2025 Mar 10; 16(1): 20**

**Il Comitato Editoriale**

# Medicina di Genere

## NEWSLETTER

Centro Studi Nazionale su Salute  
e Medicina di Genere

Gruppo Italiano Salute e Genere  
(GISeG)

Centro di Riferimento per la  
Medicina di Genere  
Istituto Superiore di Sanità

### In questo numero



#### FOCUS SCIENTIFICO

Differenze di genere nella malattia da  
fegato grasso

Pagina 3



#### FOCUS CLINICO

Il tumore del polmone: focus su  
epidemiologia e screening genere-  
specifico

Pagina 4



#### OCCHIO SULL'ITALIA

Percorso di un ambulatorio di  
cardiologia di genere nell'ASL Bari

Pagina 5



#### OSSERVASALUTE

Disabilità e salute percepita: le  
differenze di genere e le sfide per  
l'inclusione

Pagina 6



#### APPROFONDIAMO

La pubertà precoce: evoluzione e  
rivoluzione in base al genere

Pagina 7



#### MDG E' ANCHE...

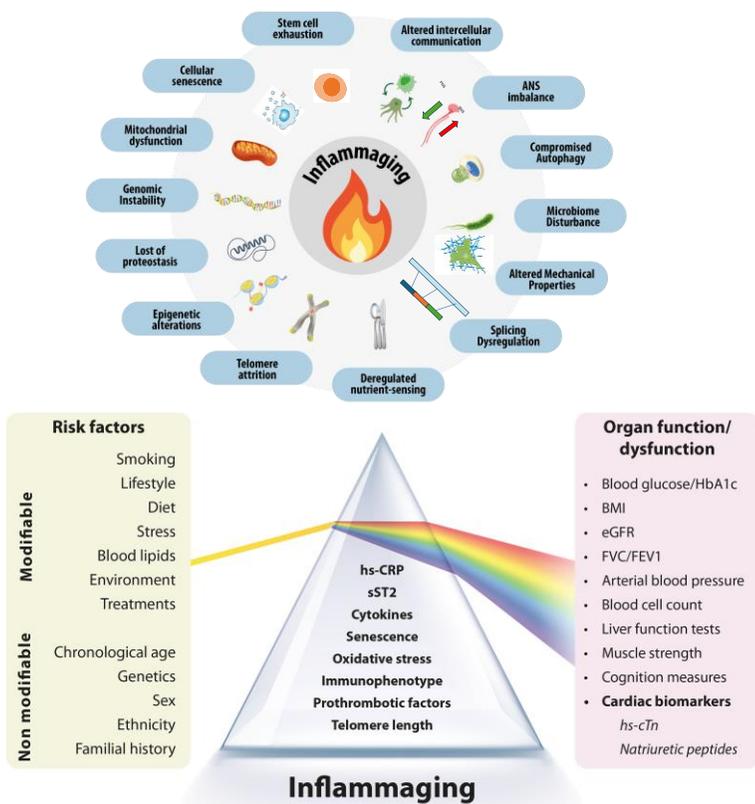
Effetto protettivo dell'olio extra vergine  
d'oliva sulla steatosi epatica non  
alcolica e genere

Pagina 8

## INFLAMMAGING E DIFFERENZE DI GENERE

*Il termine inflamm-aging descrive, con la capacità di sintesi che è propria dei termini della lingua inglese, quel complesso processo che porta allo sviluppo di uno stato pro-infiammatorio, cronico, sistemico, sterile, e di basso grado, che inizia nella vita intrauterina e termina con la morte. Se l'inflammaging descrive un fenomeno generale nella popolazione umana, esiste però una notevole variabilità interindividuale nella velocità di aumento dei livelli e nell'intensità che tali livelli raggiungono nei singoli individui. Tale variabilità è particolarmente evidente nei soggetti anziani e nei pazienti geriatrici. La ripetuta stimolazione della risposta immunitaria innata durante l'invecchiamento, esemplificata dalla senescenza del macrofago, venne inizialmente considerata determinante nel far insorgere, amplificare e perpetuare nel tempo l'inflammaging. Oggi sappiamo che l'invecchiamento del sistema immunitario (immunosenescenza) alimenta l'inflammaging a scapito dell'efficienza nel rispondere/eliminare qualsiasi fonte di stress/danno. L'immunosenescenza concorre anche all'accumulo di cellule senescenti nei tessuti. L'alterazione di molteplici pathways molecolari può contribuire a trasformare qualsiasi tipologia cellulare in "cellula senescente" che, acquisendo il fenotipo secretorio associato alla senescenza, diventa una vera e propria cellula pro-infiammatoria. Se le interleuchine della famiglia 1 e 6 sono le molecole storicamente proposte per misurare l'inflammaging, si stanno oggi analizzando una serie di marcatori innovativi. In ultima analisi, l'inflammaging può ad oggi essere rappresentata come un processo alimentato da molteplici pathways molecolari/cellulari (Figura 1).*

*Il livello di inflammaging rappresenta il principale fattore di rischio per lo sviluppo delle più comuni patologie età-associate e per un'aumentata suscettibilità alle malattie infettive. Questo aspetto clinicamente rilevante rappresenta un forte stimolo per ulteriori ricerche sui meccanismi patogenetici dell'inflammaging e sulla misurazione dei suoi livelli, con un focus specifico sulle differenze interindividuali, che ricomprendono le differenze di genere. Importanti differenze di genere si osservano nelle funzioni del sistema immunitario durante la vita riproduttiva femminile: non solo le donne hanno un numero più significativo di cellule T, in particolare cellule T helper, cellule B e macrofagi, ma le loro cellule presentano anche le risposte più potenti contro vaccini e infezioni.*

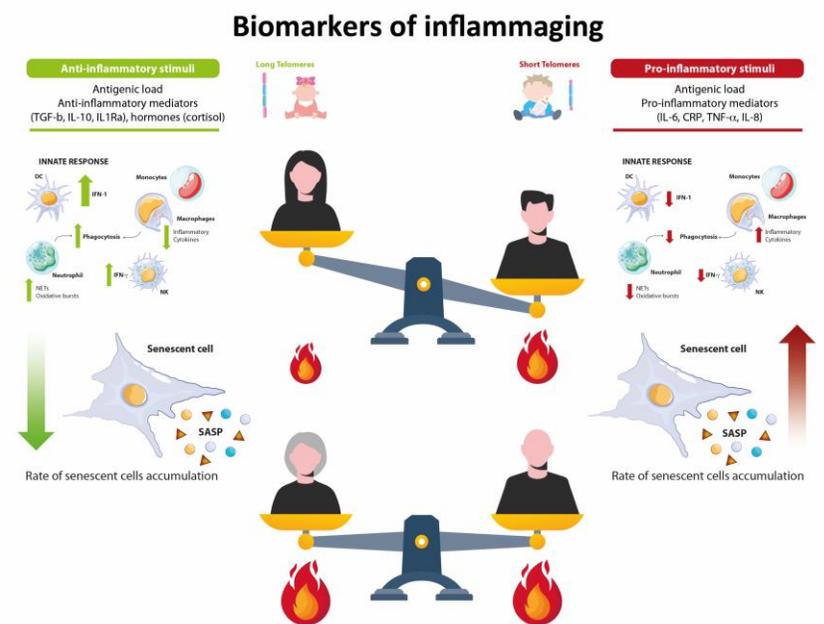


**Fig. 1.** Alcuni dei più rilevanti meccanismi cellulari e molecolari che alimentano l'inflammaging e alcuni biomarcatori di inflammaging : doi: 10.1016/j.arr.2024.102521

*Inoltre, le cellule natural killer (NK) hanno un'attività antitumorale più spiccata, i leucociti mostrano una maggiore capacità di mobilitazione nei siti di infezione, i macrofagi e neutrofili hanno una migliore capacità di fagocitosi e i leucociti mostrano una migliore risposta proliferativa ai mitogeni nelle donne rispetto agli uomini. Nell'invecchiamento, differenze di genere si osservano nei due meccanismi chiave che alimentano l'inflammaging, quali l'immunosenescenza e l'accumulo di cellule senescenti nei tessuti. La riduzione della produzione di estrogeni nel periodo post-menopausa può essere associata ad un più marcato aumento dell'immunosenescenza nelle femmine rispetto ai maschi della stessa età, anche se la velocità di accumulo delle cellule senescenti potrebbe essere inferiore nelle femmine rispetto ai maschi (Figura 2). Anche i biomarcatori circolanti di inflammaging presentano differenze di genere, non sempre adeguatamente indagate. Nel complesso, il vantaggio in termini di efficienza del sistema immunitario che le donne sperimentano nel*

*periodo riproduttivo della loro vita, da un lato le penalizza con una maggiore suscettibilità a sviluppare le malattie autoimmuni, dall'altro tende a perdersi nel periodo post-riproduttivo: quest'ultimo fenomeno spiega in parte il paradosso che vede oggi le donne tendenzialmente più longeve degli uomini ma affette da patologie più invalidanti nelle età avanzate.*

*Gli aspetti che riguardano le differenze di genere nell'inflammaging sono così importanti da essere oggi ricompresi nel concetto di "medicina personalizzata", che vede i singoli individui come portatori di patologie che andrebbero contestualizzate nel singolo paziente. Ciascun individuo ha una sua storia immunologica specifica (immunofenotipo), ha una sua velocità di invecchiamento specifica (ageotipo) ed ha le sue specifiche comorbidità. Questo mix rende ciascun paziente unico tanto che la medicina personalizzata rappresenta la vera sfida dei tempi moderni.*



**Figura 2:** Principali differenze di genere nei meccanismi che alimentano l'inflammaging durante l'invecchiamento. doi: 10.1016/j.mad.2023.111792

Ann N Y Acad Sci. 2000; 908: 244-54  
 Mech Ageing Dev. 2023; 211: 111798  
 Mech Ageing Dev. 2023; 211: 111792  
 Ageing Res Rev. 2024; 101: 102521  
 Ageing Res Rev. 2024; 96: 102253



**Fabiola Olivieri, PhD**

**Professoressa ordinaria di Patologia Generale  
 Dipartimento di Scienze Molecolari e Cliniche (DISCLIMO), Università Politecnica delle Marche, Ancona  
 Direttrice del Centro di Tecnologie avanzate dell'invecchiamento, IRCCS INRCA**



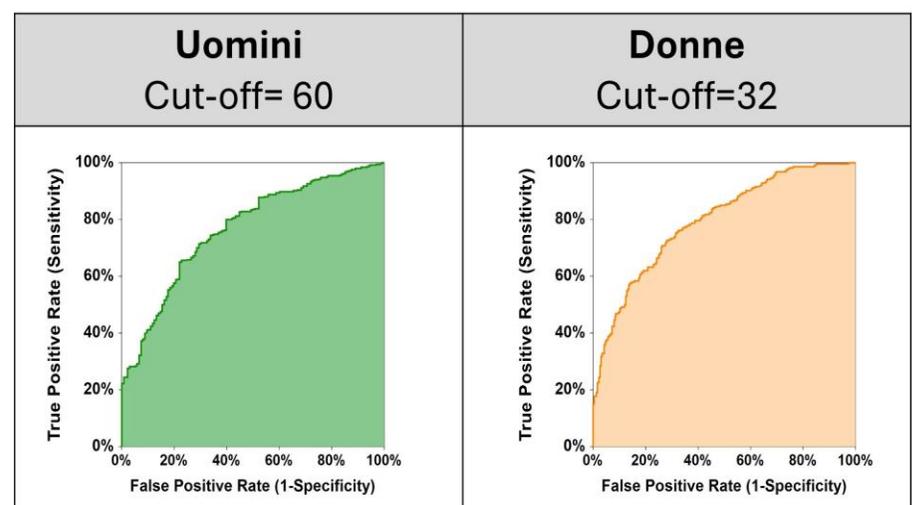
## Differenze di genere nella malattia da fegato grasso

L'obesità e le sue complicanze metaboliche, in particolare il diabete di tipo 2 e la dislipidemia, sono i principali responsabili della "Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease" (MASLD), patologia epatica caratterizzata da un accumulo di grasso intra-epatocitario (steatosi) non dovuta ad abuso di alcol ma associata ad alterazioni del metabolismo del glucosio e/o dei lipidi<sup>1</sup>. Molti pazienti affetti da MASLD possono rimanere asintomatici anche per un lungo periodo di tempo, con una lenta e silente progressione della malattia; una minoranza, tuttavia, può progredire verso la cirrosi, l'insufficienza epatica e l'epatocarcinoma. Pertanto, risulta di fondamentale importanza riuscire a identificare precocemente quali di questi pazienti sono ad alto rischio di progressione di malattia in modo da riservare loro un follow-up più stretto. Sebbene la diagnosi venga comunemente eseguita con l'ecografia addominale, negli ultimi anni, nuovi sistemi di valutazione clinica non invasiva hanno acquisito validità come strumenti di prima linea nei pazienti con danno epatico associato a adiposopatia (l'accumulo di tessuto adiposo viscerale disfunzionale riscontrato nel soggetto con sindrome metabolica) soprattutto perché economici, oggettivi ed utilizzabili nel contesto ambulatoriale. Si tratta di punteggi calcolati includendo diverse variabili, come l'età, il BMI, la circonferenza addome e alcuni valori di laboratorio. In letteratura è stato già ampiamente proposto l'utilizzo di diversi test non invasivi. Tra i più utilizzati ci sono l'APRI e il Fatty Liver Index (FLI)<sup>2</sup>.

In questo studio<sup>3</sup>, ci siamo concentrati sui valori di FLI utili per fare diagnosi di steatosi epatica. Da un lato, ne abbiamo confermato l'affidabilità rispetto all'ecografia, dall'altro abbiamo riscontrato che il valore cut-off risulta differente nei due sessi, in particolare più basso nelle donne rispetto agli uomini. Probabilmente questa capacità del FLI di discriminare la steatosi epatica con valori così differenti nei due sessi risiede nel fatto che la sua formula tiene conto non solo del BMI, ma anche della circonferenza addominale, una misura indiretta della quota di grasso viscerale e addominale. È noto che la distribuzione di adipe nei due sessi sia differente e che la quantità di tessuto adiposo potrebbe rappresentare uno dei possibili anelli di congiunzione fra effetti ormonali e rischio di malattia. Il tessuto adiposo viscerale, per esempio, è un sito di produzione aggiuntivo di estrogeni, grazie alla presenza dell'enzima aromatasi, costituendone di fatto la fonte principale in menopausa.

Considerato che diagnosticare la MASLD in tempo e in soggetti anche asintomatici con maggiore accuratezza può essere utile a personalizzare i programmi di screening e di sorveglianza per l'epatocarcinoma, la complicanza più temibile della malattia da fegato grasso, la scoperta che il valore di FLI per la diagnosi di steatosi epatica nelle donne è più basso rispetto a quello negli uomini ribadisce la necessità di una medicina di genere che preveda programmi di screening, studio e prevenzione differenti per i due sessi.

**Figura** – Affidabilità di FLI per la diagnosi di steatosi in entrambi i sessi; valore cut-off più basso nelle donne



1. *Hepatology*. 2023; 78: 1966-1986

2. *BMC Gastroenterol*. 2006; 6: 33

3. *Biol Sex Differ*. 2024; 15: 43

**Prof.ssa Lucilla Crudele**

**Dipartimento  
Interdisciplinare di  
Medicina  
Università degli Studi  
di Bari "Aldo Moro"**



**In collaborazione con Prof. Antonio Moschetta  
Dipartimento Interdisciplinare di Medicina  
Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"**

## Il tumore del polmone: focus su epidemiologia e screening genere-specifico

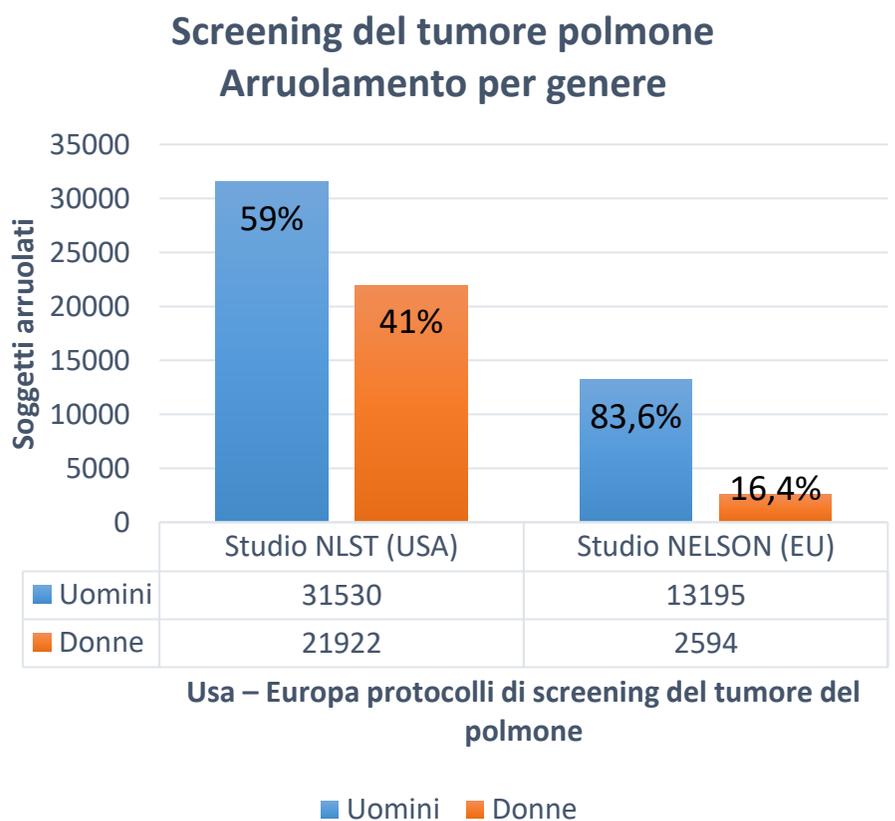
Il tumore del polmone, con quasi 2,5 milioni di nuovi casi e oltre 1,8 milioni di decessi nel mondo, secondo la più recente valutazione epidemiologica, rappresenta la prima causa di morte per cancro. È al primo posto tra gli uomini e al secondo tra le donne, sia per incidenza che per mortalità, con un rapporto tra i due sessi pari a 2:1. Questi dati riflettono in gran parte l'abitudine tabagica nella popolazione. L'epidemia da tabacco tra le donne è cronologicamente ancora in fase meno avanzata rispetto a quella tra gli uomini; tuttavia, laddove l'esposizione tabagica è stabilmente più elevata nelle donne, ad esempio nelle ultime generazioni in Europa e Nord America, si osservano tassi di incidenza della malattia che si avvicinano o superano quelli riscontrati negli uomini, ed in età più giovane, suggerendo un impatto complessivo del tumore del polmone, nei decenni futuri, più dirompente tra le donne<sup>1</sup>.

Ad oggi, solo una percentuale limitata dei casi di tumore del polmone viene diagnosticata in stadio iniziale e spesso la manifestazione dei sintomi si associa all'evidenza di uno stato avanzato di malattia<sup>1</sup>.

Lo screening per il tumore del polmone nei soggetti a rischio (forti fumatori/fumatrici) ha indotto un significativo incremento delle probabilità di diagnosi in stadio iniziale, in assenza di sintomi manifesti, e di conseguenza una riduzione della mortalità tumore-specifica. In particolare, nello studio di screening ITALUNG, si è osservata una più pronunciata riduzione della mortalità per cancro del polmone nelle donne rispetto agli uomini (41% *versus* 19%) sebbene la differenza non sia stata statisticamente significativa. È tuttavia indispensabile segnalare che, dai lavori attualmente pubblicati, non è spesso possibile estrapolare, con specificità di sesso, dati sull'esposizione al tabacco per screening positivi, dose di radiazioni ricevuta, impatto psicologico e caratteristiche dei tumori identificati. Inoltre, anche questi studi presentano spesso limiti nell'inclusione dei due sessi, annoverando frequentemente una maggiore percentuale di soggetti maschi, come dimostrano due tra i più importanti protocolli di screening del tumore polmonare condotti in USA ed Europa, NLST – *National Lung Screening Trial* e NELSON trial (Figura), mentre un ulteriore studio (DANTE) non le includeva affatto<sup>2</sup>. Eppure, l'arruolamento delle donne, in questi studi, risulta particolarmente rilevante poiché, sebbene i dati di letteratura non siano ancora conclusivi, Zang *et al.*, su 1889 casi, hanno riportato una probabilità di rischio di tumore del polmone, dipendente

dall'esposizione cumulativa al fumo di sigaretta, di circa 1.2-1.7 volte maggiore nelle donne, analogamente a Risch *et al.* che hanno rilevato, per soggetti esposti a 40 pacchi/anno, un rapporto di probabilità pari a 27.9 volte nelle donne *versus* 9.6 negli uomini<sup>3</sup>.

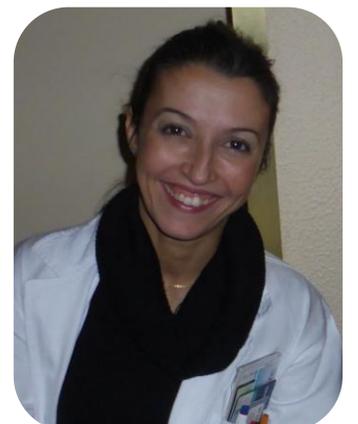
Per queste ragioni, e non solo, è indispensabile concentrare l'attenzione, anche negli studi di screening, sul sesso femminile sin dalle ragioni del minor arruolamento considerando che, in letteratura, è nota la maggiore inclinazione del sesso femminile all'adesione a questi programmi.



1. *CA Cancer J Clin.* 2024;74:229–263
2. *J Thorac Oncol.* 2019;14(10):1732-1742
3. *Insights into Imaging* 2023; 14:176

**Dott.ssa Tiziana Valalà, MD**

**Dipartimento di Oncologia, SC  
Oncologia 1U  
AOU Città della Salute e della  
Scienza, Corso Bramante, 88  
10125 Torino  
tvavala@cittadellasalute.to.it**



## Percorso di un Ambulatorio di Cardiologia di Genere nell'ASL Bari



Le malattie cardiovascolari (MCV) rappresentano la principale causa di mortalità nel mondo. Solo nel 2020 hanno determinato quasi il 50% dei decessi a livello globale. In Europa esistono grandi disparità in termini di mortalità prematura per MCV tra le donne che vivono in paesi ad alto e medio reddito, con un'incidenza rispettivamente del 16% e del 36%. Le ragioni di questo sono ormai note e molteplici, tra cui la scarsa consapevolezza del rischio cardiovascolare non solo delle donne ma anche del personale sanitario. La scarsa consapevolezza è stata confermata anche nella CARIN WOMEN survey, studio multicentrico, osservazionale, condotto dal nostro gruppo di studio sulle malattie cardiovascolari di genere di A.R.C.A. (Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali), che ha coinvolto 49 ambulatori cardiologici su tutto il territorio nazionale, in cui, su 5600 donne, poco più del 10% si è ritenuta ad alto rischio cardiovascolare. Il 23% delle donne ad alto rischio ed il 62% a rischio cardiovascolare (CV) molto alto si è percepita a basso rischio CV. Tutto questo ha stimolato la realizzazione di un ambulatorio di Cardiologia di Genere nell'ASL di Bari, dedicato all'acquisizione di maggiori conoscenze, alla stratificazione di rischio ed alla valutazione diagnostica e terapeutica di donne tra i 35 ed i 69 anni. L'accesso all'ambulatorio è possibile con la prescrizione del medico di Medicina Generale e prenotabile tramite Centro Unico di Prenotazione. Da gennaio 2020 a settembre 2024 abbiamo valutato 680 donne, con un'età media di 66 anni: la quasi totalità (98,80%) aveva almeno un fattore di rischio cardiovascolare, mentre il 73% di esse assumeva una terapia farmacologica. Il 94% delle donne al termine del percorso ambulatoriale è risultato in buon controllo terapeutico, mentre un 6% ha richiesto approfondimenti diagnostici di III livello. Negli ultimi 2 anni il percorso si è arricchito di una valutazione cardiometabolica e di un percorso integrato per la donna in menopausa. Il Cardiologo esegue il raccordo anamnestico col riconoscimento di tutti i fattori di rischio tradizionali e genere-specifici. Si eseguono ECG, Ecocardiogramma ed Ecocolordoppler TSA (se il corredo anamnestico lo richiede). Sia per il controllo cardiologico successivo, sia per la valutazione integrata di altri specialisti coinvolti nel percorso (ginecologo, psicologo, fisiatra/ortopedico, nutrizionista, endocrinologo/diabetologo), la prenotazione avviene a cura dell'infermiere dell'ambulatorio di Cardiologia di Genere tramite agende di gruppo. L'obiettivo è creare un percorso personalizzato multidisciplinare che, oltre alla risoluzione di sintomi eventualmente insorgenti, si prenda carico della prevenzione di patologie che possono insorgere più in là nel tempo, dovute alla cessazione della produzione degli estrogeni, permettendo di potenziare la prevenzione primaria e riducendo il rischio di eventi CV acuti e dunque le ospedalizzazioni.

**Dott.ssa Adele Lillo**

**Responsabile dell'Ambulatorio di Cardiologia  
ASL Bari DSS 10 Ospedale Fallacara  
Triggiano (BA)**



### Disabilità e salute percepita: le differenze di genere e le sfide per l'inclusione

La disabilità è una condizione complessa e unica per ogni individuo, caratterizzata non solo da aspetti medici, ma anche da fattori sociali, ambientali e personali. Ogni persona con disabilità vive un'esperienza diversa, influenzata dal contesto in cui si trova e dalle opportunità di inclusione. La salute percepita, definita come la valutazione soggettiva delle proprie condizioni di salute, rappresenta un indicatore centrale del benessere complessivo. Numerose evidenze ne mostrano la rilevanza, poiché una percezione negativa del proprio stato di salute può condurre a isolamento e disagio psicologico, con conseguenze sulla qualità di vita e risulta spesso associata a un incremento del rischio di mortalità e ospedalizzazione. Nell'ambito della disabilità, tale indicatore integra aspetti fisici, psicologici e sociali, riflettendo il livello di funzionalità individuale e l'efficacia dei servizi di supporto. L'accesso alle cure, il sostegno sociale e familiare e le opportunità di inclusione incidono fortemente sull'esperienza soggettiva di benessere. In Italia, la tutela normativa della disabilità è stata delineata inizialmente con la Legge n. 104/1992, incentrata sulla compromissione funzionale, ed è evoluta con il D. Lgs. 3 maggio 2024, n. 62, che, ispirandosi alla Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e della Salute dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, ha evidenziato l'interazione tra limitazioni funzionali e fattori

sociali e ambientali. Dati recenti dell'Istituto Nazionale di Statistica evidenziano che, nel 2023, emerge una netta differenza nella percezione dello stato di salute tra uomini e donne. Tra gli uomini, il 73,4% dichiara di sentirsi in buona o ottima salute, mentre tra le donne questa percentuale scende al 65,7%. La quota di coloro che valutano la propria salute come né buona né cattiva è pari al 22,1% tra gli uomini e al 27,9% tra le donne. Infine, il 4,4% degli uomini percepisce la propria salute come cattiva o molto cattiva, mentre tra le donne questa percentuale è pari al 6,5%. Stratificando il dato per la gravità delle limitazioni, tra il genere maschile con limitazioni gravi il 12,8% percepisce la propria salute come molto buona o buona, il 33,1% la ritiene né bene né male e il 54,1% male e molto male; con limitazioni non gravi, i valori cambiano, rispettivamente, in 32,5%, 58,1% e 9,3%, mentre tra gli uomini senza limitazioni si registrano l'85,0%, il 14,5% e lo 0,5%. Per le donne con limitazioni gravi, il 7,6% percepisce un buono stato di salute, il 32,9% né bene né male e il 59,5% male e molto male; con limitazioni non gravi, i valori sono, rispettivamente, pari a 23,6%, 63,8% e 12,5%, a fronte di un 81,3%, 18,2% e 0,5% tra le donne senza limitazioni. L'analisi dei fattori che impediscono l'inclusione sociale delle persone con limitazioni gravi è centrale per orientare le politiche e guidare gli interventi per ridurre il divario di genere e quello con il resto della popolazione.

**Tabella** - Persone per gravità delle limitazioni nelle attività abitualmente svolte e stato di salute percepito (valori percentuali) per genere - Anno 2023

Genere	Stato di salute percepito	Gravità delle limitazioni				
		Limitazioni gravi	Limitazioni non gravi	Senza limitazioni	Non indicato	Totale
Maschi	Molto bene e bene	12,8	32,5	85,0	75,2	73,4
	Né bene né male	33,1	58,1	14,5	20,2	22,1
	Male e molto male	54,1	9,3	0,5	4,6	4,4
	Non indicato	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Femmine	Molto bene e bene	7,6	23,6	81,3	66,6	65,7
	Né bene né male	32,9	63,8	18,2	26,9	27,9
	Male e molto male	59,5	12,5	0,5	6,5	6,5
	Non indicato	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Fonte dei dati: ISTAT Disabilità in Cifre. Disponibile sul sito: <https://disabilitaincifre.istat.it..>

Dott. Michele Bonacquisti, Dott. Fabio Panariello, Dott. Leonardo Villani  
 Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica-Sezione di Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma



UNIVERSITÀ CATTOLICA del Sacro Cuore



## La pubertà precoce: evoluzione e rivoluzione in base al genere

Con pubertà s'intende il processo di trasformazione somatica e psicologica che porta bambino e bambina a diventare uomo e donna maturi dal punto di vista dell'assetto ormonale e gonadico e quindi potenzialmente efficienti ai fini della procreazione. La pubertà si definisce precoce centrale (PPC) quando l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisario-gonadico avviene tra le 2 e le 2.5 deviazioni standard prima della media di età della popolazione di riferimento, ovvero prima degli 8 anni nelle femmine caucasiche, dei 7,5 anni nelle ispaniche o nere americane e prima dei 9 anni nei maschi. L'incidenza è di 1:5000-1:10000 con una netta prevalenza femminile (0.1-0.2% vs < 0.05%). I segni di avvio sono il telarca nelle femmine e l'incremento del volume testicolare >4 ml nei maschi. La diagnosi clinica, associata ad un'accelerazione della velocità di crescita lineare e ad un avanzamento dell'età ossea, viene confermata biochimicamente mediante test di stimolo con analoghi dell'ormone di rilascio delle gonadotropine e quindi approfondita con risonanza magnetica (RM) encefalo, anche se tale indagine è dibattuta nelle femmine di età superiore ai 6 anni. L'eziologia è multifattoriale anche se il trigger scatenante risulta ancora misterioso. La PPC era considerata idiopatica nel 90% delle femmine e nel 25-60% dei maschi. Cause tumorali o centrali erano riportate nel 8% delle femmine (1% tra i 6-8 anni) e nel 40% dei maschi, frequenza sesso specifica che induceva approfondimenti neuroradiologici immediati nei maschi e solo nelle femmine più giovani. Studi recenti hanno tuttavia rivoluzionato numeri e credenze: alcune forme idiopatiche risultano spiegate nelle femmine da varianti strutturali del sistema nervoso centrale (che ridurrebbero le forme realmente idiopatiche al 42%)<sup>1</sup> e in entrambi i sessi forme monogeniche da mutazioni dimostrate al momento in 4 geni (kisspeptina, KISS1R, MKRN3 e DLK1) giustificano un'altra quota di PPC sporadica e familiare.

Dati recenti italiani ottenuti da ampie corti selezionate con criteri clinici e biochimici stringenti hanno dimostrato che le forme tumorali riguardano similmente i due sessi, 10% nelle femmine e 9.5% nei maschi, con forme amartomatose prevalenti <6 anni e forme secondarie a tumori centrali (craniofaringiomi, gliomi a basso grado, astrocitomi, ecc) diagnosticabili anche nella fascia dei 6-8 anni<sup>1,2</sup>.

Ampliando la prospettiva, è ormai evidente un'anticipazione secolare del menarca in generale, e

della comparsa del telarca in alcune etnie, contrariamente ad una stabilità temporale di avvio dello sviluppo puberale maschile. Le ragioni fisiopatologiche che sottendono tale anticipazione e la prevalenza di PPC femminile non sono chiare, anche se il modello interpretativo evolutivistico della specie umana, il concetto di ottimizzazione dell'efficienza procreativa della donna, e la differente plasticità neuronale femminile di particolari aree cerebrali connesse alla cognizione sociale (empatia, interazioni, compassione), potrebbero essere affascinanti teorie<sup>3</sup>. È stato infatti dimostrato mediante RM funzionale che l'assottigliamento di determinate aree corticali, indicatore di maturazione accelerata, si è registrato nel 43% delle adolescenti femmine e solo nel 6% dei maschi durante il lockdown da COVID-19, suggerendo che condizioni di stress o rischio potrebbero anticipare il processo di attivazione puberale nelle femmine<sup>3</sup>. A possibile conferma, sebbene aspetti nutrizionali ed altri fattori ancora ignoti debbano essere considerati, durante e successivamente al periodo pandemico si è assistito ad un aumento dell'incidenza di PPC nelle femmine, ma non nei maschi, in Italia e in altre parti del mondo.

Il futuro della ricerca nell'ambito della PPC sicuramente aprirà la strada a nuovi geni, ad approcci di medicina di precisione e a nuove scoperte in ambito funzionale e psicologico. Indipendentemente dagli approdi, appartenere al sesso femminile o maschile sarà condizione imprescindibile da considerare nell'interpretazione dei risultati.

1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107: e4132-e4143

2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024; 109: 2061-2070

3. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2024; 121: e2403200121

**Prof.ssa Natascia Di Iorgi**

**IRCCS Giannina Gaslini, Clinica  
Pediatria-UOC  
Endocrinologia  
DINOEMI, Università degli  
studi di Genova**



## Effetto protettivo dell'olio extra vergine d'oliva sulla steatosi epatica non alcolica e genere

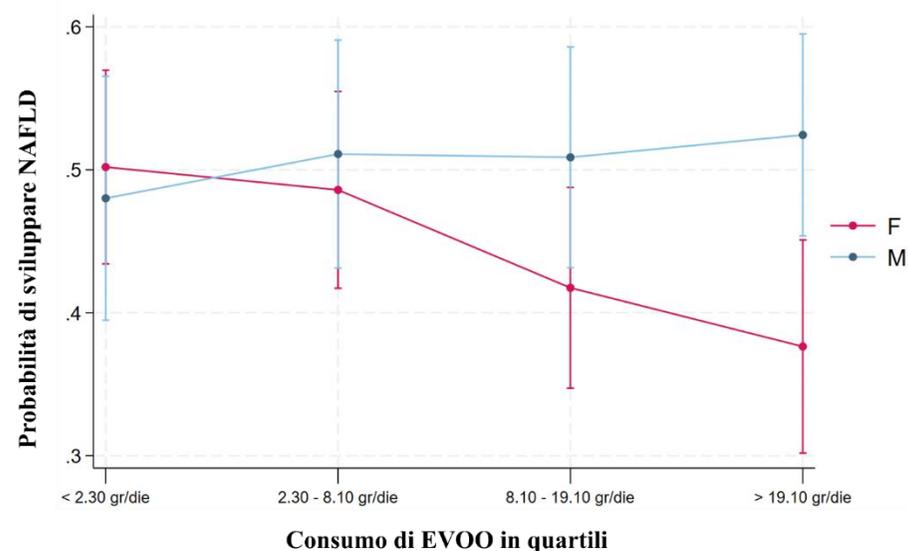
Spesso negli studi di associazione, la variabile del genere viene adoperata per "correggere" i modelli, quindi utile per ridurre l'effetto confondente. Al contrario, è molto meno frequente che questa variabile venga utilizzata per stratificare la coorte oggetto di studio. In particolar modo negli studi di epidemiologia nutrizionale, non si tiene conto dell'effetto differente tra i generi quando si valutano gli effetti del consumo degli alimenti su un outcome clinico. In questo studio abbiamo voluto dimostrare come l'effetto protettivo del consumo di olio extra vergine di oliva (EVOO) sulla malattia epatica, ampiamente dimostrato in letteratura, vi sia in realtà solamente nel genere femminile, confermando ulteriormente come la medicina di genere sia essenziale per la comprensione delle malattie.

La coorte oggetto dello studio include 1426 partecipanti, valutati nel secondo richiamo, della coorte NUTRIHEP (2014-2018), del comune di Putignano (Bari). In questa coorte 808 (56.67%) sono femmine e 618 (43.34%) uomini, con un'età media rispettivamente di 54,48±13,80 e 55,37±15,00 anni.

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD), caratterizzata da un accumulo di grasso negli epatociti, è la malattia epatica cronica più diffusa al mondo. La sua prevalenza è aumentata significativamente negli ultimi anni colpendo circa il 30% della popolazione mondiale adulta. Oltre ai fattori genetici ed epigenetici, è ormai noto come anche la dieta e lo stile di vita contribuiscano in modo significativo all'aumento dell'incidenza. Il rischio di sviluppare la NAFLD varia anche in base al genere<sup>1</sup>. Uno studio recente mostra che le donne hanno una minore suscettibilità alla NAFLD rispetto agli uomini, almeno fino alla menopausa. Questo si osserva anche in soggetti fortemente obesi sottoposti ad intervento di chirurgia bariatrica. Tale risultato porta a speculazioni su un possibile ruolo del genere nello sviluppo della NAFLD, sebbene vi siano pochi lavori in letteratura che analizzano le ragioni fisiopatologiche di tale condizione. Uno degli alimenti che ha dimostrato essere protettivo contro la NAFLD, anche in grandi quantità, è l'EVOO, il cui ruolo nella dieta è ormai ampiamente riconosciuto in letteratura, sebbene l'effetto tra i sessi sia ancora inesplorato. Il contributo del nostro lavoro nell'ambito scientifico è stato quello di dimostrare su una coorte numerosa, come un consumo di olio superiore a 19 gr/die, che corrisponde a quasi 2 cucchiaini da cucina, riduca il rischio di sviluppare NAFLD del 57%

esclusivamente nelle donne, in maniera statisticamente significativa<sup>2</sup>.

**Figura** – Probabilità di sviluppare NAFLD, stratificata per sesso



Sebbene le cause siano ancora non dimostrate, possiamo ipotizzare che tale differenza sia dovuta al processo di assorbimento e trasporto dei lipidi intestinali, anche se la fisiologia femminile è fortemente influenzata dalle variazioni ormonali che si verificano durante il ciclo mestruale. Gli estrogeni possono influenzare il metabolismo lipidico, e di conseguenza anche le concentrazioni di trigliceridi come dimostrato in modelli murini, sebbene il meccanismo molecolare nell'uomo sia ancora poco indagato in letteratura<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> *Clin. Imaging* 2009; 33: 110–5

<sup>2</sup> *Nutrients*. 2024; 16: 3234

<sup>3</sup> *J Physiol*. 2021; 599: 5015-5030

**Dott.ssa Rossella Donghia**

**UOS Data Science, Istituto Nazionale di Gastroenterologia De Bellis, IRCCS, Castellana Grotte (BA)**



## Tesi di Laurea Magistrale in Scienze dell'Alimentazione

### “Differenze di genere nelle malattie cardiovascolari”

Mi chiamo Daniele Bove, mi sono laureato in Scienze dell'Alimentazione presso l'Università degli Studi di Firenze nell'anno accademico 2023/2024. La mia tesi ha avuto l'obiettivo di analizzare le differenze di genere nella prevenzione, sintomatologia e prognosi delle malattie cardiovascolari e cerebrovascolari, attraverso un'ampia revisione della letteratura scientifica. Queste patologie rappresentano le principali cause di morbilità, disabilità e mortalità in Italia, con un impatto significativo sulla sanità pubblica.

Secondo i dati ISTAT del 2021, le malattie cardiovascolari sono responsabili del 30,8% di tutti i decessi (27,8% nei maschi e 33,8% nelle femmine). In particolare, le malattie ischemiche del cuore sono la causa dell'8,4% delle morti totali (9,3% nei maschi e 7,5% nelle femmine), mentre le malattie cerebrovascolari sono responsabili del 7,6% dei decessi (6,3% nei maschi e 8,8% nelle femmine).

Nonostante questi numeri, persiste ancora la convinzione che le malattie cardiovascolari riguardino principalmente il sesso maschile, mentre il rischio femminile è spesso sottovalutato. In realtà, nelle donne queste patologie si manifestano con un ritardo di circa 7-10 anni rispetto agli uomini, grazie all'effetto protettivo degli estrogeni fino alla menopausa. Tuttavia, superata questa fase, il rischio cardiovascolare nelle donne aumenta fino a superare quello maschile e gli eventi clinici tendono a essere più gravi.

Un aspetto rilevante riguarda la differente morfologia della placca coronarica: nelle donne è più spesso erosa e meno calcificata rispetto a quella maschile. Inoltre, i sintomi dell'infarto possono essere meno evidenti o atipici, con dolore assente o localizzato in sedi diverse dal torace. Questo porta molte donne a sottovalutare i segnali d'allarme e a ricorrere più tardi all'assistenza medica, con conseguenze potenzialmente più gravi.

Per quanto riguarda le malattie cerebrovascolari, diversi studi hanno evidenziato che le donne tendono a essere più anziane al momento del primo ictus, con una maggiore incidenza di casi oltre gli 85 anni e una minore frequenza nelle fasce di età più giovani rispetto al sesso maschile.

Un altro dato significativo riguarda l'accesso ai trattamenti per l'ictus ischemico che risulta meno favorevole per le donne. Inoltre, poiché la farmacocinetica si basa prevalentemente su studi condotti su soggetti maschili, si osserva una maggiore incidenza di effetti avversi nelle pazienti di sesso femminile, evidenziando una lacuna ancora presente nella medicina di genere.

Le differenze di genere si riscontrano anche nelle abitudini quotidiane. L'adozione di uno stile di vita sano, basato su una corretta alimentazione, regolare attività fisica e cessazione del fumo, rappresenta un pilastro fondamentale per la prevenzione e la riduzione del rischio di infarto e ictus. Le ricerche indicano che le donne possono trarre maggiori benefici dall'attività fisica e da una sana alimentazione rispetto agli uomini. Guardando al futuro, è cruciale che la ricerca prosegua con la raccolta di dati sempre più differenziati per genere, al fine di migliorare la comprensione delle differenze e sviluppare interventi più mirati e specifici.



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE

- **Sex-specific signatures of GLP-1 and amylin on resting state brain activity and functional connectivity in awake rats**

*Neuropharmacology*. 2025; 269: 110348  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39914619/>

L'amilina e il *glucagon-like peptide* (GLP-1) sono ormoni coinvolti nei segnali di sazietà con potenti effetti sulla regolazione del glucosio. Gli autori in questo studio indagano l'effetto di GLP-1 e amilina sull'attività cerebrale e sulla connettività funzionale di ratti adulti maschi e femmine dimostrando un effetto sesso-specifico. I risultati suggeriscono l'attivazione di reti neurali e vie cerebrali diverse che contribuiscono alla riduzione dell'assunzione di cibo in ratti maschi e femmine.

- **Gender differences of neurometabolic and neuroendocrine alternations and its lateralization in adolescents with major depressive disorder**

*BMC Psychiatry*. 2024; 24: 949  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39731037/>

Il disturbo depressivo maggiore (MDD) rappresenta una patologia molto diffusa e si manifesta con diverse caratteristiche cliniche negli adolescenti maschi e femmine. Gli autori evidenziano la presenza di anomalie metaboliche e ormonali in regioni cerebrali diverse in maschi e femmine con MDD, sottolineando l'importanza di considerare le differenze di genere per orientare future strategie terapeutiche.

- **Sex-dependent effects in the aged melanoma tumor microenvironment influence invasion and resistance to targeted therapy**

*Cell*. 2024; 187: 6016-6034.e25  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39243764/>

Le differenze di sesso sull'incidenza e mortalità del melanoma cutaneo aumentano con l'età e nel sesso maschile. In questo studio gli autori indagano il ruolo del microambiente circostante il tumore (TME) nella progressione del melanoma cutaneo e nella risposta alla terapia, in uomini e donne, contestualmente all'invecchiamento. I risultati dimostrano che l'invecchiamento dei fibroblasti maschili aumenta la secrezione di BMP2 nel TME che induce le cellule del melanoma ad acquisire un fenotipo altamente invasivo e resistente alla terapia mirata BRAF/MEK. L'inibizione dell'attività di BMP2 blocca l'emergere di fenotipi invasivi e sensibilizza le cellule di melanoma all'inibizione di BRAF/MEK. Comprendere le differenze di sesso nel melanoma e i cambiamenti cellulari legati all'età potrà aiutare a sviluppare terapie personalizzate che influenzano sia l'aggressività del tumore che la risposta al trattamento.

- **Associations of age and sex with characteristics of extracellular vesicles and protein-enriched fractions of blood plasma**

*Theranostics*. 2025; 15: 216-232  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39373063/>

Le vescicole extracellulari (EVs), rilasciate da vari tipi di cellule, sono potenziali biomarcatori in quanto trasportano molecole che riflettono gli stati fisiologici delle loro cellule di origine. Gli autori dello studio, condotto su una coorte ben definita di donatori sani, studiano l'influenza dell'età e del sesso sul proteoma delle EVs e delle frazioni proteiche plasmatiche. I risultati dimostrano che i profili proteici delle EVs e delle proteine plasmatiche variano in base all'età e al sesso dei donatori, sottolineando l'importanza di tenere conto di queste caratteristiche quando si studiano nuovi biomarcatori.

- **Contribution of testosterone and estradiol in sexual dimorphism of early-onset Parkinson's disease**

*J Neural Transm* (Vienna). 2025; 24: e14356  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39052119/>

La malattia di Parkinson a esordio precoce (EOPD) si manifesta durante l'età fertile e presenta caratteristiche clinico-patologiche specifiche, distinte da quelle della malattia di Parkinson a esordio tardivo. Gli autori indagano su come gli ormoni sessuali possano contribuire alle differenze di sesso nei pazienti con EOPD. I risultati identificano profili clinico-ormonali distinti nei pazienti di sesso femminile e maschile, suggerendo meccanismi fisiopatologici sesso-specifici. Gli autori concludono che sono necessari ulteriori studi che includano valutazioni neurofisiologiche e gruppi di controllo, per confermare ed estendere questi risultati.

- **Assessing gender differences in neuropathic pain management: findings from a real-life clinical cross-sectional observational study**

*J Clin Med*. 2024; 13: 5682  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39407742/>

Il dolore neuropatico è un dolore cronico causato da una lesione o da una malattia del sistema nervoso somatosensoriale. Gli autori dello studio indagano sulle differenze cliniche, associate al sesso e al genere, nell'efficacia e sicurezza dei farmaci per il trattamento del dolore. I risultati dimostrano che non ci sono differenze tra i sessi nell'efficacia del trattamento farmacologico, nelle reazioni avverse e nel dosaggio dei farmaci. Similmente, non ci sono differenze significative nella riduzione del dolore, indipendentemente dal livello di istruzione o dall'abitudine al fumo.

## Eventi e corsi in Italia

- **Convegno ECM - Ordine dei Medici di Brescia**  
**Genere e sport: tra differenze e parità**  
10 maggio 2025, in presenza e da remoto  
Per le iscrizioni: [www.ordinemedici.brescia.it](http://www.ordinemedici.brescia.it)  
Per tutte le informazioni: [formazione@ordinemedici.brescia.it](mailto:formazione@ordinemedici.brescia.it)
- **Congresso regionale SIAAIC Lazio-Abruzzo**  
**"Danno di barriera, malattie immuno-mediate e prospettive di genere"**  
Roma, 29 maggio 2025
- **39° Congresso nazionale SIF (Società Italiana di Flebologia)**  
Pisa, 29 – 31 maggio 2025  
Per tutte le informazioni: <https://societaitalianaflebologia.com/>
- **Congresso**  
**La Cardiologia sotto la lente della Medicina Genere-Specifica. Pillole di novità**  
Rimini, 20 settembre, 2025  
Per tutte le informazioni: <https://www.rivieracongressi.com/event/>

## Eventi internazionali

- **19th Annual Meeting of the Organization for the Study of Sex Differences**  
Albuquerque, NM, USA June 1-5, 2025  
Hotel Albuquerque  
Per tutte le informazioni:  
<https://www.ossdweb.org/annual-meeting>
- **Intersex Insights- Heritage, visibility and recognition**  
Dublino (Irlanda), 09-10 giugno 2025  
Per tutte le informazioni:  
<https://dcu-snpch.zohobackstage.eu/IntersexInsights>
- **The 11th International Congress of the International Society for Gender Medicine (IGM)**  
Settembre 18–19, 2025, Magdeburg (Germania)  
Per tutte le informazioni:  
<https://www.intgsm.org/post/the-11th-international-congress-of-the-international-society-for-gender-medicine>

## Corsi FAD

E' attivo il Corso ECM FAD da 16 crediti per Medici chirurghi **"La Medicina di Genere e l'impatto delle differenze di sesso e genere sulla salute"** organizzato dall'ISS. Responsabile scientifico: Dott. Luca Busani. Tutte le informazioni saranno disponibili su <https://www.eduiss.it/course/index.php?categoryid=51>

## Notizie

È in libreria dal 28 febbraio il libro **Che cos'è la medicina di genere** di Alessandra Carè e Elena Ortona  
Bussole - Carocci editore



- **Le politiche ideologiche dell'amministrazione Trump danneggiano la ricerca e l'equità nelle cure**  
<https://www.quotidianosanita.it/lettere-al-direttore/>
- **The Italian Journal of Gender-Specific Medicine** dal primo numero del 2023 ha cambiato il suo nome in Journal of Sex- and Gender- Specific Medicine senza modificare l'indirizzo del sito:  
<https://www.gendermedjournal.it/>

**XIV CONCORSO A.M.M.I. 2025**  
**Concorso Ricerca di Medicina e Farmacologia**  
**Genere Specifiche**

Per tutte le informazioni:  
<https://www.ammiitalia.it/concorsi-ammi/concorso-di-ricerca-di-medicina-e-farmacologia-genere-specifico>

## Contrastare le Mutilazioni Genitali Femminili: Consapevolezza, Formazione e Azioni Concrete

Il 4 febbraio, presso l'Istituto Superiore di Sanità, si è tenuto l'evento "Contrastare le mutilazioni genitali femminili: consapevolezza e azione", organizzato in collaborazione con l'Università Cattolica. L'incontro, promosso in vista della Giornata Mondiale contro le mutilazioni genitali femminili (MGF) del 6 febbraio, ha messo in luce una realtà allarmante: secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità oltre 200 milioni di donne nel mondo hanno subito mutilazioni genitali, almeno 80000 anche in Italia, comprese circa 7.000 minori.

Uno studio presentato durante l'evento\* ha rivelato gravi carenze nella formazione degli operatori sanitari. Più del 60% si sente impreparato ad affrontare il tema e il 70% non conosce le strutture specializzate a cui indirizzare le pazienti. Inoltre, permane il falso mito che le MGF abbiano un'origine religiosa, quando in realtà nessuna fede le prescrive. Le sessioni dell'incontro hanno approfondito la diffusione delle MGF, le loro conseguenze ginecologiche e psicologiche e la necessità di un'adeguata presa in carico medica. Sono state presentate iniziative di prevenzione e supporto a livello nazionale ed internazionale. Le testimonianze dirette di donne che hanno subito questa pratica hanno offerto un toccante spaccato della realtà, sottolineando l'urgenza di azioni concrete.

Dall'incontro è emersa la necessità di un'azione coordinata su tutto il territorio nazionale, con la proposta di istituire un Osservatorio Nazionale e programmi di formazione per medici, inclusi pediatri, e mediatori culturali. L'evento ha rappresentato un momento importante nella lotta contro le MGF, ponendo le basi per una rete nazionale che promuova la prevenzione, il supporto alle vittime e un'adeguata preparazione del personale sanitario.

\*<https://www.gavinpublishers.com/article/view/female-genital-mutilation-knowledge-experience-and-training-needs-of-healthcare-professionals--preliminary-results-from-a-national-pilot-survey-in-italy>

**Maria Luisa Ricciardi e Walter Malorni**  
Centro per la Salute Globale  
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma  
Università di Roma Tor Vergata

  
**CONTRASTARE LE MUTILAZIONI  
GENITALI FEMMINILI:  
CONSAPEVOLEZZA E AZIONE**  
4 FEBBRAIO 2025 ORE 8:30-13:30



Aula Nitti-Bovet  
Istituto Superiore di Sanità  
Viale Regina Elena 299, Roma

## Medicina di Genere NewsLetter

*Ideato dal Prof. Walter Malorni*

**Responsabile:** Luciana Giordani

### REDAZIONE

Federica Delunardo e Beatrice Scazzocchio

### COMITATO EDITORIALE

Luciana Giordani, Federica Delunardo e Beatrice Scazzocchio (Istituto Superiore di Sanità, Centro di Riferimento per la Medicina di Genere)

Elena Ortona e Giovannella Baggio (Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere)

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

### CONTATTACI

Centro di Riferimento per la  
Medicina di Genere

Istituto Superiore di Sanità  
Viale Regina Elena 299  
00161 Roma  
Tel. +39 0649903640  
Fax +39 0649903691  
E-mail: [mdg.iss@iss.it](mailto:mdg.iss@iss.it)

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

La riproduzione degli articoli è autorizzata, tranne che per fini commerciali, citando la fonte. I pareri o le posizioni espressi in questa Newsletter non rispecchiano necessariamente in termini legali la posizione ufficiale del Centro di Riferimento per la Medicina di Genere (ISS), del Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere e del Gruppo Italiano Salute e Genere. Tutti i link sono aggiornati al momento della pubblicazione. Ogni responsabilità sul contenuto dei contributi pubblicati nella Newsletter è completamente a carico degli autori/autrici, che sono responsabili anche delle dichiarazioni relative alle affiliazioni.