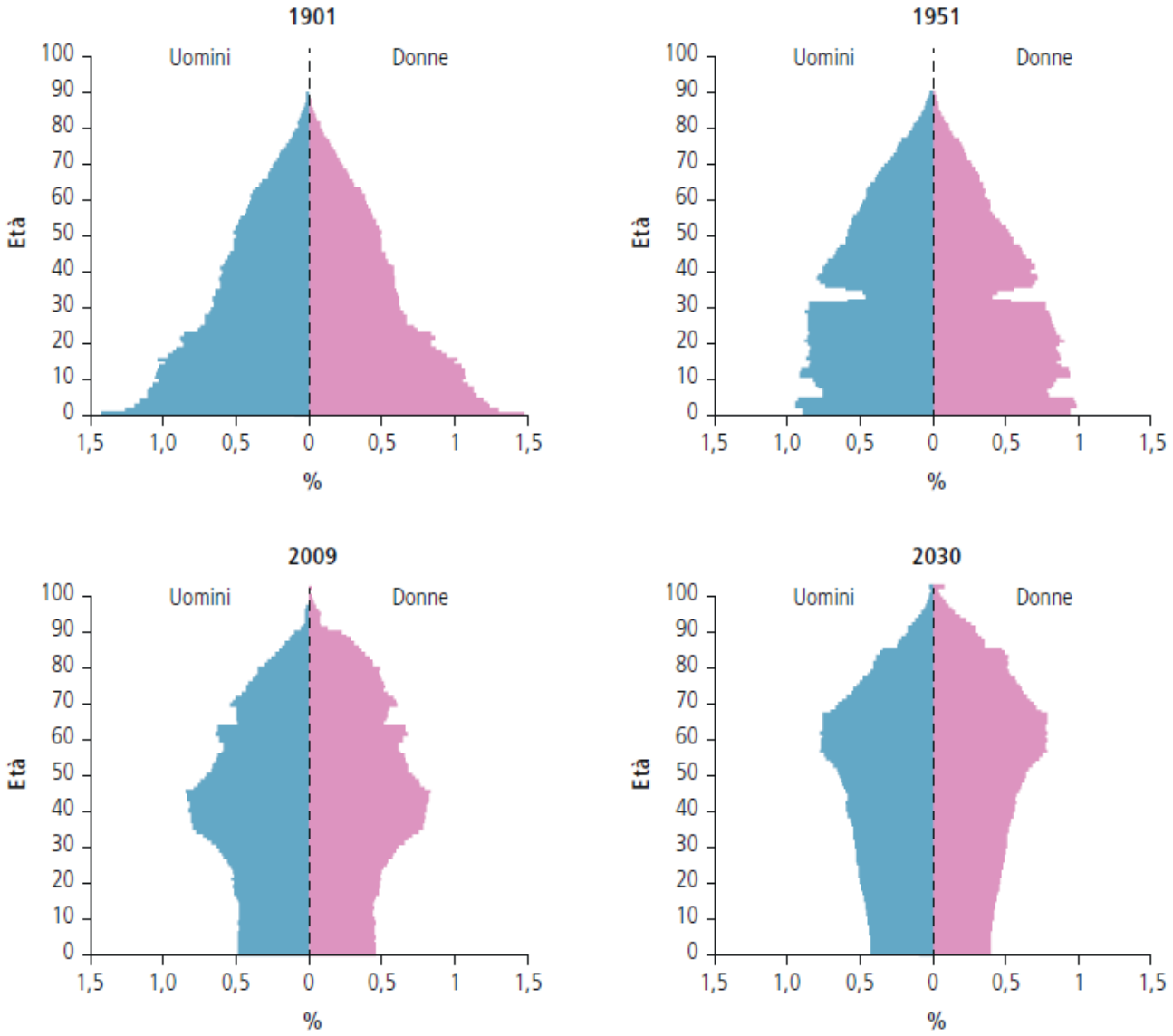
Aspetti fisiologici, patologici, psicologici dell'invecchiamento e le condizioni di ipersuscettibilità legate al genere

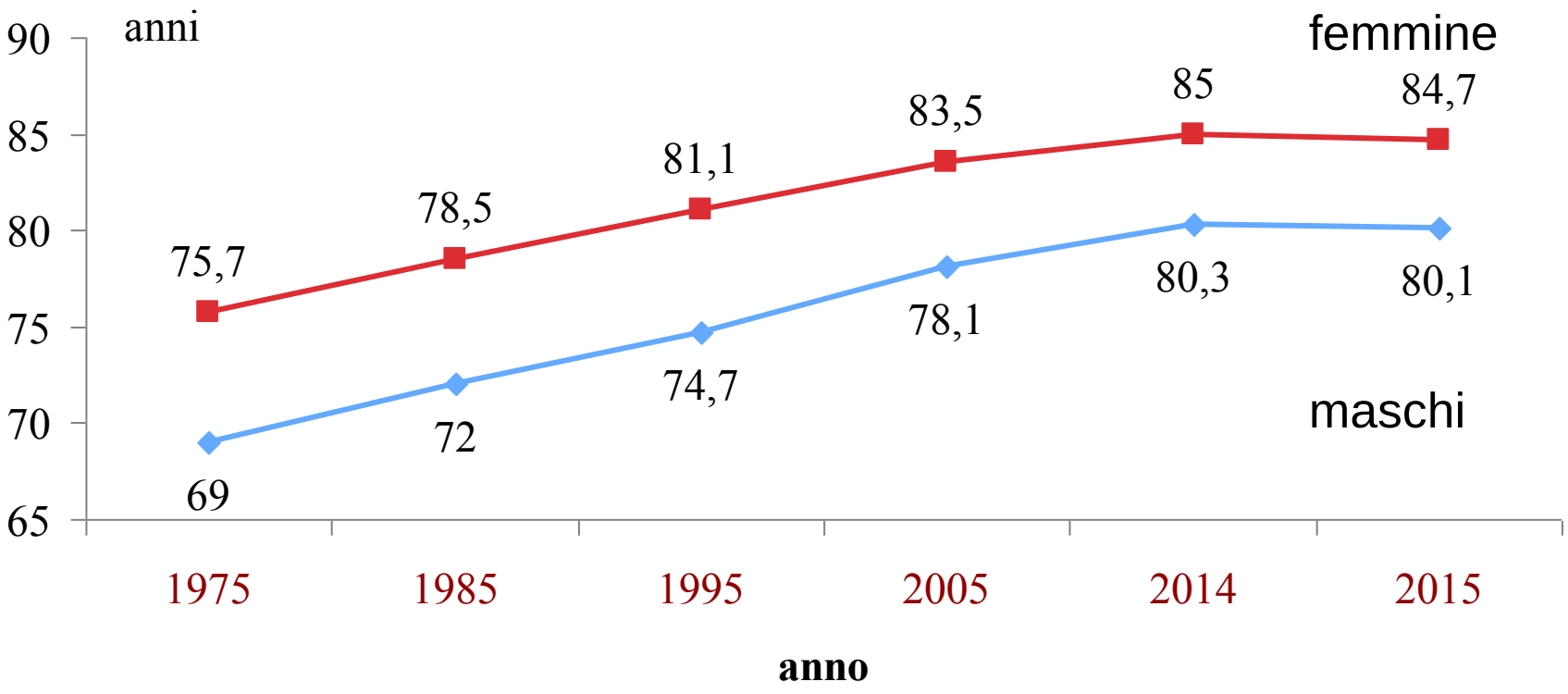
Dr.ssa Luisa Bissoli
AOUI verona

3 Novembre 2016, Ospedale Mater Salutis, Legnago

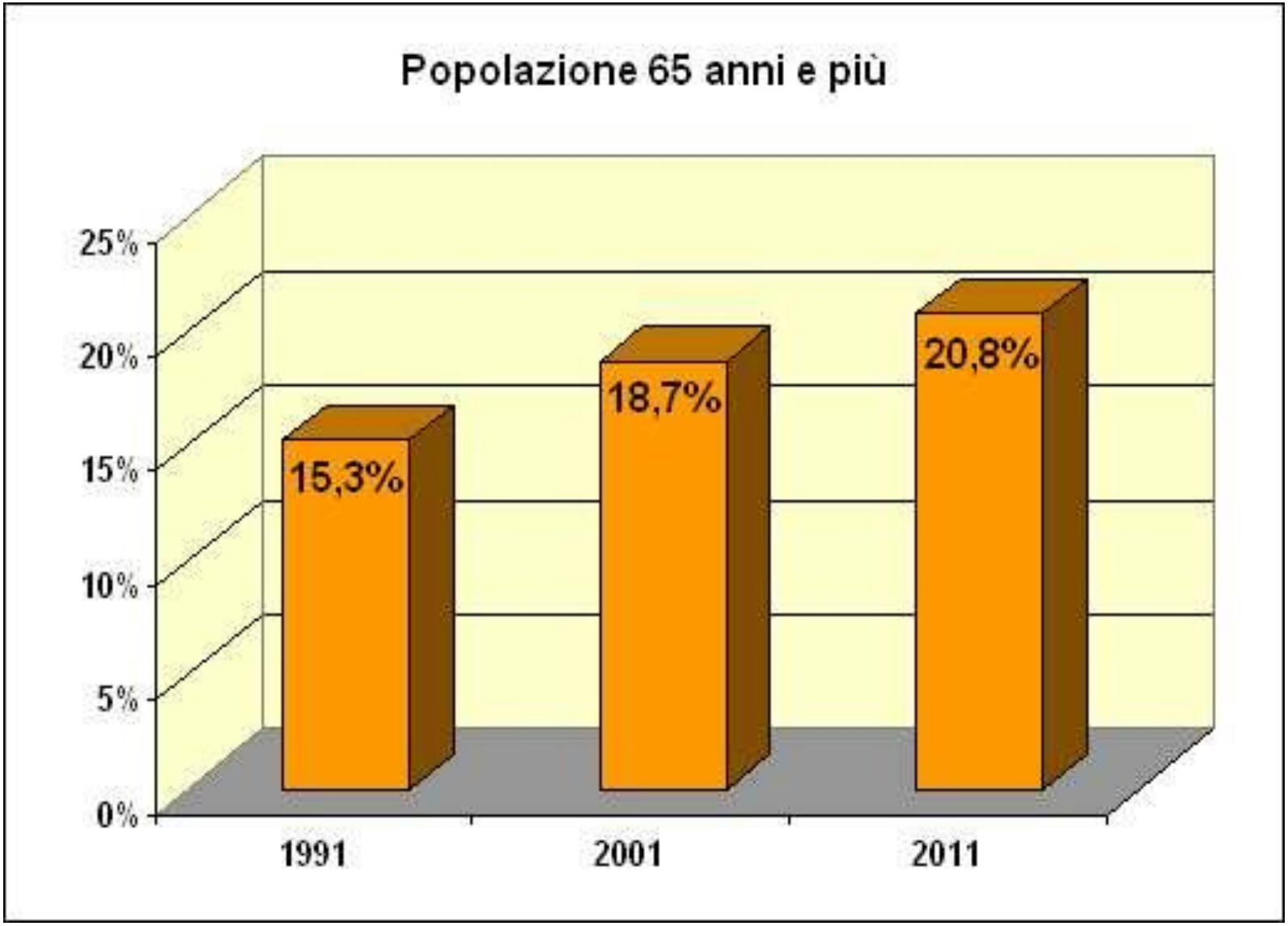
Distribuzione per età e per sesso della popolazione italiana al 1901, al 1951, al 2009 e al 2030 (valori in percentuale).



Human Mortality Database e Istat (HMD, 2010; Istat, 2008 e 2010 b).

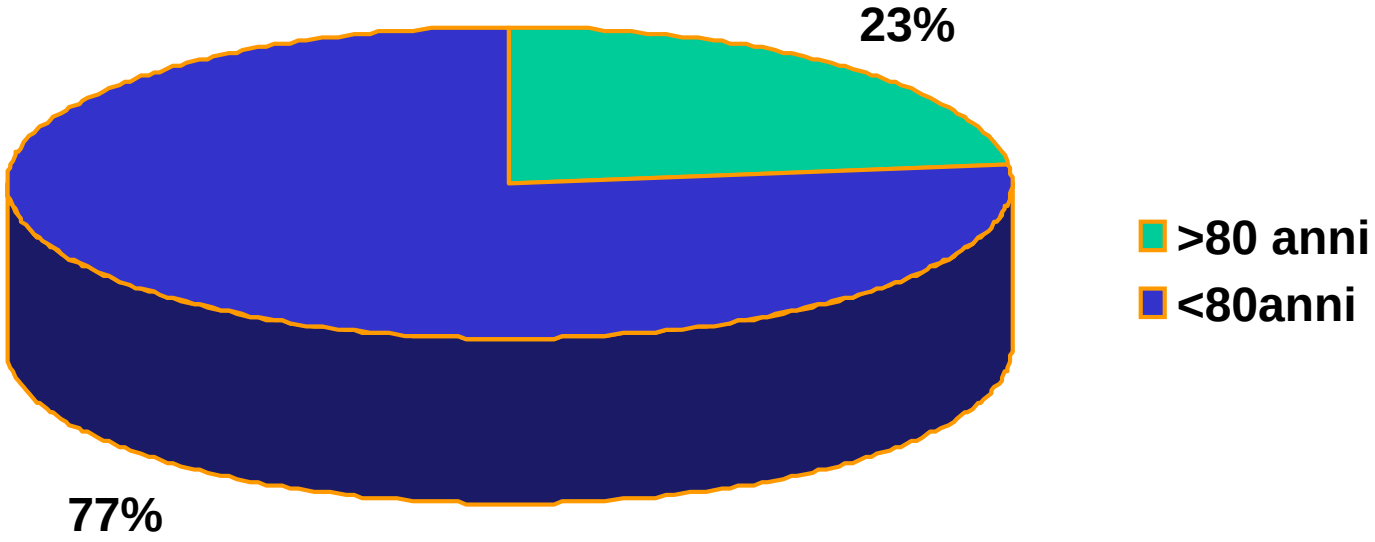


Aspettativa di vita alla nascita in Italia anni 1975-2015 (dati ISTAT)

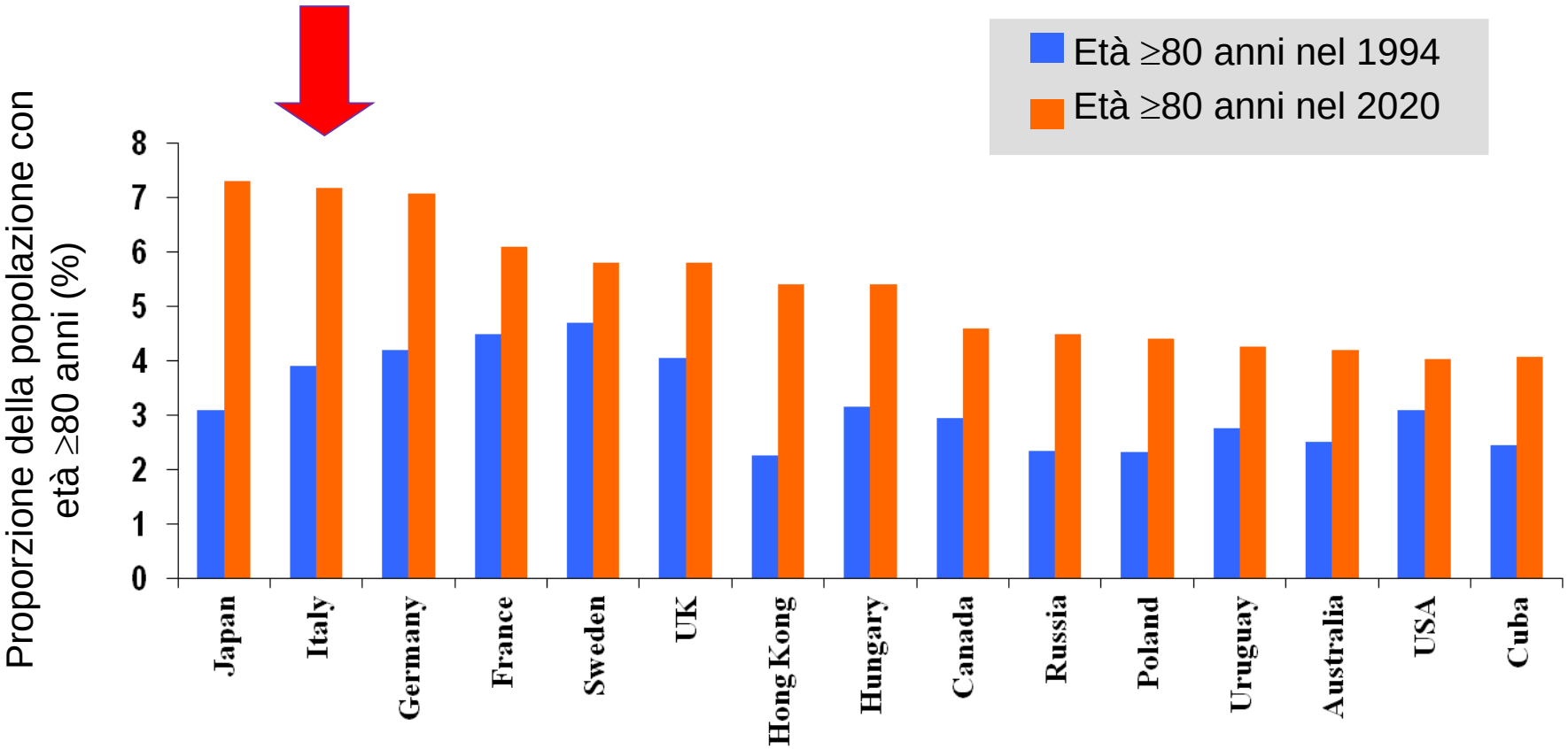

Popolazione 65 anni e più
25%
20%
15%
10%
5%
0%
15,3%
18,7%
20,8%
1991
2001
2011

Prevalenza di soggetti con età > 80 anni tra quelli con età > 65 anni

(ISTAT 2011)



Stime di incremento della popolazione anziana in differenti nazioni



Quanti centenari ci sono in Italia?

In 13 anni sono piu che triplicati
5650 persone nel 2002 (1/10.000),
19.000 (3/10.000) nel 2015 (83,8% donne)
Nel 2050 saranno 3,7 milioni

Rapporto Osservasalute 2015

Genere e Longevità

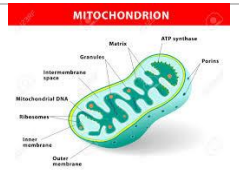
Il genere è definito come la combinazione tra caratteristiche biologiche sesso specifiche (anatomia, funzione riproduttiva, ormoni sessuali, espressione di geni sul cromosoma X o Y) e fattori comportamentali, ruolo sociale, stile di vita e esperienze di vita

La longevità è influenzata dal genere vista la diversa aspettativa di vita negli uomini e nelle donne.

Aspetti genetici della longevità

Cromosoma X

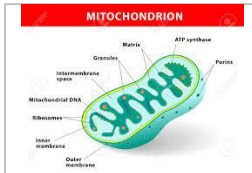
Inattivazione a mosaico avviene con l'età nelle cellule del sangue
Franceschi ha dimostrato che nelle donne centenarie, la loro prole viveva piu a lungo e avevano meno malattie
Ipotesi: mosaico nella donna sembra strategia adattativa vincente



Mitocondri

Colture di fibroblasti di centenarie hanno dimostrato che queste cellule producono meno ATP e piu H2O2 rispetto ai fibroblasti di soggetti non centenari, pero la produzione di energia è preservata dall'aumento del numero di mitocondri e dall'aumento della loro lunghezza:
Mitocondri allungati sono risparmiati dall'autofagia e sono piu efficienti nella produzione di ATP
Quindi: "ipertrofia" dei mitocondri è meccanismo di "rimodellamento" che compensa il difetto funzionale legato all'età e ne preserva la funzione bioenergetica

Ostan R, Monti D, Franceschi C. J Gender-Specific Med 2015; 1: 10-14

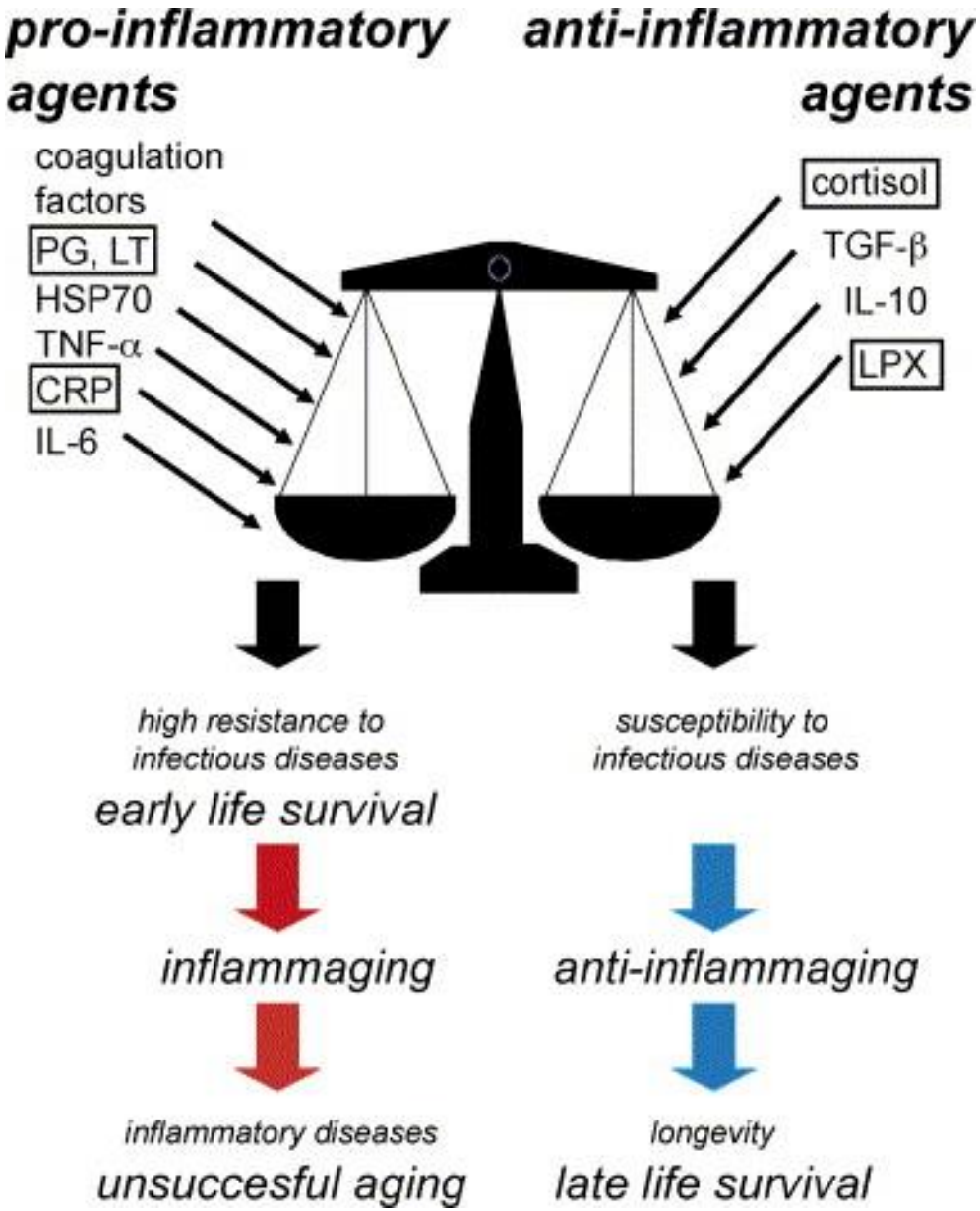


DNA mitocondriale ereditato dalla madre

Dna mitocondriale è ereditato solo dalla madre.
Lo studio GEHA ha dimostrato che l'aplogruppo J2 è associato alla longevità maschile mentre il H2 e T2 sono associati alla longevità femminile.
Inoltre dimostrato che alcune mutazioni del Dna mt sono benefiche per la longevità e altre malefiche, analogamente a mutazioni rilevate nel dna nucleare.
L'accumulo di mutazioni del dna mt con l'età si trasmette nella famiglia fino alle età piu avanzate (Franceschi)
Dna mt lascia il mitocondro e diventa extracellulare, circolante nel sangue soprattutto dopo i 50 anni e raggiunge il massimo a 90 anni.
Alti livelli di dna mt circolanti sono associati a alti livelli di citochine pro infiammatorie, altamente correlato in fratelli ultranonagenari.

Si chiama "inflammaging" il basso grado di cronica e sterile infiammazione che progressivamente si sviluppa con l'età e contribuisce alla patogenesi della maggior parte delle malattie età correlate.

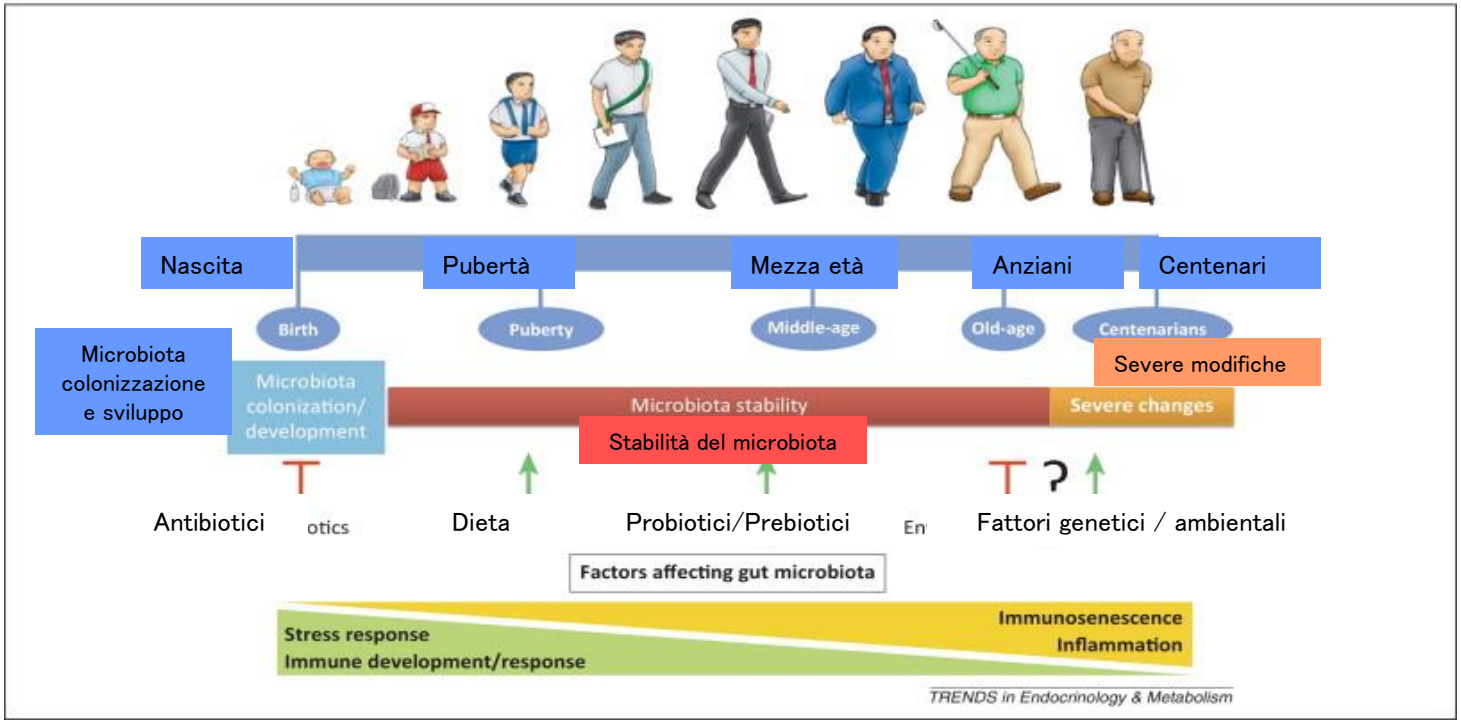
Ostan R, Monti D, Franceschi C. J Gender-Specific Med 2015; 1: 10-14



Ostan R, Monti D, Franceschi C. J Gender-Specific Med 2015; 1: 10-14

Inflammaging e Microbiota

Prof. C. Franceschi

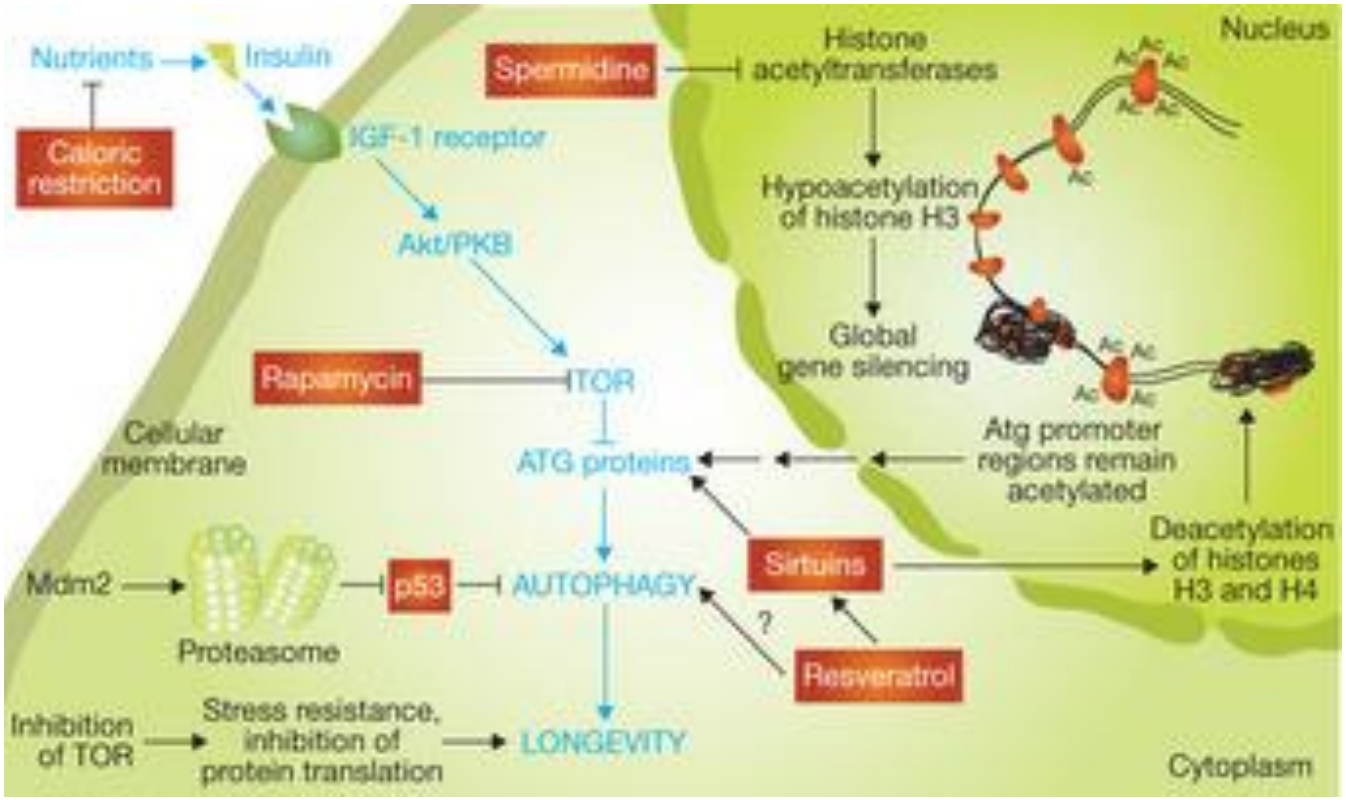


Microbioma (complesso genetico del microbiota)

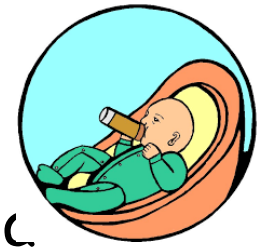
Franceschi ha evidenziato che donne centenarie hanno diversa composizione nella microflora intestinale in confronto con donne controllo giovani, che è associato a aumento di inflamaging (elevati livelli plasmatici di IL-6, IL-8).

In genere con l'età si riduce la biodiversità della flora intestinale, con aumento di batteri potenzialmente patogeni (patobionti) rispetto ai benefici (simbionti che producono acidi grassi corta catena).

Prof. L. Fontana



Abitudini culturali materne, sopravvivenza della prole e longevità



Donna che protegge sua salute attraverso suo comportamento, protegge la salute dei suoi figli sia direttamente (perche lei è in buono stato di salute alla nascita dei figli), sia indirettamente (è piu attenta alla salute dei figli).

Madri e nonne contribuiscono alla sopravvivenza di figli e nipoti, provvedendo alla loro salute, nutrizione, cure igieniche e abitudini tradizionali.

D'altra parte mamme e nonne possono essere anche portatrici di influenze negative a partire dalla gravidanza

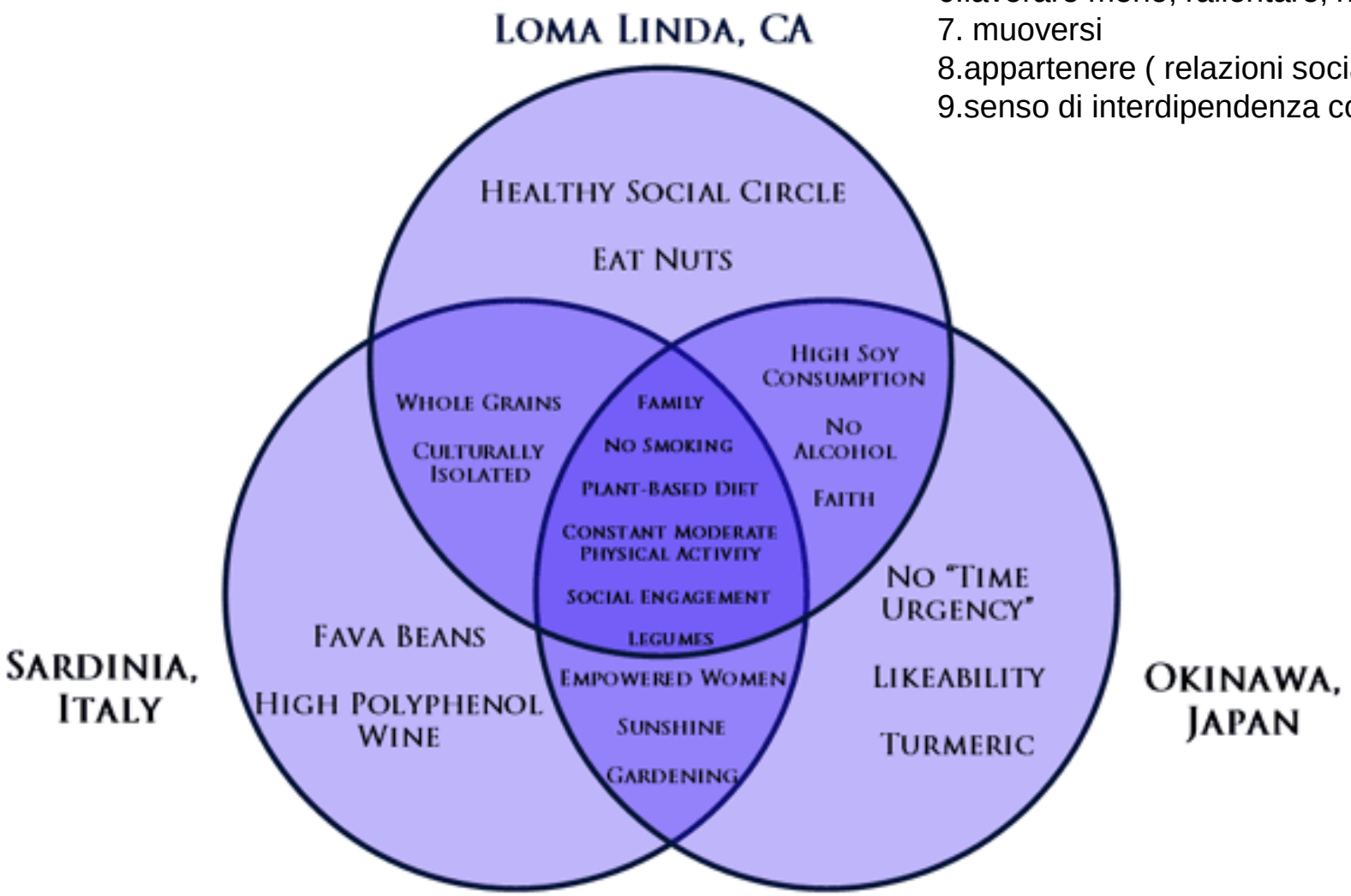
Ostan R, Monti D, Franceschi C. J Gender-Specific Med 2015; 1: 10-14

“….a peculiar combination of genetic, environmental, historical, anthropological, socio-economic and cultural factors as well as geographical origin contributes to longer female life expectancy worldwide”

Ostan R, Monti D, Franceschi C. J Gender-Specific Med 2015; 1: 10-14

LOMA LINDA
CALIFORNIA
SARDINIA
ITALY
ICARIA
GREECE
OKINAWA
JAPAN
NICOYA
COSTA RICA
BLUE ZONES
LONGEVITY HOTSPOTS
BLUE ZONE LIFE LESSONS
MOVE NATURALLY
RIGHT TRIBE
RIGHT OUTLOOK
EAT WISELY

9 principi della longevità :
1.regola dell’80%
2.il potere delle piante
3.vino rosso con moderazione,
4.programmi di vita
5.valori spirituali
6.lavorare meno, rallentare, riposare
7. muoversi
8.appartenere (relazioni sociali)
9.senso di interdipendenza comunità



Disability

- Expression of a physical or mental limitation in a social context
- The gap between a person's capabilities and the demands of the environment

Institute of Medicine of the National Academies, 1991

Socioeconomic status

Pain

Inflammation

Emotional vitality/ Depression

Exercise

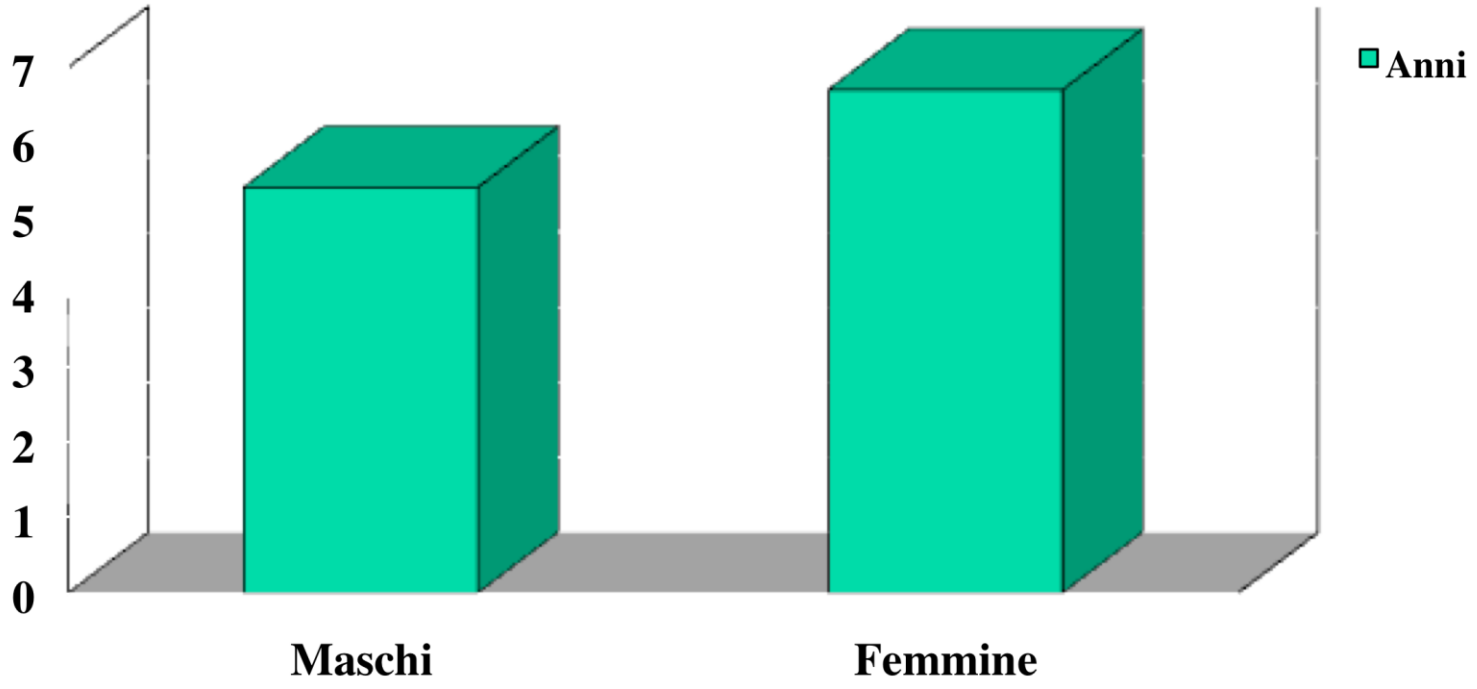
Disease → **Impairment** → **Functional Limitations** → **Disabililty**

↑

Malattie cardiovascolari
Artrosi
Osteoporosi
demenza

Anni vissuti in stato di disabilità in Italia

Rapporto WHO sullo stato di salute nel mondo, 2000



Descrizione della fragilità: due aspetti fondamentali

✶ Perdita di riserva funzionale:

- Cognitiva
- Musculoscheletrica (mobilità, forza, equilibrio, flessibilità, tempo di reazione, coordinamento)

  Nutrizione

  Endurance cardiovasculare

  Altri (depressione, dolore, disturbi visivi/uditivi)

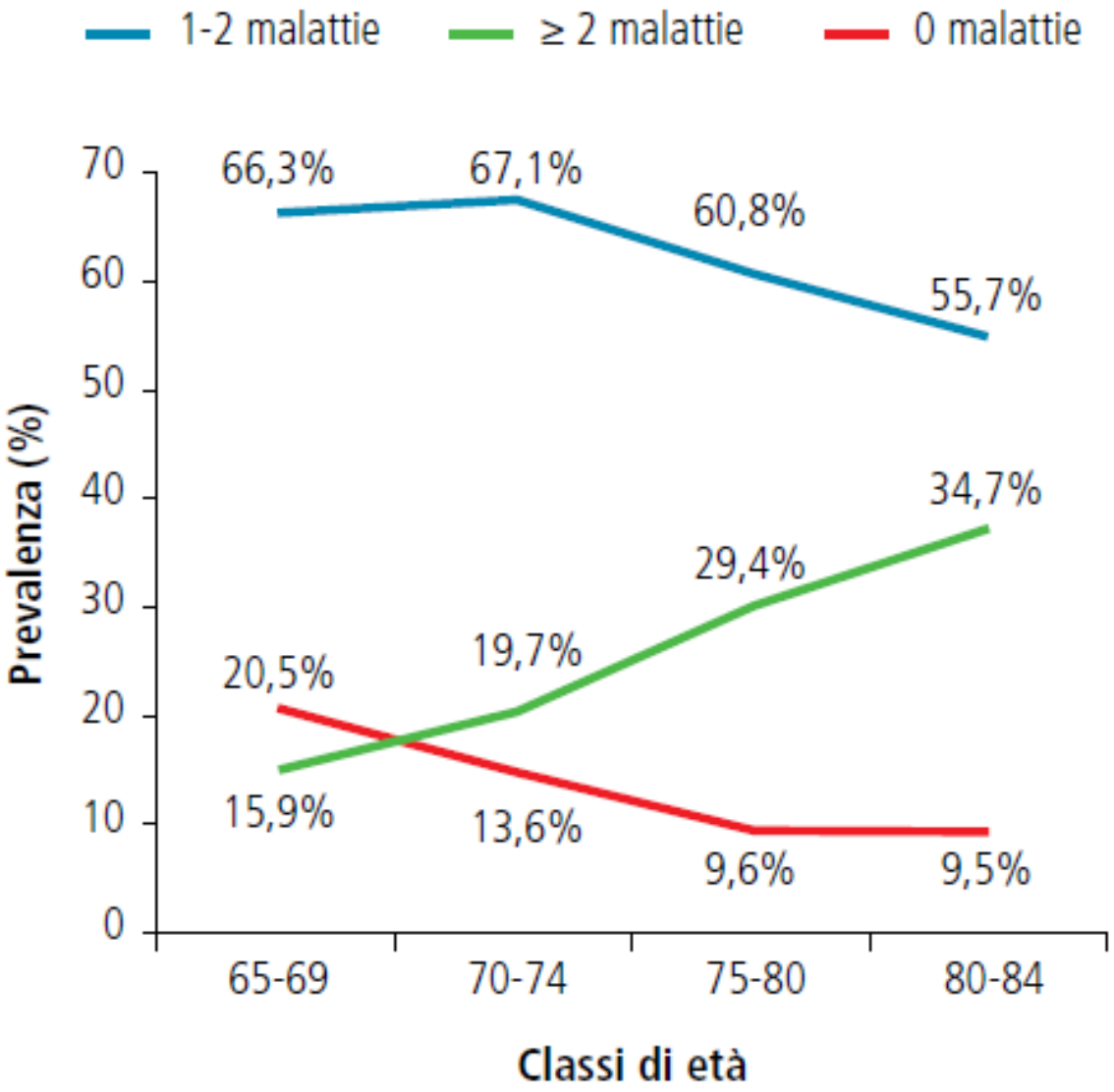
✸ Stato funzionale vicino alla soglia di insufficienza, con poca tolleranza ai fattori di stress esterno

La sindrome clinica della fragilità:
proposta di un fenotipo misurabile

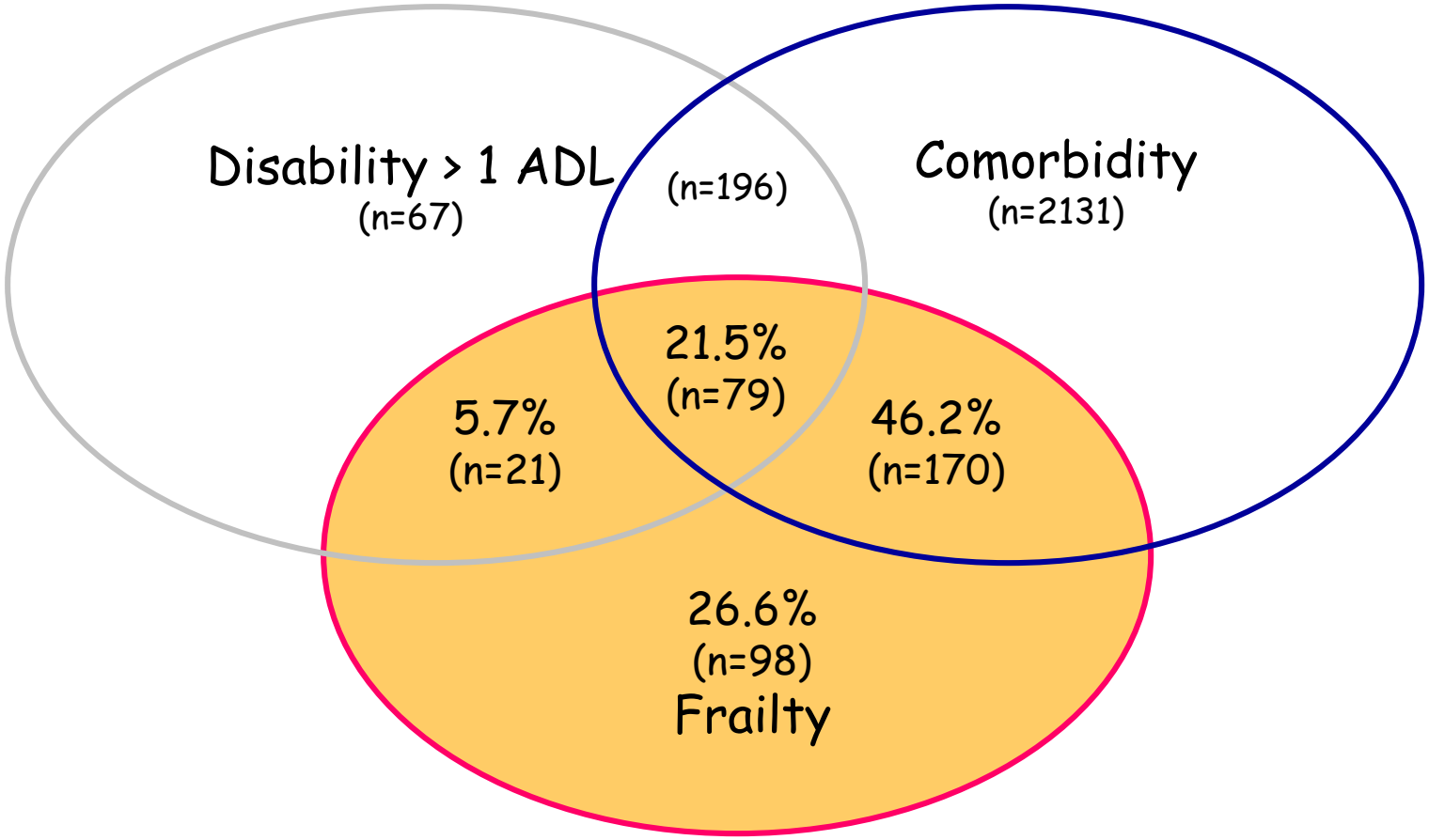
- Perdita di peso: perdita involontaria di 5 kg nell'ultimo anno
- Debolezza: perdita 20% forza mano
- Esaurimento: auto riportato
- Lentezza: cammino riduzione 20%
- Riduzione livello attività: riduzione 20% delle Kcal/settimana

Fried et al, J. Gerontology MS, 2001

Dati sulla multimorbosità nella popolazione italiana rilevati a domicilio secondo l'Istat.



Frailty, Disability and Comorbidity



Spettanza di Vita (SV) a 50 anni e Anni di Vita Sana (AVS) in Europa

	Uomini		Donne	
	SV	AVS	SV	AVS
AUSTRIA	29.08	**14.53**	33.70	**15.66**
FRANCIA	29.57	**18.01**	35.37	**19.74**
ITALIA	**30.37**	**20.63**	**35.31**	**20.86**
GERMANIA	28.96	**13.56**	33.41	**13.55**
OLANDA	29.14	**20.21**	33.28	**20.41**
PORTOGALLO	28.12	**14.90**	32.92	**12.67**
SPAGNA	28.48	**19.16**	35.02	**18.62**
SVEZIA	30.28	**20.22**	34.05	**20.31**
REGNO UNITO	29.46	**19.74**	32.69	**20.78**

Jagger et al Lancet (2008) 372:2124-2131

Aspettativa di vita, differenze di genere… e di fragilità?

Questo studio è il primo che compara l'aspettativa di vita (LE) nelle categorie di fragilità, in Europa.
All'età di 50 anni:
-LE nell'*uomo* era (nel 2010) di circa **30 anni** dei quali oltre **21** erano robusti, 2.4 anni pre fragili e 0.8 fragili e **5 anni** con **severe limitazioni.**
-LE nella *donna* era di **34.7** anni, **19** anni robuste, pre fragili 5,9 anni , fragili 2.1 anni e con **severe limitazioni 7.4 anni.**

Ad ogni età le donne possono aspettarsi meno anni liberi da disabilità dei maschi e più anni di vita disabile
L'aspettativa di vita libera da disabilità a 50 anni arriva a circa 68 anni nel maschio e a 68.6 nella donna (sovrapponibile).

In sintesi: si verifica il cosi detto maschio-femmina paradosso:

L'uomo muore, la donna soffre

Romero-Ortuno, Age Aging 2014

SOCIETÀ ITALIANA SALUTE MEDICINA GENERE

European Society for Gender Health and Medicine

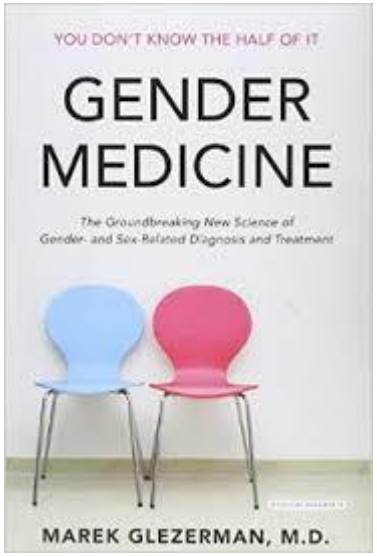
Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere

Gruppo Italiano Salute e Genere (GISeG)

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

Ottobre 2016

Medicina di Genere Newsletter



prevenzione

Medicina di genere

segni clinici

prognosi

approcci terapeutici

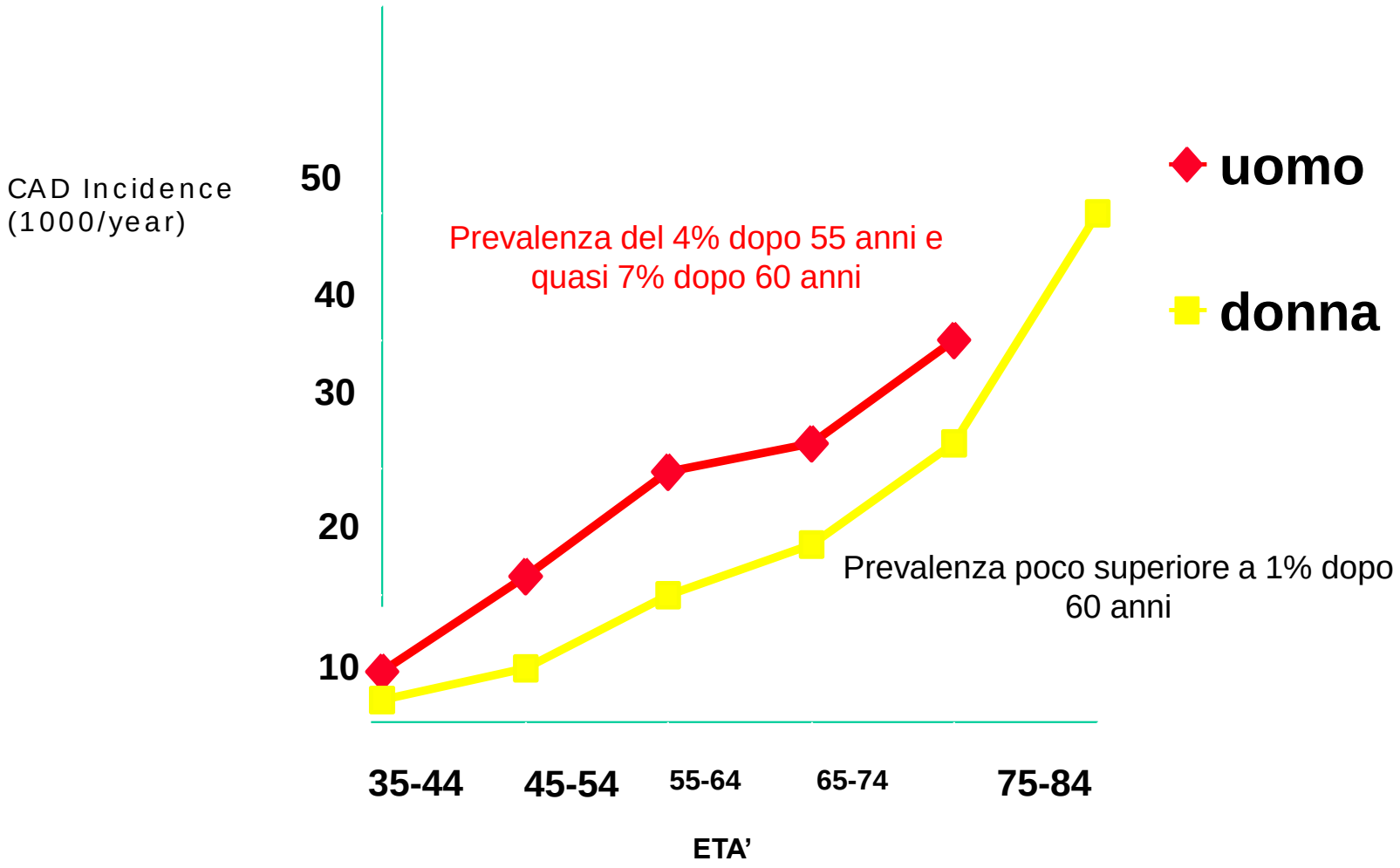
impatto sociale

impatto psicologico

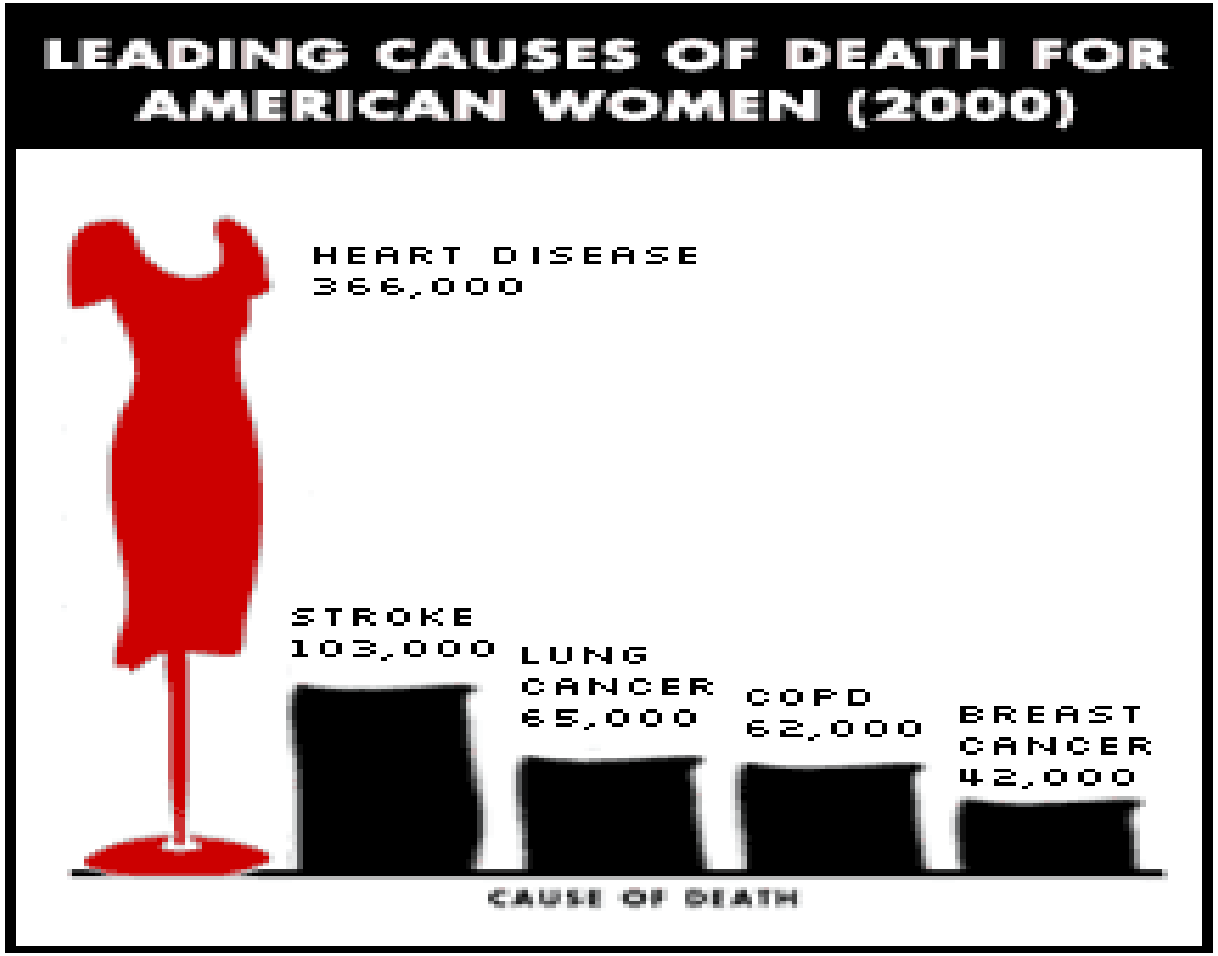
Cause morte in Italia 2012

Cardiopatia ischemica	76.000 morti/anno
Malattie cerebrovascolari	61.200 “ “
Altre cardiopatie	48.300 “ “
Tumore polmone	33.500 “ “
Demenza Alzheimer	27.000 “ “

Incidenza di Malattia delle Coronarie nella Donna e nell'Uomo

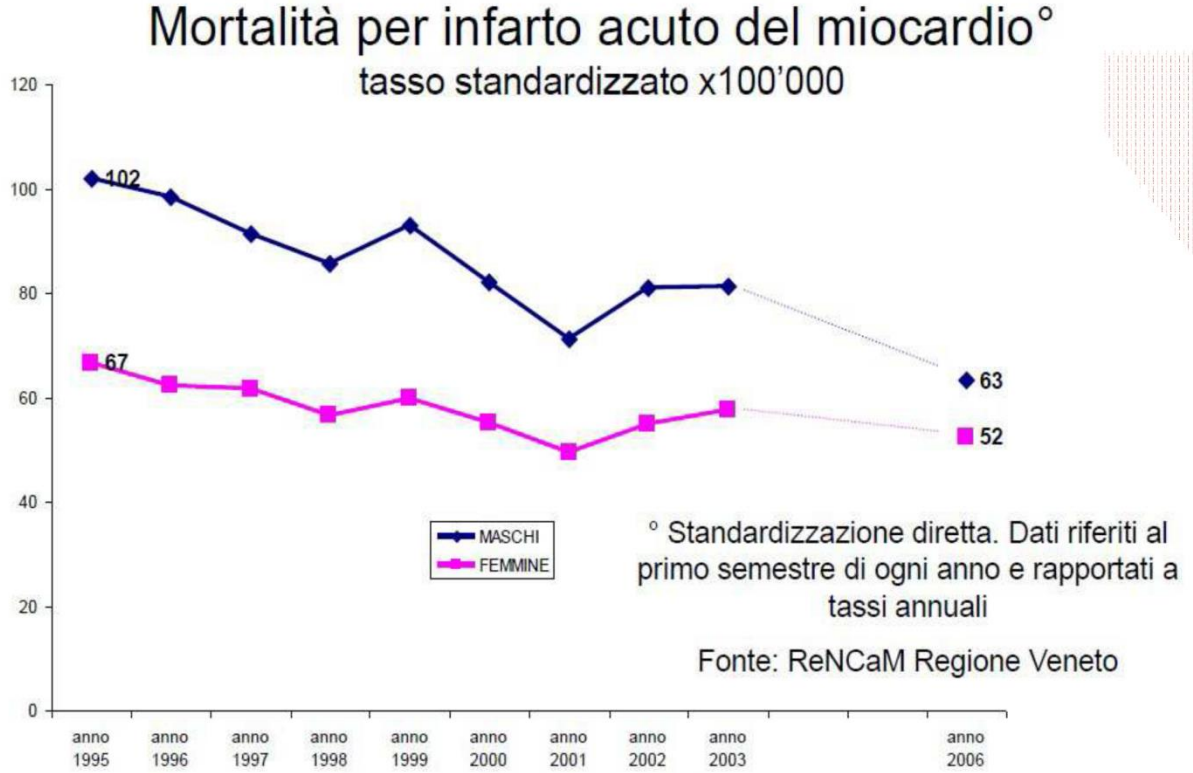


La patologia coronarica è ancora spesso considerata una malattia prevalente nell'uomo



Journal of Women Health , 2004, 13: 1087-1100

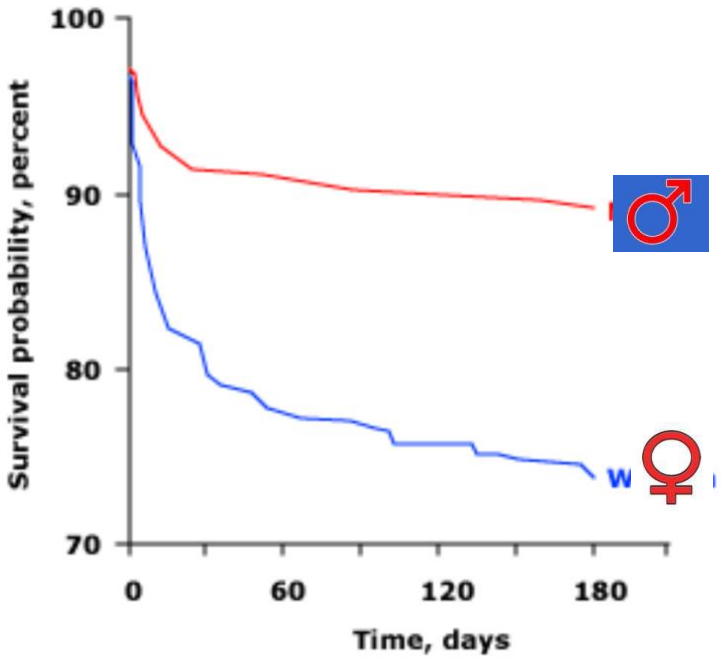
La mortalità



REGIONE VENETO

Uomini	**- 38 %**
Donne	**- 23 %**

I MASCHI SOPRAVVIVONO DI PIU DOPO 6 MESI DALL'INFARTO

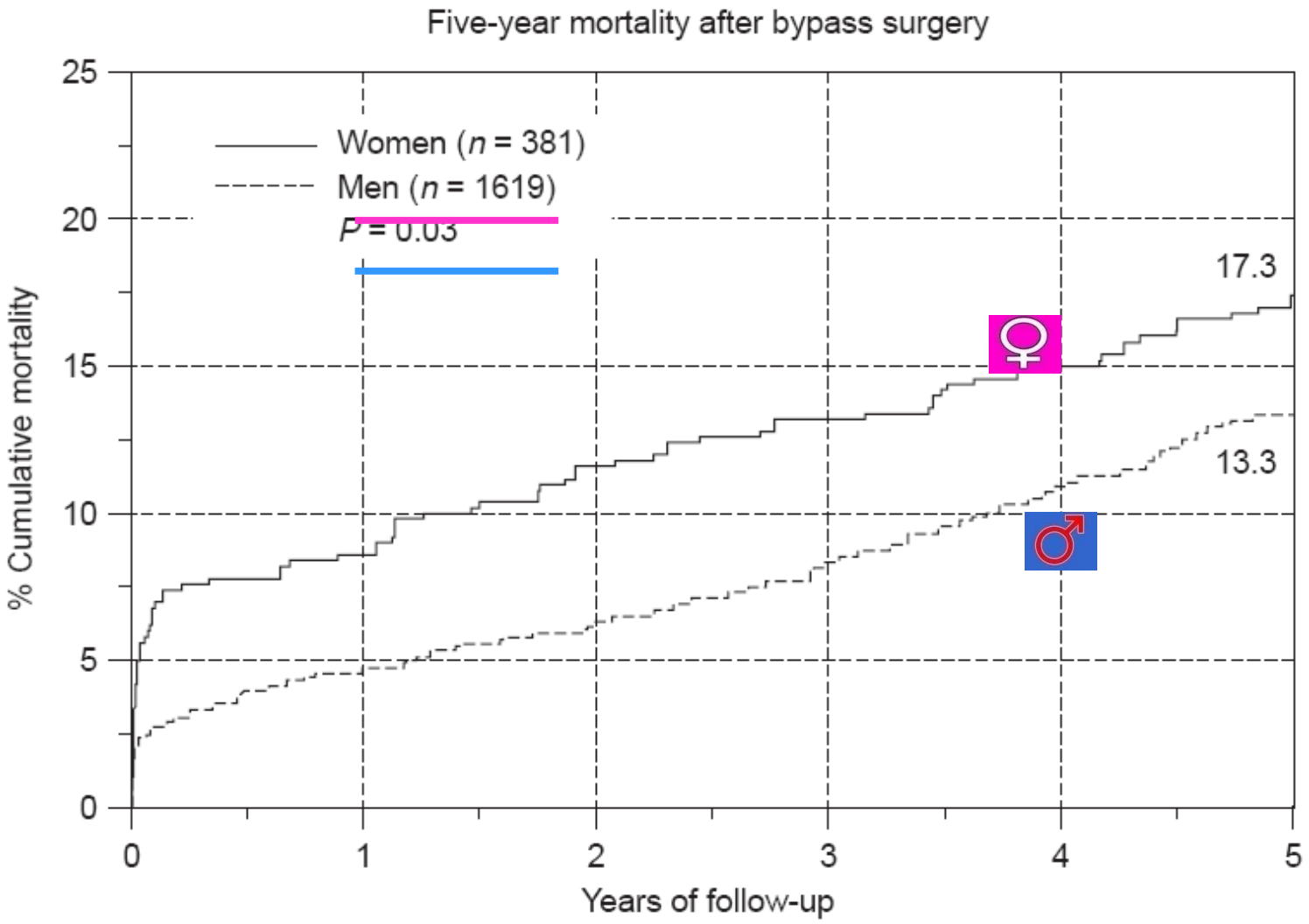


In the RESCATE study of 331 women and 1129 men, the six-month survival after a first myocardial infarction (MI) was lower in women than men (74 versus 89 percent, p<0.001).
Data from Marrugate, J, Sala, J, Massia, R, et al, for the RESCATE Investigators, JAMA 1998; 280:1405.

UpToDate

Ford ES, J Am Coll Cardiol, 2007

MORTALITA' DOPO 5 ANNI DALL'INTERVENTO DI BYPASS



Herlitz et al, J Int Med 2000

Quante donne sono presenti negli studi cardiologici europei?

Trial	soggetti	donne %	riferimento
GISSI-1	11 711	25	Lancet 1986;1:397-402
ISIS-2	17 187	23	Lancet 1988;2:349-360
GISSI-2	12 490	20	Lancet 1990;336:65-71
GISSI-3	18 023	22	Lancet 1994;343:1115-22
4S	4 444	19	Lancet 1994;334:1383-89
ISIS-4	58 050	26	Lancet 1995;345:669-685
SMILE	1 556	27	NEJM 1995;332:80-85
EMIAT	1 486	16	Lancet 1997;349:667-674
GISSI-P	11 324	15	Lancet 1999;354:447-52
CIBIS-2	2 647	19	Lancet 1999;353:9-13

- Exclusion of older adults and women from recent trial of acute coronary syndrome (J Am Geriatr Soc 2011)

- European Cardiovascular Disease Statistics 2012 edition

Link between diet, social class and ill health *(Report of the Measuring Inequalities in Health Working Group (Scotland), November 2003)*

Least affluent group who do not eat fruit daily Females: 55%

Males: 69%

Most affluent group who do not eat fruit daily

Females: 31%

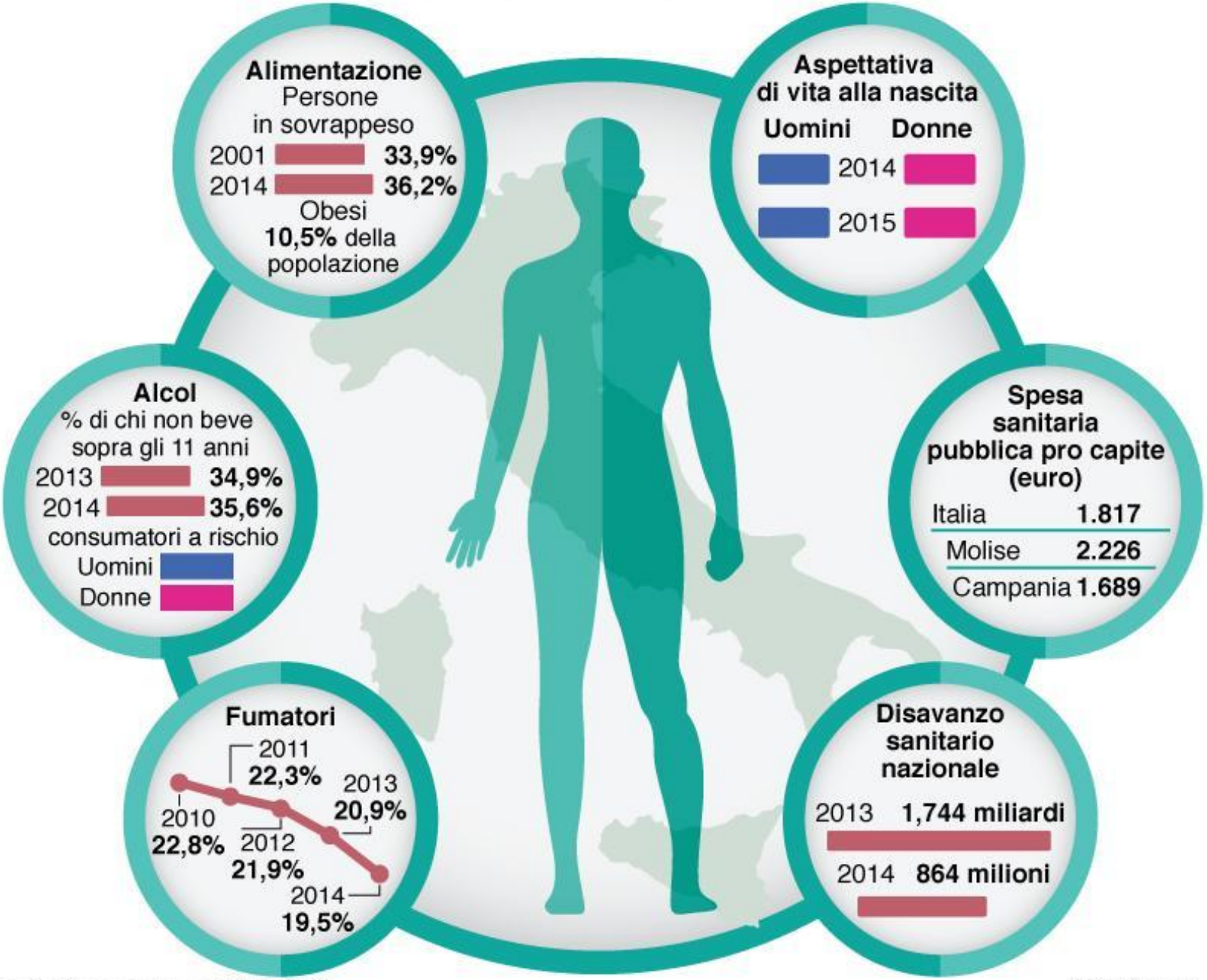
Males: 45%

Incidence of Chronic Illness by Social Class (per 10,000 of population) 1999

Condition	A	B	C1	C2	D	E
Heart	67	90	77	95	117	134
Respiratory	56	58	64	71	80	102
Digestive	30	34	32	42	53	70
Musculoskeletal	98	132	141	163	187	235

Income decreases

IL CHECK-UP DEGLI ITALIANI



Fonte: Rapporto Osserva Salute 2015

P&G Infograph

Effetto del genere sulla modificazione della pressione arteriosa con l'età

L'ipertensione sistolica è più frequente negli uomini fino ai 45 anni, dopo i 45 anni la prevalenza di ipertensione sistolica è maggiore è nella donna e aumenta con l'età.

L'ipertensione sistolica è un marker di perdita di elasticità arteriosa.

Questo è importante FR per incidenza e mortalità per malattia cardiovascolare nella donna.

Martins D, NHANES III, J Gend Specif Med, 2001

Effetto del genere sulla modificazione dei lipidi ematici con l'età

LDL aumenta nelle donne dopo la menopausa.
Metanalisi di studi osservazionali di 86.000 donne, alti livelli di colesterolo totale e LDL, erano forti predittori di cardiopatia ischemica (Bassuk SS, 2010).

HDL colesterolo < 50 mg/dl nella donna hanno rischio doppio del maschio di mortalita per cardiopatia ischemica.

Trigliceridi rappresentano pure fattore rischio importante per coronaropatia nella donna (37% vs 14%) soprattutto se associati a bassi livelli di HDL colesterolo (metanalisi J Cardiovasc Risk 1996).

Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events

Sanne A. E. Peters · Rachel R. Huxley · Mark Woodward

Diabetologia (2014) 57:1542–1551

Donne diabetiche hanno un rischio maggiore (circa 50%) di sviluppare eventi coronarici fatali e non fatali rispetto ai maschi diabetici, indipendentemente dai fattori di rischio cardiovascolari tradizionali

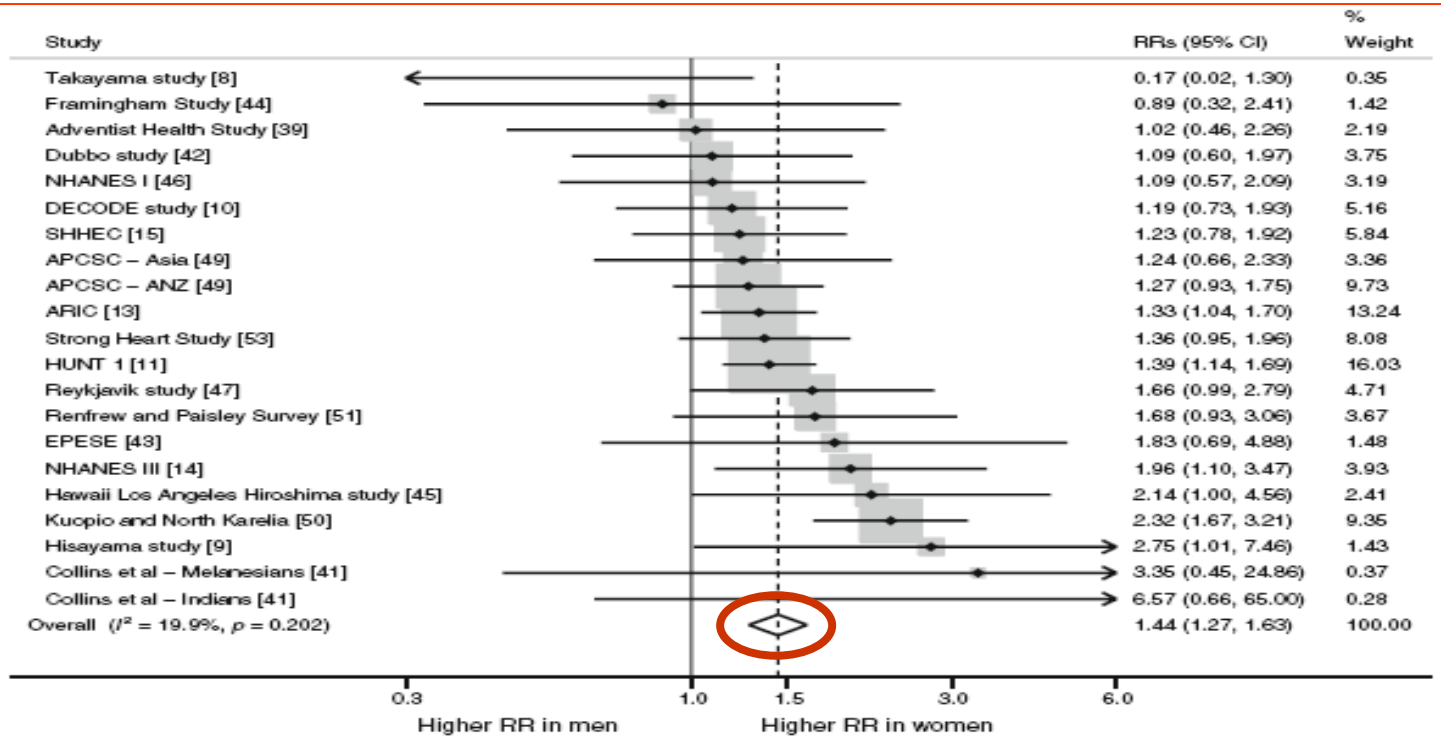


Fig. 3 Multiple-adjusted women-to-men RRR for incident CHD, comparing individuals with diabetes to those without diabetes. ANZ, Australia and New Zealand; EPESE, (National Institute on Aging) Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly; HUNT, Nord-Trøndelag health study

Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775 385 individuals and 12 539 strokes

Sanne A E Peters, Rachel R Huxley, Mark Woodward

Lancet 2014; 383: 1973–80

Donne diabetiche hanno RR +27% di sviluppare ictus fatali e non fatali rispetto ai maschi diabetici, indipendentemente dai fattori di rischio cardiovascolari tradizionali

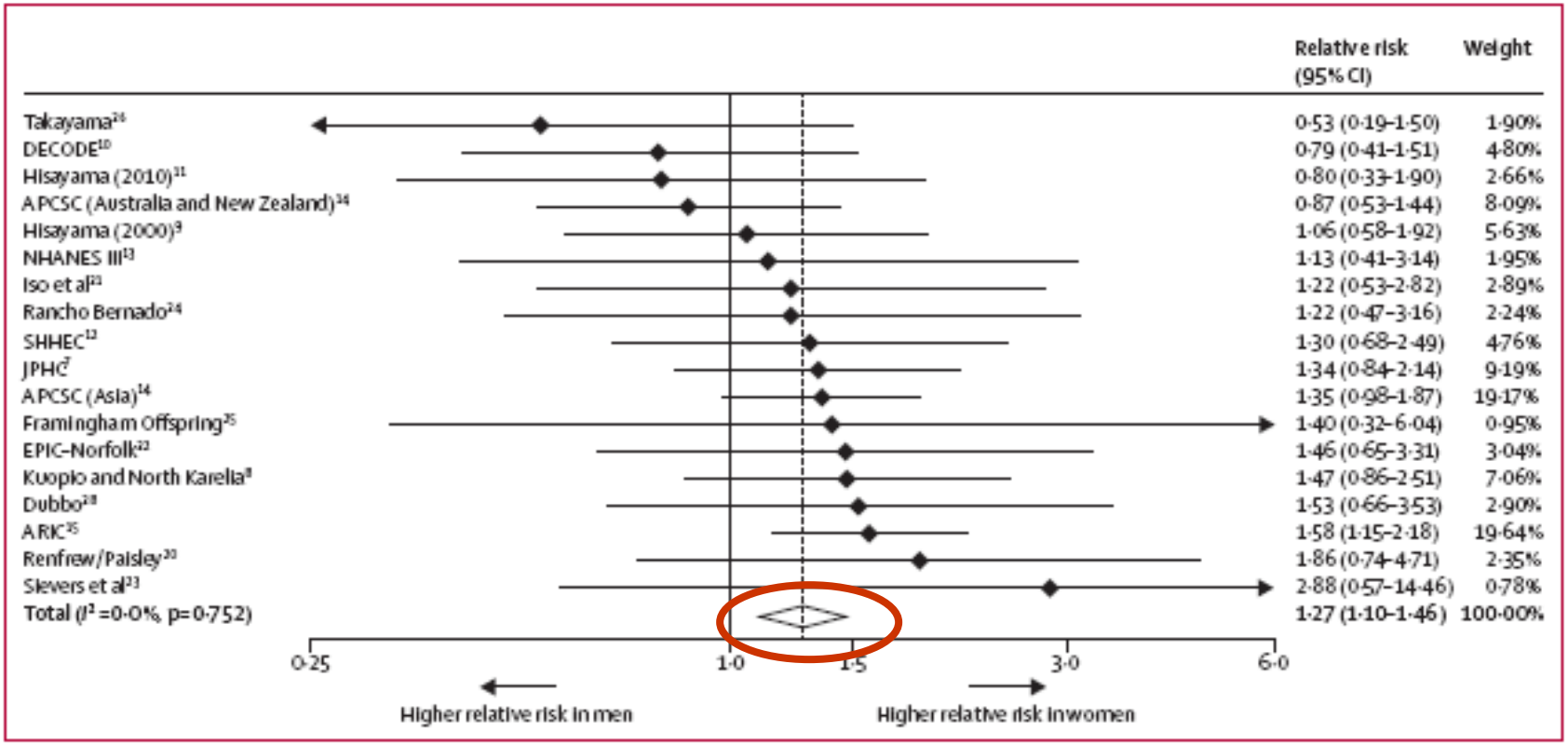


Figure 3: Maximum-adjusted women-to-men ratio of relative risks for any stroke, comparing individuals with diabetes to those without diabetes

Diabete tipo 2 aumenta rischio di sviluppare e morire per coronaropatia nella donna da 3 a 7 volte vs incremento di 2-3 volte nell'uomo (Diabetes Care 2000)

Donne sono piu obese, peggior compenso glicemico, peggior profilo lipidico, maggior riduzione del filtrato glomerulare

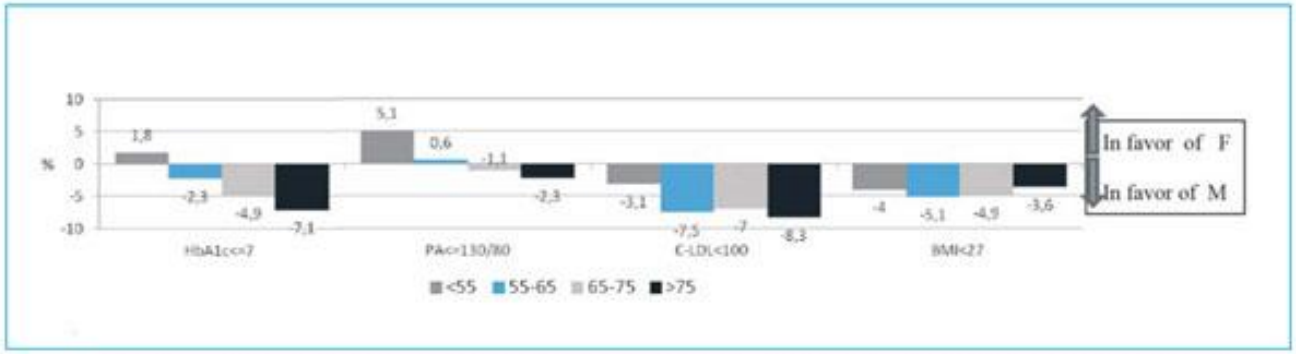


Figure 1. Favorable outcomes in diabetic men and women and age (*AMD Annals*). The intermediate outcomes (target of HbA1c, PA, C-LDL, BMI) are systematically in favor of men, independently of age.

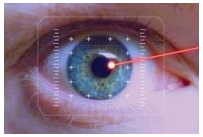
Table 1. Clinical characteristics and treatment, by sex and age. Modified from Rossi MC et al, 2013[17].

	Overall		Age <75 yrs		Age ≥75 yrs	
Diabetic characteristics	M	F	M	F	M	F
N°	227,169	188,125	179,807	130,518	47,210	57,230
Age (years) (X ± SD)	65.7 ± 11.1	68.4 ± 11.4	61.9 ± 9.2	63.1 ± 9.2	79.8 ± 3.7	80.6 ± 4.1
Diabetes treatment (%)						
Diet	7.8	6.4	8.0	6.8	7.2	5.5
Oral agents	63.4	60.4	65.0	63.0	57.4	54.6
Oral agents + Insulin	13.3	16.7	13.5	17.0	12.6	16.1
Insulin	15.5	16.4	13.6	13.1	22.8	23.8
Lipid lowering agents	41.2	41.2	42.2	43.0	37.3	37.5
Antihypertensive treatment	56.6	61.0	54.6	58.3	64.3	67.3
≥2 antihypertensive agents	33.0	36.1	36.4	41.1	46.7	53.1

Italia: 4 milioni di diabetici (5.4% italiani in generale, 13.8% dopo i 65 a, 20% dopo 70 a)

Età media di diagnosi 50-55 anni.

1° causa di cecità, 2° di insufficienza renale terminale, 1° causa di amputazione arti inferiori, concausa di metà di infarti e ictus



In Italia ogni 7 minuti, 1 persona con diabete ha un attacco cardiaco; ogni 30 minuti ha un ictus.

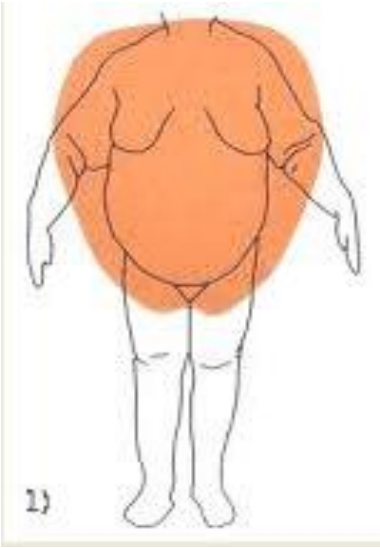
Legato a premorienza di 7-8 anni.

Lotta diabete stata definita ***1 delle 3 emergenze sanitarie*** identificate da ONU e OMS, insieme a malaria e tubercolosi.

Fattori rischio soprattutto sovrappeso, scarsa attività fisica e industrializzazione (stress compreso).

Costo sociale simile a una finanziaria (20-25 milioni di euro)

RISCHIO CARDIOVASCOLARE



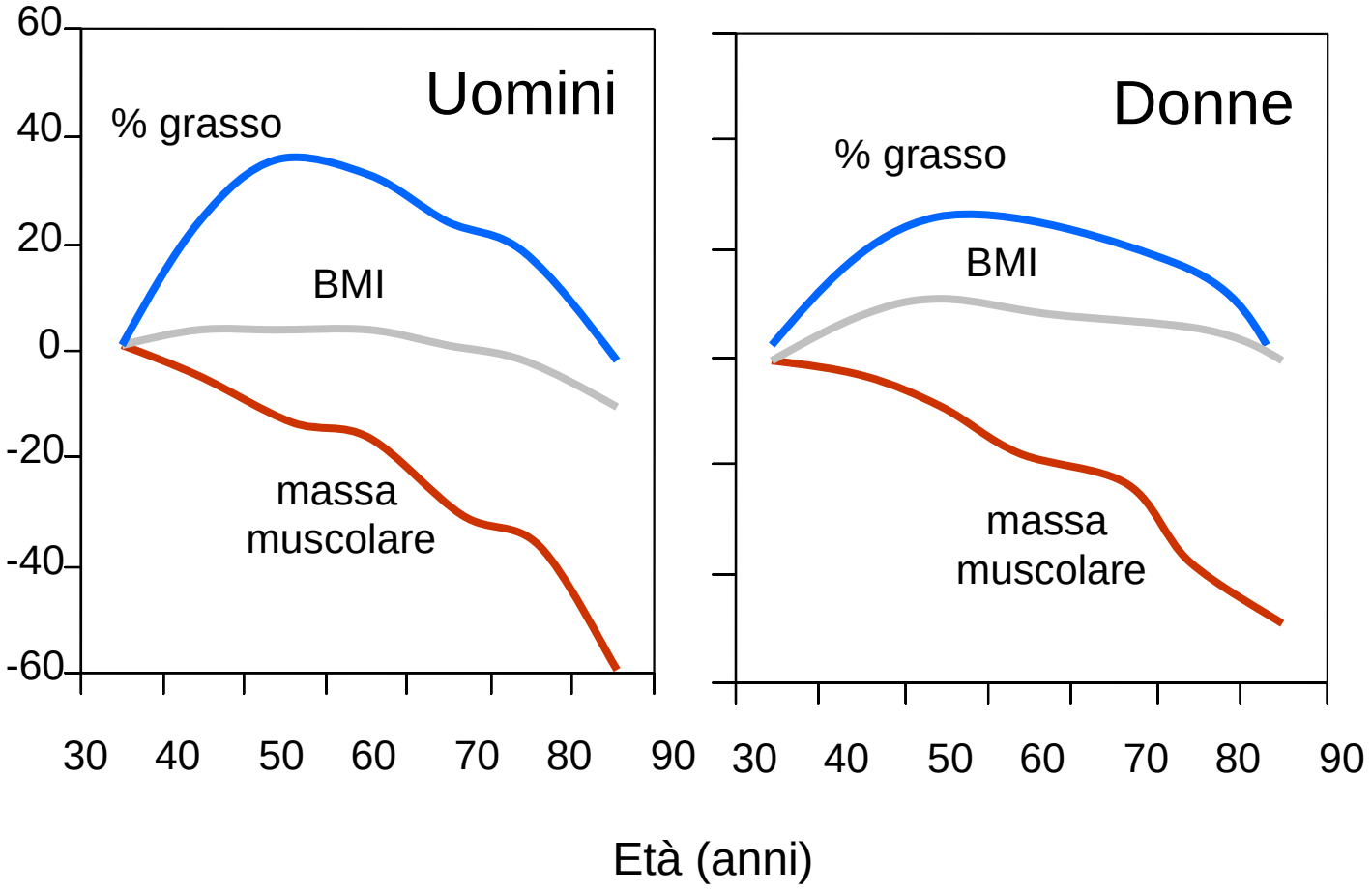
insulino-resistenza
Ipertensione arteriosa
dislipidemia

ADIPOSITA’
CENTRALE

ADIPOSITA’
PERIFERICA

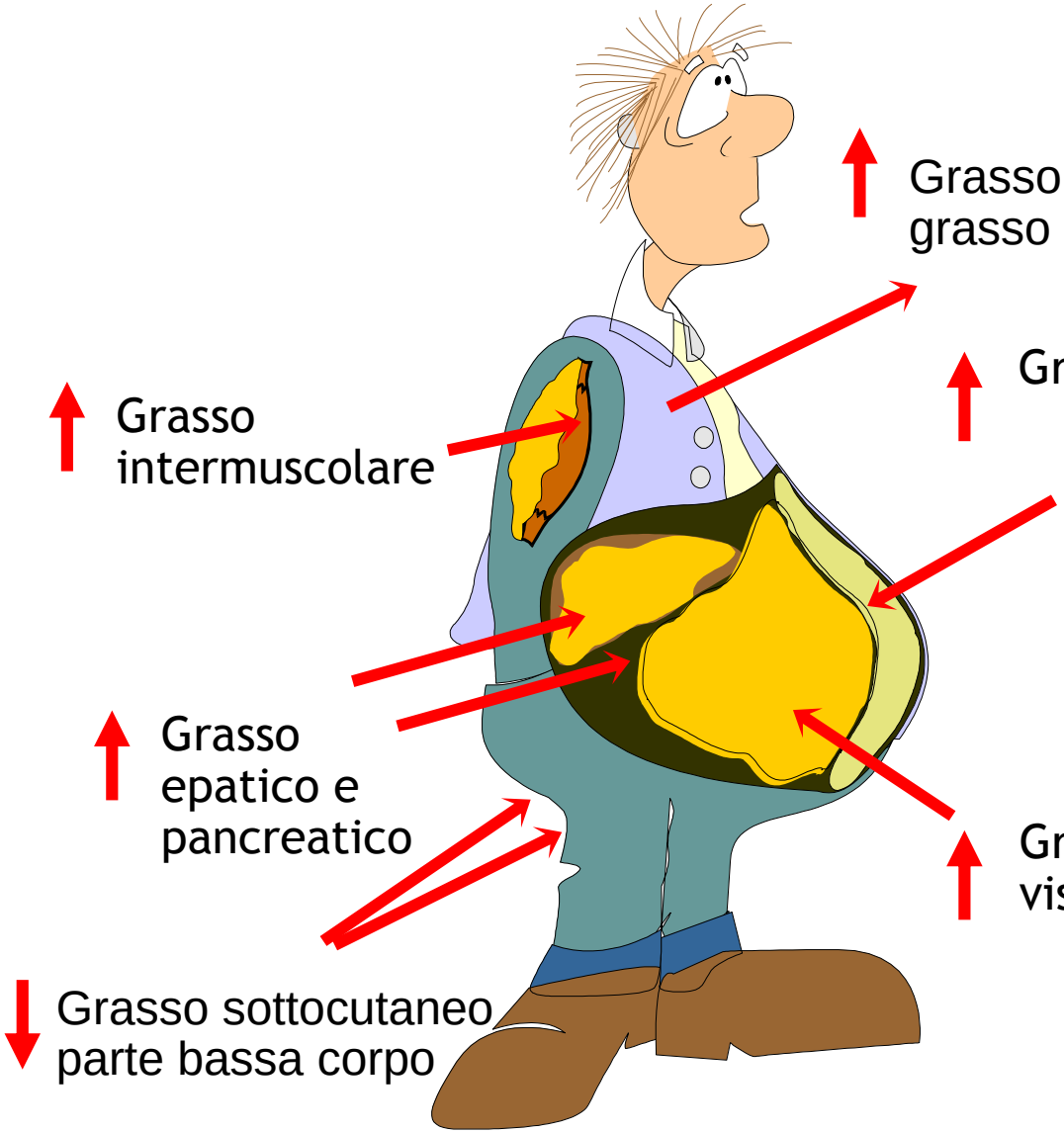
Effetto dell'invecchiamento su BMI, percentuale di grasso corporeo e massa muscolare in uomini e donne

(BLSA, analisi trasversale)



Muller et al, 1994

Nel vecchio cambia la distribuzione del grasso e la deposizione ectopica



se perdita di muscolo soprattutto nella parte bassa dl corpo

↓

Obesità sarcopenica

Zamboni M, et al, 2012, Sarcopenia Book Cruz A, Morley J

Nella donna la depressione, ansietà stress psicologici cronici

Frequenza cardiaca
Pressione arteriosa
Obesità viscerale
Disfunzione endoteliale
Attivazione infiammatoria

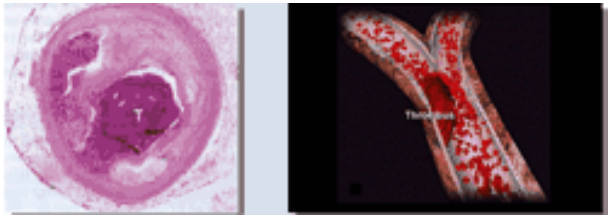
+

LDL colesterolo
HDL colesterolo
Diabete
Fumo

AUMENTA RISCHIO DI CARDIOPATIA ISCHEMICA

J Am Coll Card 2006
J Am Coll Cardiol 2011
Academic Press 2010

DIFFERENZE ANATOMO-PATOLOGICHE

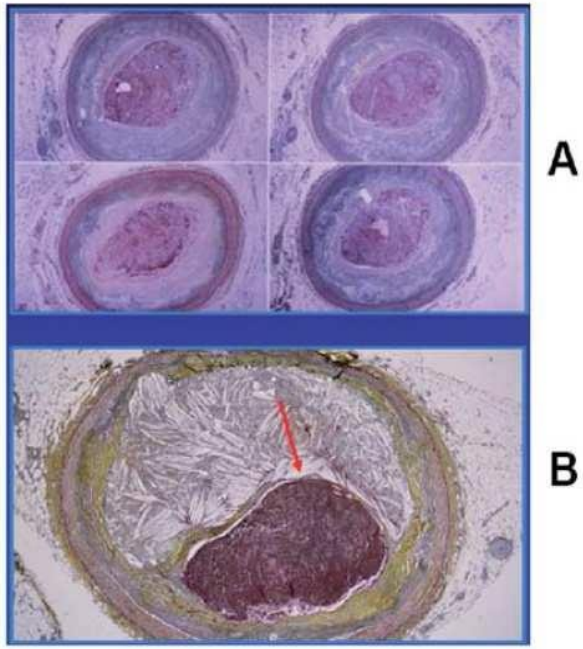


Nella donna giovane:

prevale l'**erosione** degli strati superficiali di placca con trombosi coronarica

Nel sesso maschile e nella donna anziana:

prevale la **rottura** profonda di placca per riduzione di spessore del cappuccio



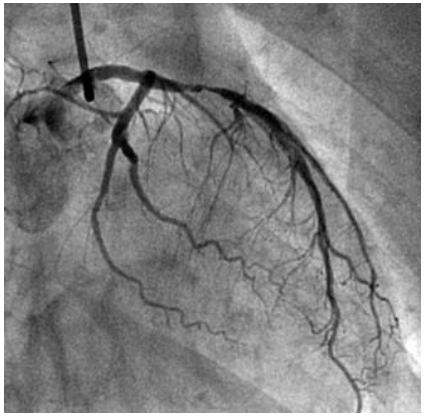
molte differenze MA ANCHE GRANDE RITARDO TRA SINTOMI E DIAGNOSI

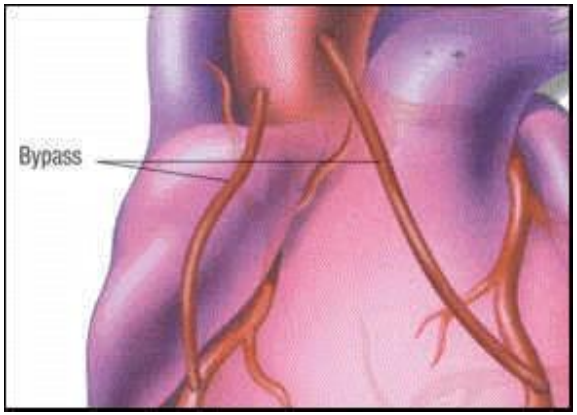
……e non solo!

Differenze di genere nella presentazione clinica di malattie CV

Sintomi e caratteristiche	Differenze F vs M
Sintomi di infarto miocardico e angina	**“Angina tipica” meno frequente nelle donne; + spesso nausea, vomito**
Sensibilità e specificità di ECG sotto sforzo	Minore nelle donne
➔ Mortalità post-AMI	Maggiore nelle donne
Complicazioni (sanguinamento PCA, trombolisi)	Maggiore nelle donne
Complicanze post-CABG	Maggiore nelle donne
Cardiomiopatie	F<M (HCM); cardiopatia da stress (Tako-tsubo) più frequente nella donna
Cardiopatia e/o coronaropatia diabetica	Maggior rischio nelle donne
Ipertrofia ventricolare sinistra	**Più tardiva ma con rischi maggiori nella donna**
Funzione ventricolare nella HF	**Minore disfunzione sistolica, maggiore diastolica nelle donne**
ECG e aritmie	QT più lungo, maggiore incidenza di LQTS, TdP e tachicardia nelle donne

Modificato da Regitz-Zagrosek V., Nature Rev Drug Discov 2006





La donna è meno sottoposta a

Coronarografie, PTCA, Stent,

By-pass

indipendentemente dall’età!

Noel Bairey Merz , Eur Heart J 2011

SCOMPENSO CARDIACO per classi di eta'/ sesso

età	20-39	40-59	60-79	>80
uomini	0,2	1.5	7.8	8,6
donne	0,4	0,7	4,5	**11,5**

Eziologia prevalente nella donna è l'ipertensione arteriosa che attiva asse neuroormonale: aumentano le resistenze periferiche per attivazione del sistema simpatico (dopo riduzione degli estrogeni),

Seguita dalla cardiopatia ischemica, diabete (rischio doppio nelle donne), stenosi aortica, pericardite conseguente a radioterapia per k seno, eccesso alcool (10 volte di piu rispetto all'uomo)

La *depressione* che spesso accompagna lo scompenso cardiaco nelle donne, ne peggiora la prognosi (Azevedo, Psychosomatics 2008)

Taylor AI, Curr Heart Fail Rep 2015

Funzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco

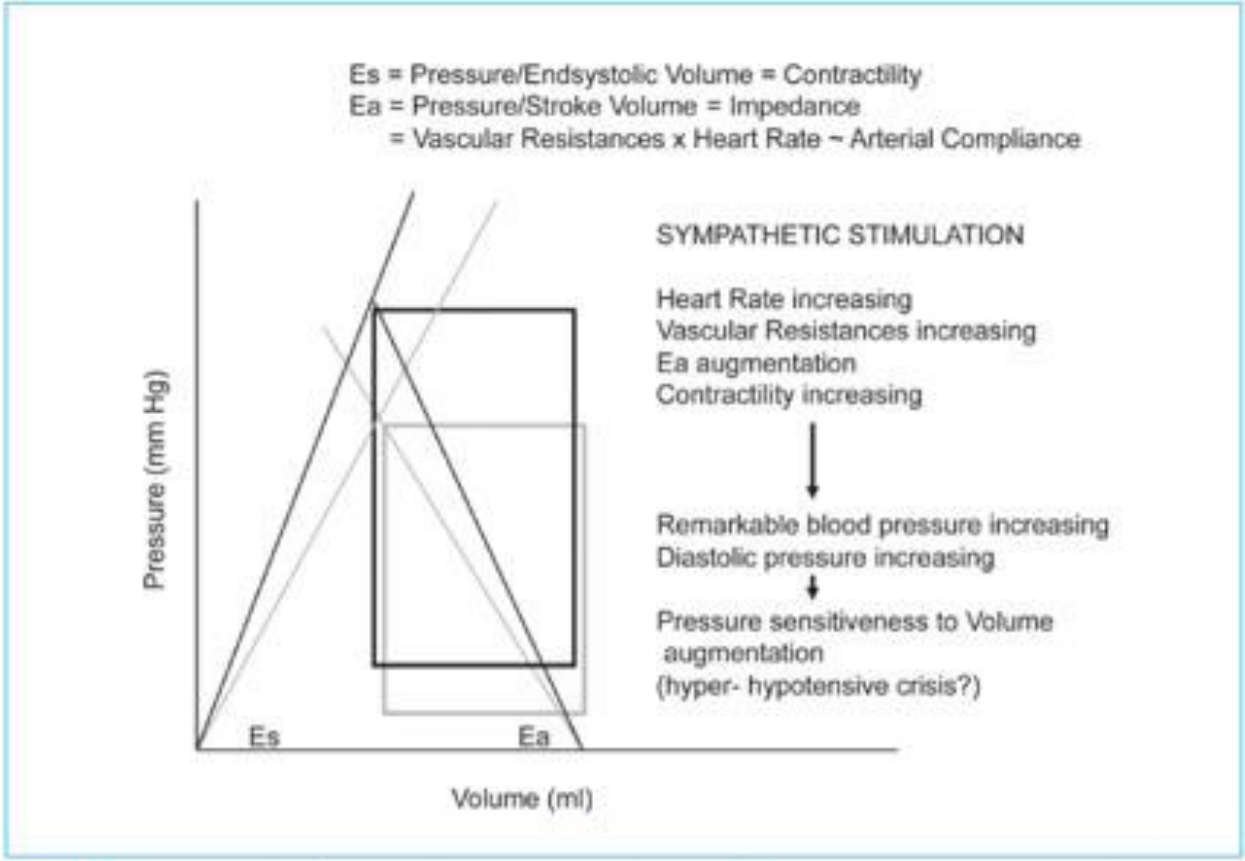


Figure 1. An example of ventriculo-arterial coupling in elderly women is represented. Pressure-volume loops in baseline (gray) and during hypertensive crisis are depicted. Volumes and pressures are governed by the interplay of contractility (Es) and effective afterload (impedance) (Ea). During hypertensive crisis both Ea and Es increase, and the whole pressure-volume loop is pulled up (black). Consequently, end diastolic pressure increases while end diastolic volume remains unchanged. Pulmonary flash oedema may ensue, with preserved ejection fraction.

STATE-OF-THE-ART PAPER

Heart Failure in Women

A Need for Prospective Data

Eileen M. Hsich, MD,*† Ileana L. Piña, MD†
Cleveland, Ohio

SCOMPENSO CARDIACO NELLA DONNA

Table 1 Female Participants in Chronic Heart Failure Trials

Study (Ref #)	% Women	Number of Women	LVEF
A-HeFT (47)	40	420	≤35%
BEST (12)	22	593	≤35%
CARE-HF (55)	26	215	≤35%
CHARM-low LVEF (37)	26	1,188	≤40%
CIBIS II (41)	19	515	≤35%
COMPANION (52)	32	493	≤35%
CONSENSUS (63)	30	75	Any
COPERNICUS (40)	20	469	<25%
DIG (48)	22	1,520	≤45%
ELITE-II (61)	31	966	≤40%
EPHESUS (45)	29	1,918	≤40%
MADIT II (55)	16	192	≤30%
MERIT-HF (42)	23	898	≤40%
RALES (43)	27	446	≤35%
SCD HeFT (54)	23	588	≤35%
SOLVD prevention (29)	13	548	≤35%
SOLVD treatment (29)	20	514	≤35%
U.S. Carvedilol (40)	23	256	≤35%
Val-HeFT (38)	20	1,003	<40%
V-HeFT I (45)	0	0	<45%
V-HeFT II (46)	0	0	<45%

LVEF = left ventricular ejection fraction.

Journal of the American College of Cardiology
© 2009 by the American College of Cardiology Foundation

TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO CARDIACO: uguale efficacia dei farmaci?

•GLI ACE-INIBITORI SEMBRANO PIU' EFFICACI NELLA POPOLAZIONE MASCHILE
Riduzione mortalità del 5% donna vs 30-40% nell'uomo, perche piu preservata funzione sistolica

•BLOCCANTI DEL RECETTORE AT-1 SEMBRANO PIU' EFFICACI NELLA POPOLAZIONE FEMMINILE perché sono piu attivi in quanto meno inattivati dal citocromo P450

•I β-BLOCCANTI SONO EFFICACI SIA NEI MASCHI SIA NELLE FEMMINE

•LA DIGITALE SEMBRA AVERE UN RISCHIO DI TOSSICITA' MAGGIORE NELLA POPOLAZIONE FEMMINILE

•ICD meno efficace nella donna per minor incidenza di morte improvvisa

•Resincronizzazione cardiaca al contrario è piu efficace nella donna per diversa durata del QRS

Farmaci e farmacocinetica

Rapporto MM/MG	piu basso nella donna
Volume di distribuzione	aumentato per farmaci lipofilici nella donna aumentato per farmaci idrofilici nell'uomo
Legame dei farmaci	influenze ormonali
Differenze assorbimento	svuotamento gastrico rallentato nella donna per ridotta motilità pH piu alto nella donna
Differenze metaboliche	citocromi P34 (calcio antagonisti, oppioidi, benzodiazepine) che influenzano la clearance <50% nelle donne anziane vs maschi anziani
Differenze escrezione	femmine piu basso GFR dovuto alla massa corporea, clearance digossina è inferiore del 13% donna

Oertelt-Prigione, J Cardiovasc Trans Res, 2009

Statine

Dimostrato ridurre rischio cardiovascolare in prevenzione primaria e secondaria sia nell'uomo che nella donna però:

Miopatia piu frequente nelle donne, 10% sintomatica di cui il 30% abbandona il trattamento. I pz che lasciano il trattamento 1 mese dopo infarto (statina, aspirina, beta bloccante), hanno minor sopravvivenza ad 1 anno (sopravvivenza 88.5% vs 97.7) (Ho PM,Arch Intern Med 2006)

Aspirina

Dallo studio Women Health Initiative (40.000 donne sane > 45 anni) 100 mg di aspirina o placebo, seguite per 10 anni (end points: IMA, stroke, morti per CVD), riduceva rischio stroke (**19%**) ma non di IMA o morti per CVD, solo nelle donne > 65 anni (N Engl J Med 2005).

Negli uomini dati da grossi trials (Trombosis prevention trial, HOT study,..), indicano che l'aspirina riduce rischio di IMA del **32%** e non riduce rischio di stroke

Mortalità per tumore in Italia 2012

176.217 (98.833 maschi e 77.384 donne)

2 causa di morte: maschio 34% (uguale a quella CV)
donna 25% (CV 40%)

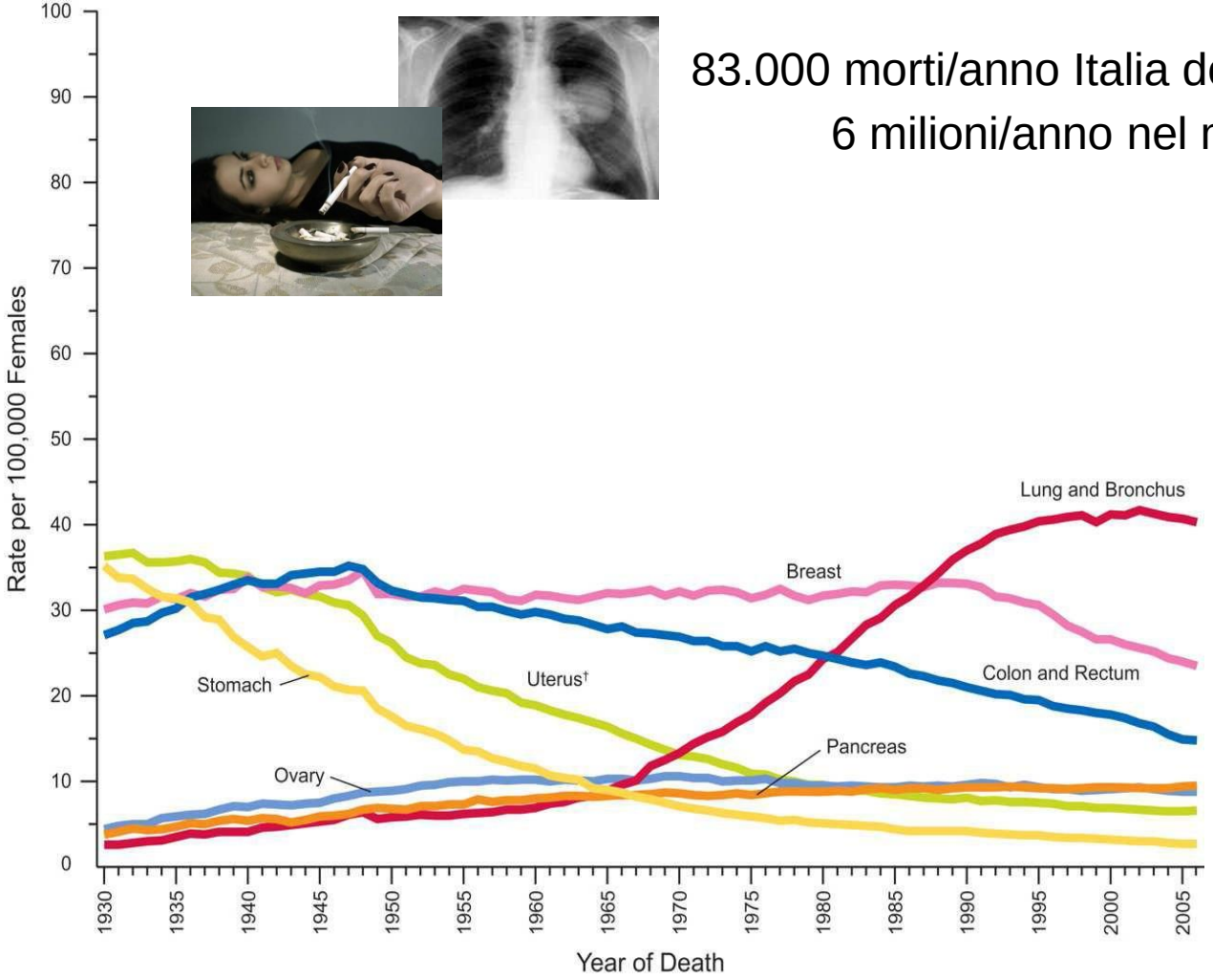
Maschio

1. Polmone (26%)
2. Colon-retto (10%)
3. Prostata (8%)
4. Fegato (7%)
5. Stomaco (6%)

Femmina

Mammella (17%)
Colon-retto (12%)
Polmone (11%)
Pancreas (7%)
Stomaco (6%)

1° congresso Nazionale
Genere e cancro



83.000 morti/anno Italia dovuti al fumo,
6 milioni/anno nel mondo

Thomas L et al. Chest 2005;128:370-381

In italia nel 2016: incidenza e mortalità per tumore polmone è in riduzione nei maschi (-2% incid. -1700 nuovi casi, -2.6% mortalità),
in aumento nella donna (+2.6% incidenza + 2100 nuovi casi, + 2% mortalità)

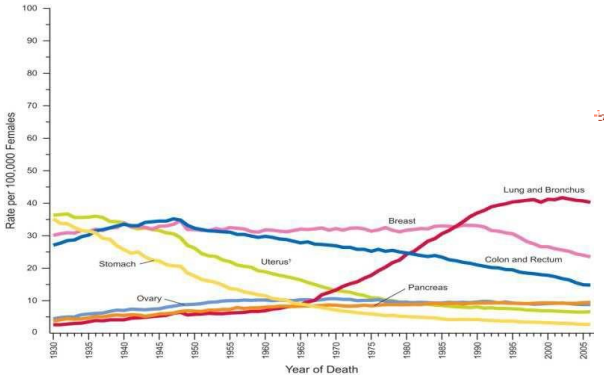
Tumore del polmone nella donna

Fumo di sigaretta più nocivo
Fumatori: uomini 29%, donne 22%

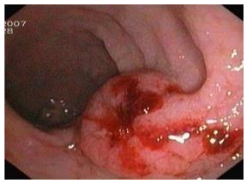
Differente metabolismo dei carcinogeni del tabacco

Minore capacità di riparare il DNA

Ruolo degli estrogeni e dei recettori per gli estrogeni



Maggiore risposta alla terapia e migliore prognosi



Tumore del colon retto

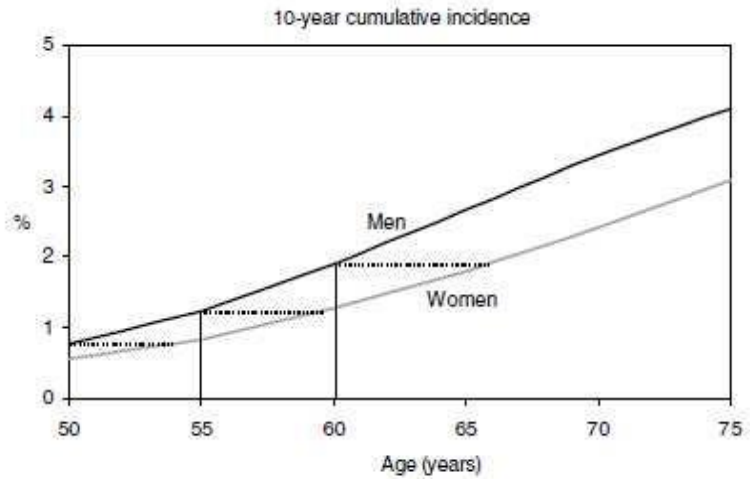


Figure 1 10-year cumulative incidence of colorectal cancer in subsequent 10 years among men and women at various ages. The dotted lines indicate the age differences at comparable levels of cumulative incidence between women and men. SEER Program, US, 17 registries, 2000–2003 (Ries *et al*, 2006).

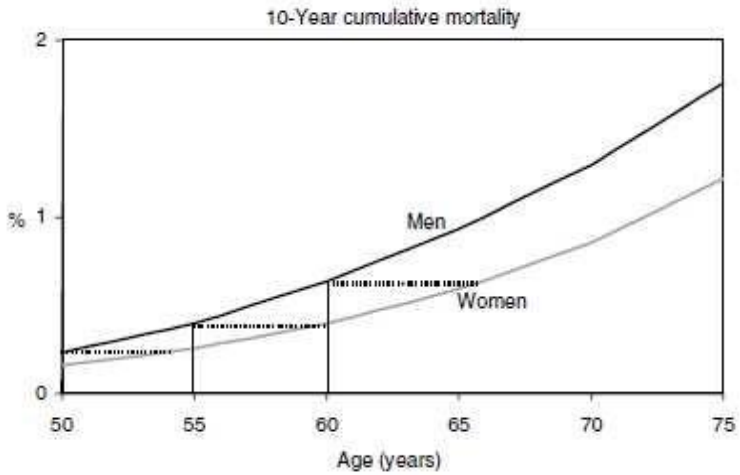


Figure 2 10-year cumulative mortality from CRC in subsequent 10 years among men and women at various ages. The dotted lines indicate the age differences at comparable levels of cumulative mortality between women and men. US national mortality statistics, 2000–2003 (Ries *et al*, 2006).

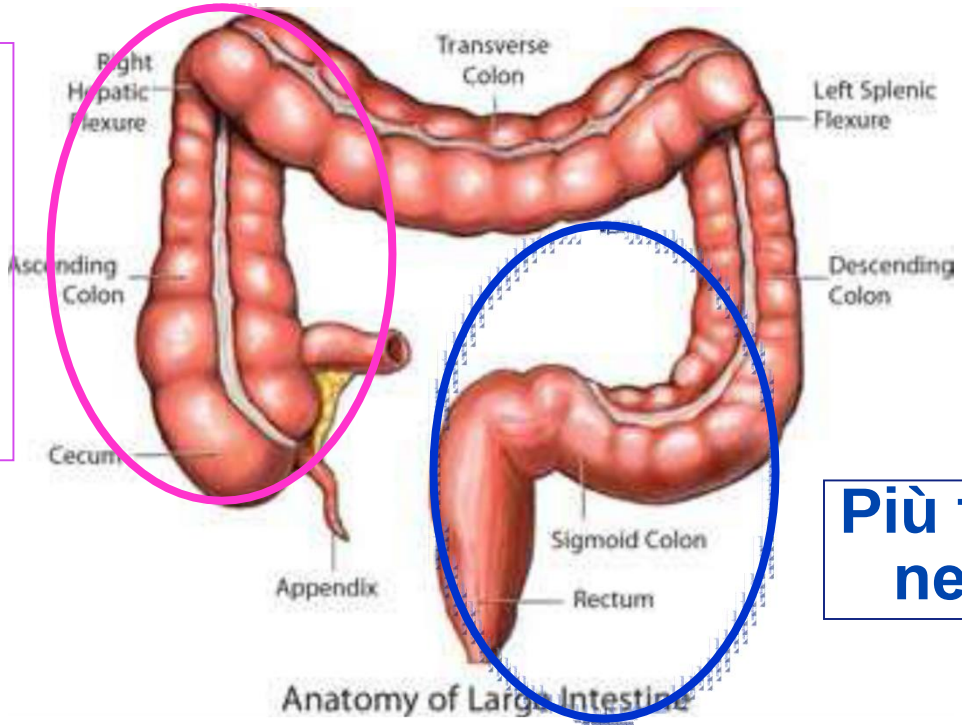
La donna ha incidenza e mortalità per cancro del colon retto ad età più avanzate (circa 5 anni) rispetto all'uomo

Screening si fa per tutti, nella donna dovrebbe essere esteso oltre i 70 anni

Brenner H, Int J Cancer, 2007

Localizzazione del tumore colon retto

Più frequente nella donna
Stadio piu alto alla diagnosi spesso come urgenza, istologia mucinoso
Migliore prognosi

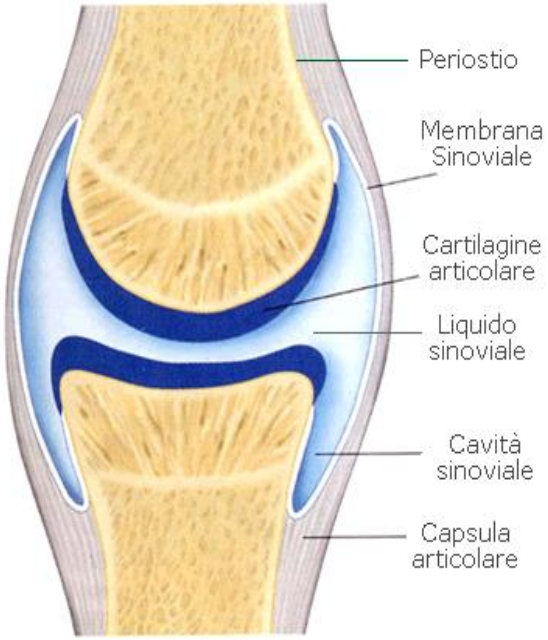


Più frequente nell'uomo

RIES ET AL 2006

Artrosi è donna

aumentata velocità di perdita di cartilagine



Hanna FS et al. Menopause, 2009

Malattia articolare più comune dell’anziano ed importante causa di disabilità

› 80% delle persone con più di 55 anni di età presenta segni radiografici di artrosi (soprattutto donne)

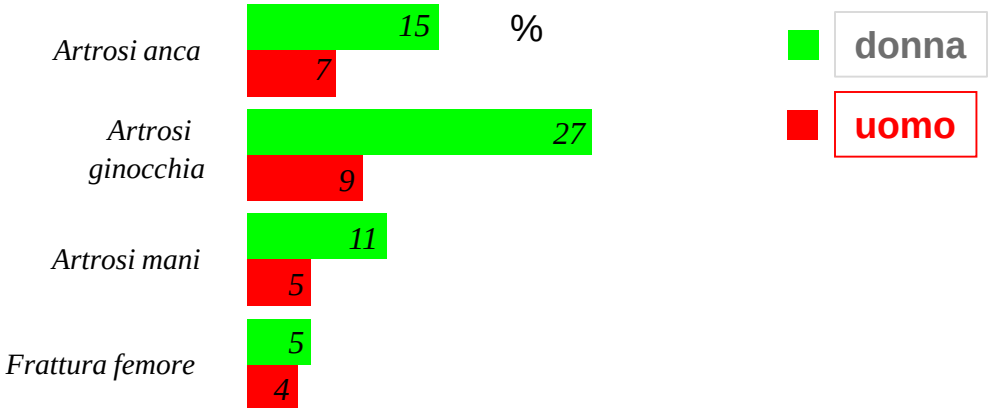
Il 20 % degli affetti presenta importante **disabilità**

La qualità della vita dei soggetti artrosici anziani è significativamente ridotta rispetto a quella dei soggetti non affetti da artrosi (dolore, ridotta mobilità)

Costo elevato per la società

PROgetto Veneto Anziani (PRO.V.A.)

3100 soggetti età > 65 anni, è stata accertata osteoartrosi sintomatica in



Proiettando i dati di prevalenza PRO.V.A. all'intera popolazione di ultrasessantacinquenni italiana si dovrebbe avere:

OA della mano (sintomatica) in 1.200.000 donne
700.000 uomini

OA del ginocchio (sintomatica) in 1.700.000 donne
510.000 uomini

OA dell'anca (sintomatica) in 890.000 donne
350.000 uomini

FATTORI DI RISCHIO
NON MODIFICABILI

FATTORI DI RISCHIO
MODIFICABILI
prevenzione primaria

Età

Sesso

femminile(postura, lassità ligamenti, forza neuromuscolare, gravidanza)

Razza

Corredo genetico

Peso

Traumi e stress articolari ripetuti

(*attività lavorative, attività sportive)*

Carenza Estrogeni?

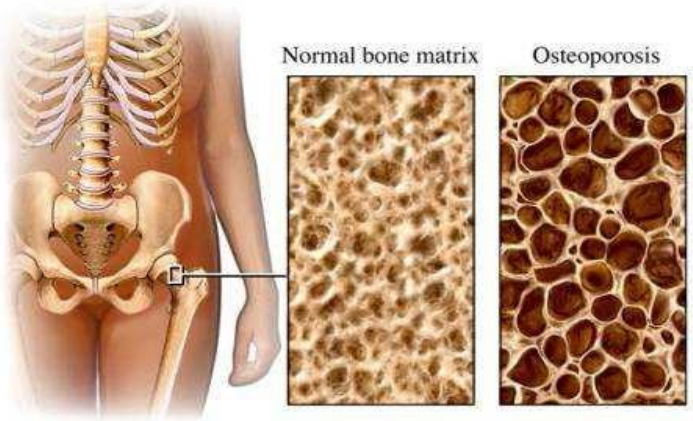
Carenza di Vitamina D

Osteoporosi è donna

Colpisce 6% uomini e 21% donne nell'età 50-84 anni

Dopo menopausa la donna perde massa ossea alla velocità di 6% anno.

Il volume dell'osso si riduce nei 2 sessi, ma nella donna si riduce il numero di trabecole e quindi l'osso diventa fragile.



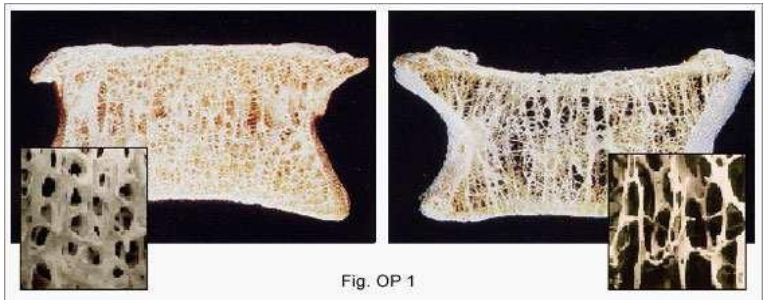


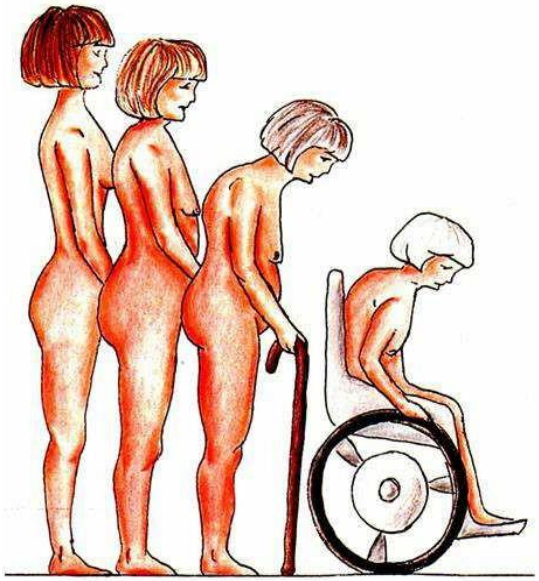
Fig. OP 1

Sezione di un corpo vertebrale normale con trabecole dense e ben calcificate (a sinistra) e una vertebra osteoporotica con rarefazione delle trabecole che indebolisce le proprietàmeccaniche del corpo vertebrale.

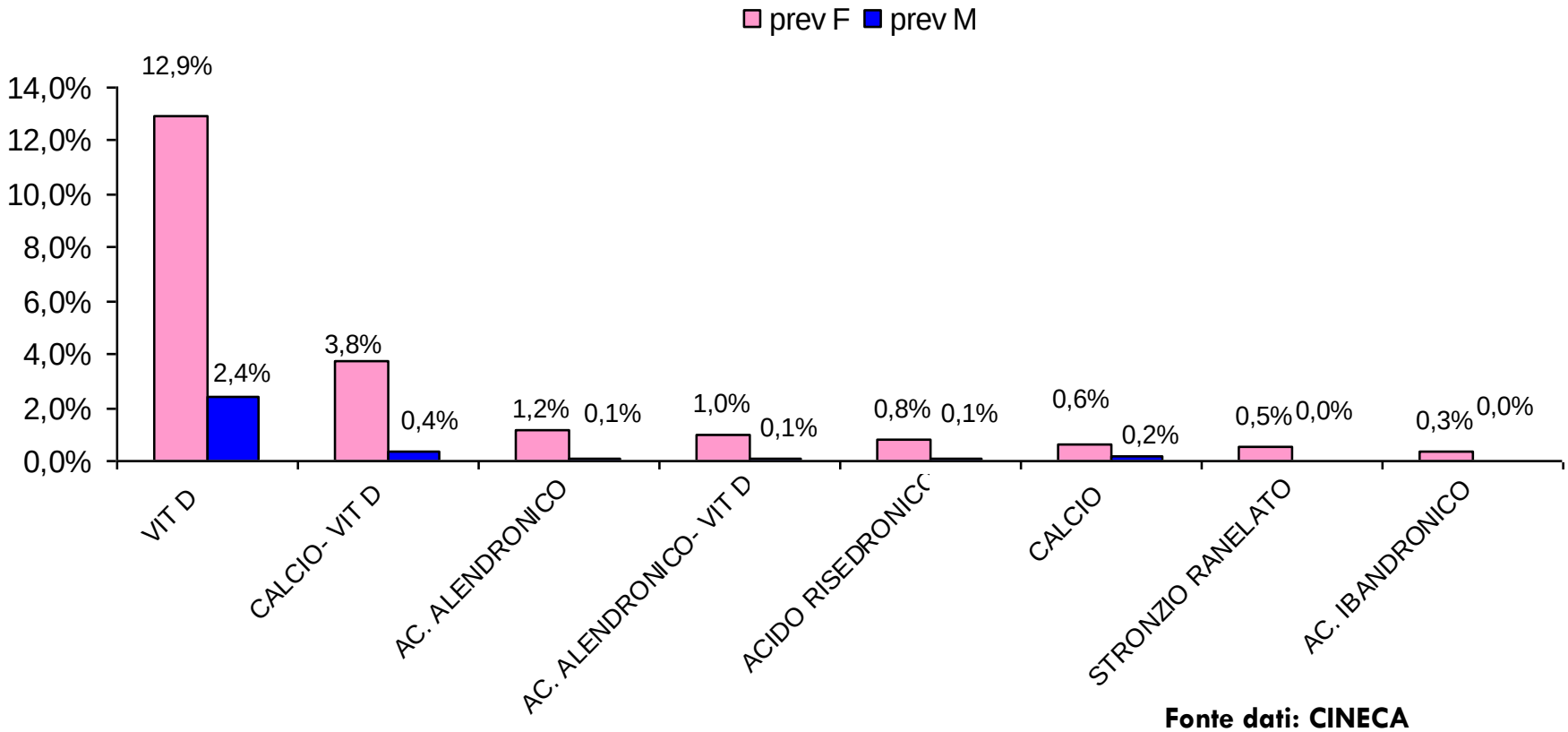
Conseguenze osteoporosi

fratture →

disabilità →



Prevalenza d'uso di farmaci per l'osteoporosi
Regione Veneto - anno 2013



La maggior parte degli studi sulla cura dell'osteoporosi sono stati condotti nella donna

Conseguenze della carenza di vitamina D

Debolezza muscolare

Aumento della pressione arteriosa

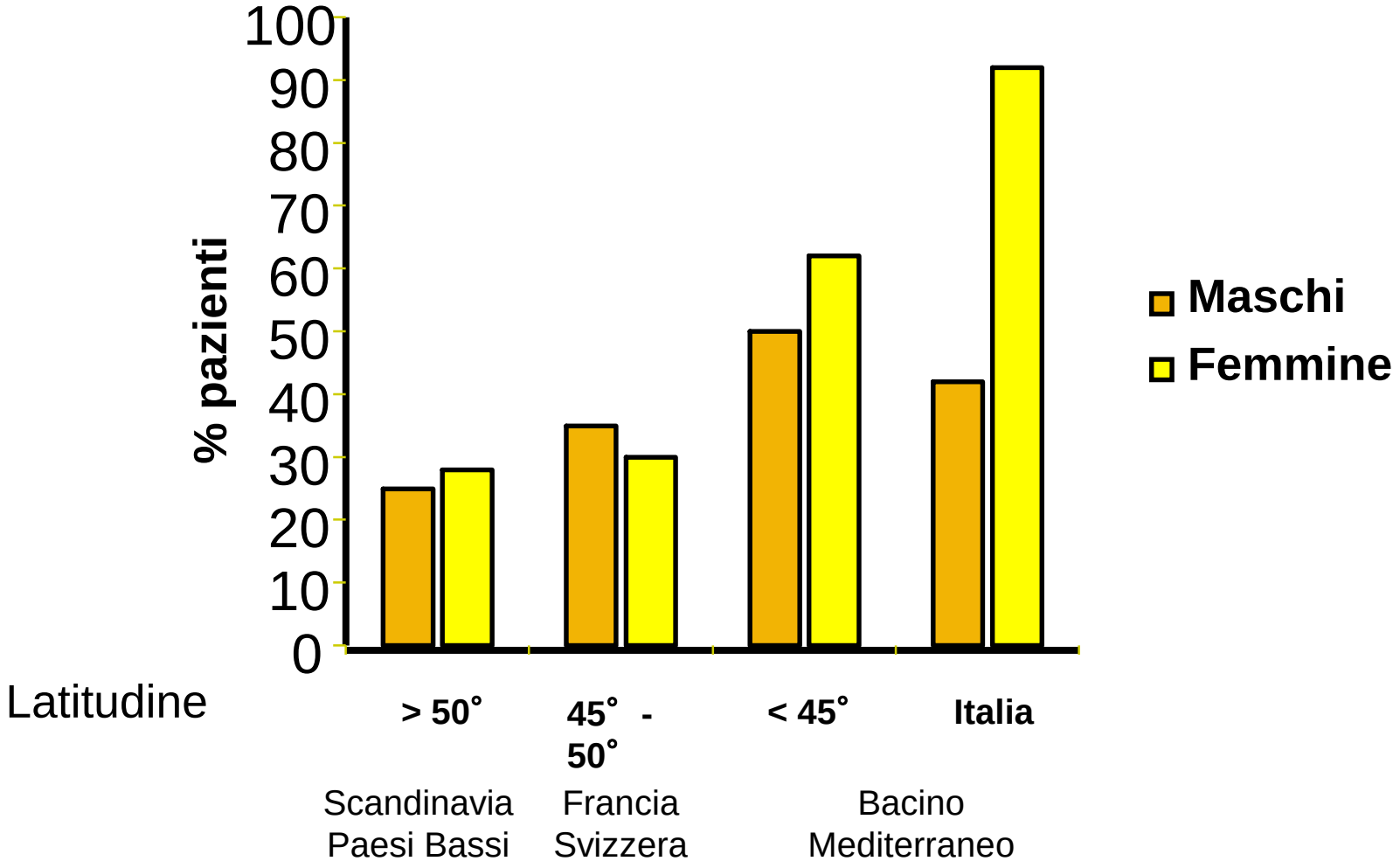
Diabete mellito tipo II

Alterazione del metabolismo osseo

Patologie tumorali

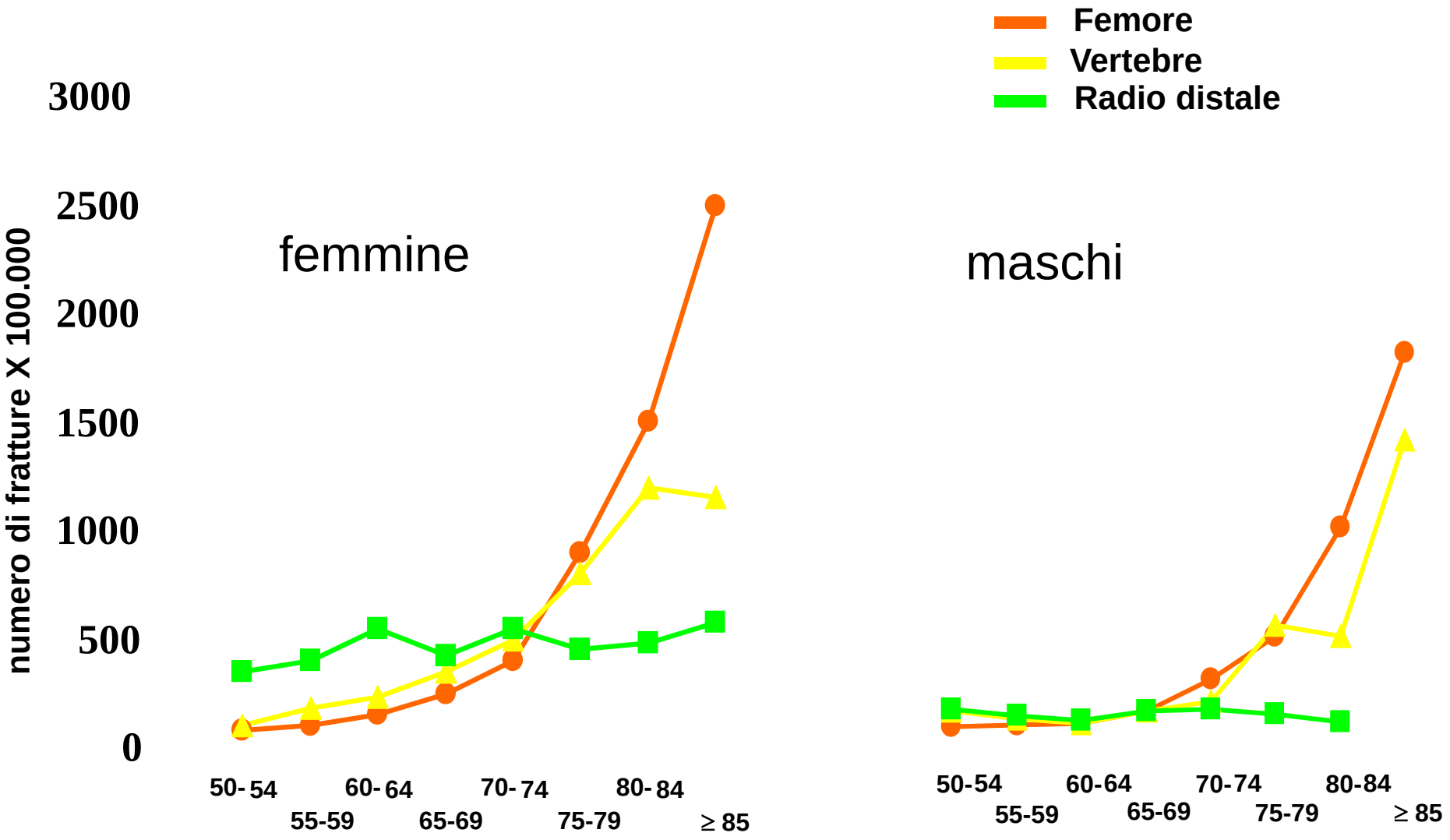
Deficit sistema immunitario

Prevalenza della carenza di vitamina D in Europa

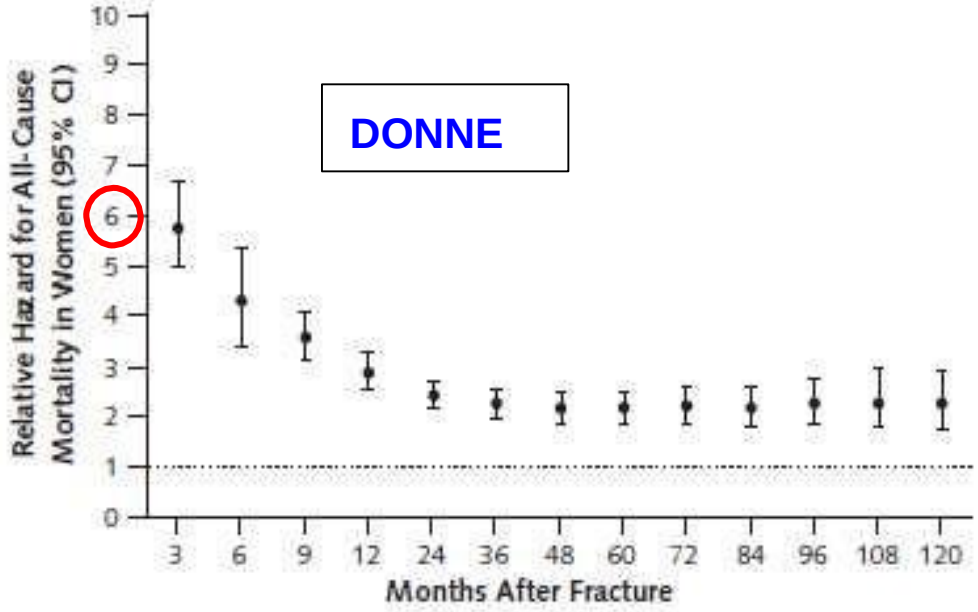


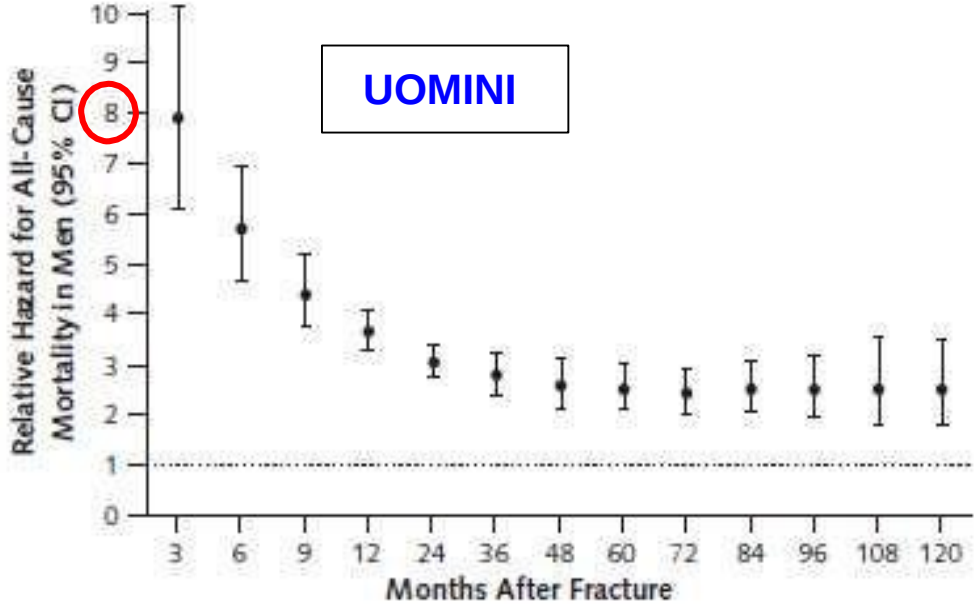
van der Wielen RP et al. Lancet, 1995

Incidenza delle principali fratture osteoporotiche



Cooper et al. Trends Endocrinol Metab 1992; 3:224





RISCHIO DI MORTALITA'
per tutte le cause per donne e uomini con frattura di femore è **maggiore nell'uomo**

Mortalità ad 1 anno:

-uomo dal 9 al 37%

-donna dal 8 al 12%

Haentjens P et al., Ann Intern Med 2010

A review of gender differences in hip fracture anatomy, morbidity, mortality and function

Solarino G, Vicenti G, Picca G, Rifino F, Carrozzo M, Moretti B.

Ital J Gender-Specific Med, 2016

Incidenza/anno fratture terzo prossimale femore nei soggetti >75 anni, è doppio nella donna vs uomo.

Le fratture associate a mortalità ad 1 mese del 5% e ad 1 anno del 20%
30% dei soggetti fratturati diventano disabili permanenti (di questi 40% non camminano più da soli e 80% dipendenti in ADL)

Conformazione anatomica donna (lunghezza collo, angolo,..) crea dei punti di minor resistenza e piu possibilità di frattura.

Altro importante fattore favorente è la perdita di densità ossea.

Ictus

RISCHIO: maschi stroke aterotrombotico, femmine stroke cardioembolico

Il 75% ictus avviene in persone > 65 anni

Prevaleva è 7.4% maschi e 5.9% femmine dai 65-84 anni

Principale causa di invalidità

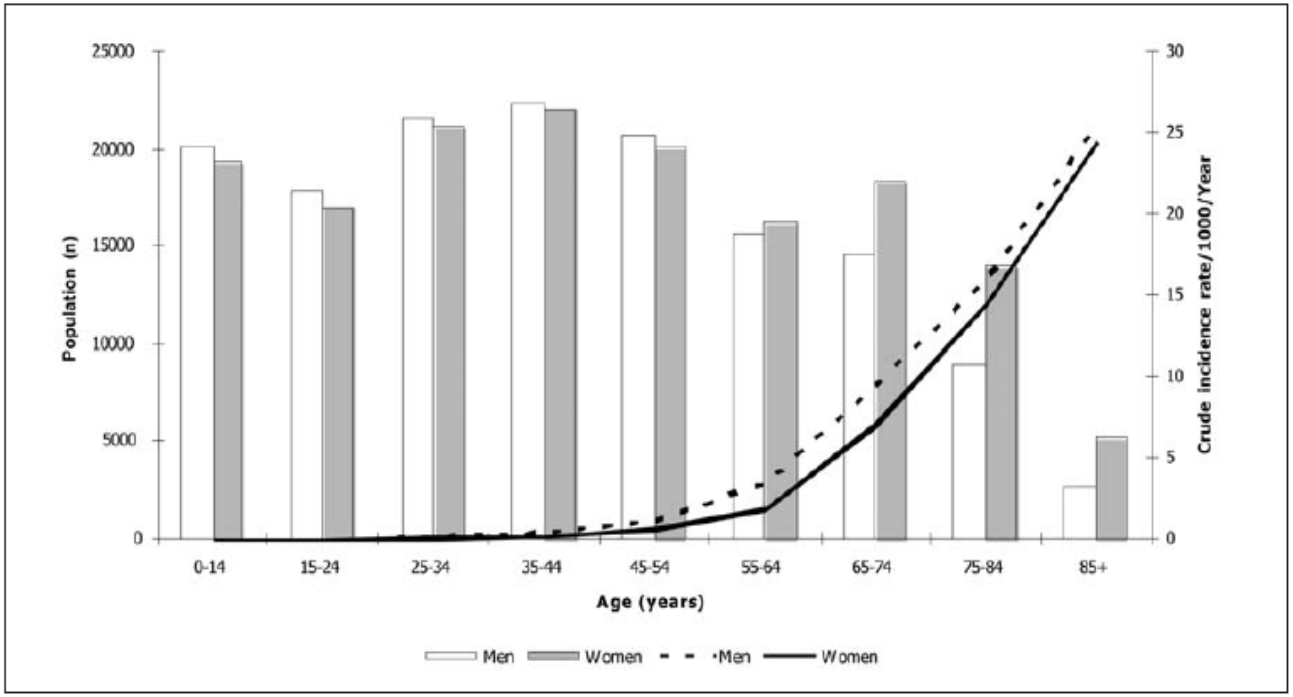


Figure 1 - First-ever stroke crude incidence rate and distribution of individuals in the resident population (2001 census data) according to age groups and gender in the L'Aquila Stroke Registry (1994-1998).

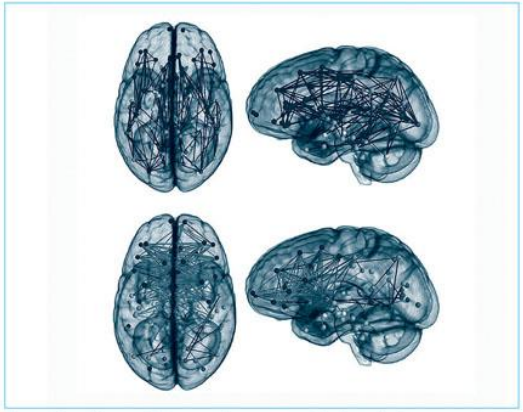


Figure 1. Sex differences in the structural connectome of the human brain: upper panel males, lower panel females. Modified from Ingalhalikar et al, 2014[9].

Demenza : gap gender

Negli ultranovantenni la prevalenza è 30% maschi e 45% donne
Principale FR è l'età e l'allele 4 APO E (FR genetico) che inferferisce con il metabolismo e la struttura cerebrale.

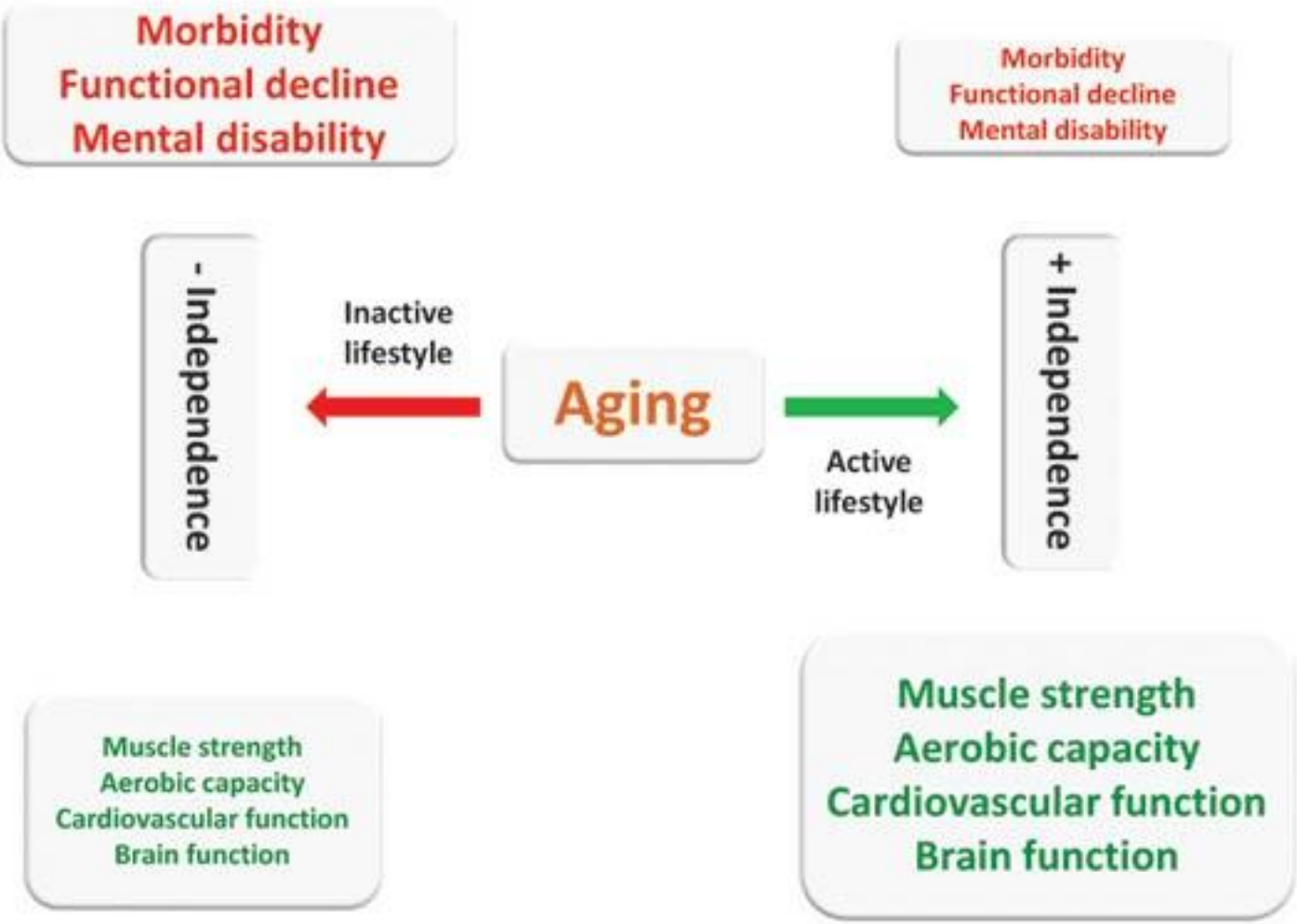
Altro FR genetico potrebbe essere difetto di fosforilazione ossidativa mitocondriale, che codifica per proteine della catena respiratoria.
Gli estrogeni proteggono cervello dalla formazione di beta amiloide, dopo menopausa aumenta incidenza demenza

Sehadri S, Stroke ,2006
Damoiseaux JS, J Neurosci, 2012

La scolarità e l’attività cognitiva,creano la cosidetta “riserva funzionale”

Dieta ed esercizio fisico, ipertensione, alcool e fumo, diabete sono altri fattori di rischio modificabili di demenza

Stern Y, Neuropsychologia, 2009
Huang CC, PloSOne, 2014
Brown BM, Mol Psychiatry, 2013


Morbidity
Functional decline
Mental disability
Morbidity
Functional decline
Mental disability
- Independence
Inactive lifestyle
Aging
Active lifestyle
+ Independence
Muscle strength
Aerobic capacity
Cardiovascular function
Brain function
Muscle strength
Aerobic capacity
Cardiovascular function
Brain function

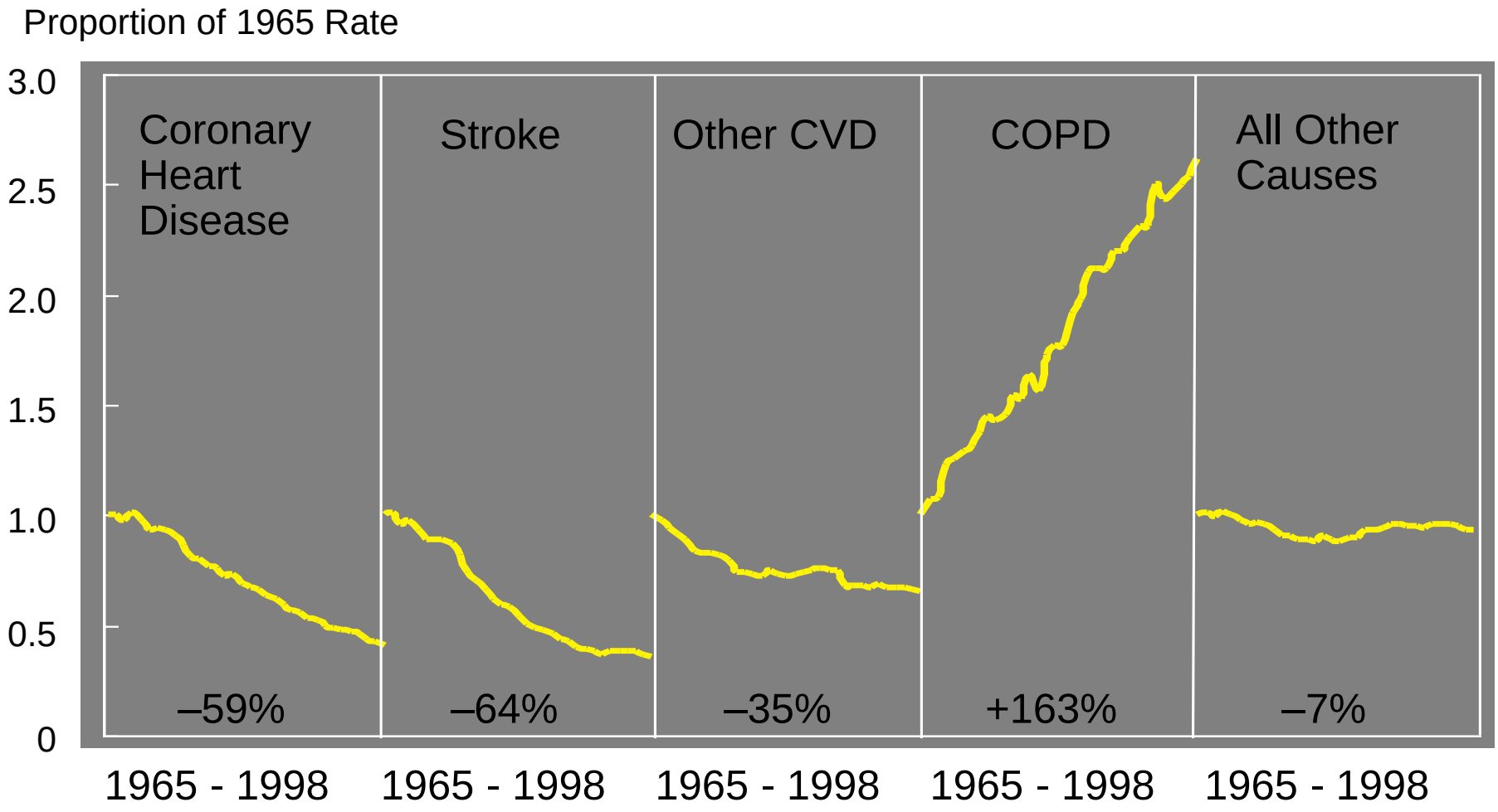
BPCO

Def.**2001**: Stato patologico che determina
-abnorme risposta infiammatoria:carattere epidemiologico
-ostruzione alle vie aeree al flusso: carattere funzionale
-progressiva, invalidante: carattere prognostico

2006:
-prevenibile, trattabile, con significativi effetti extrapolmonari che determinano la gravità. Quindi malattia sistemica

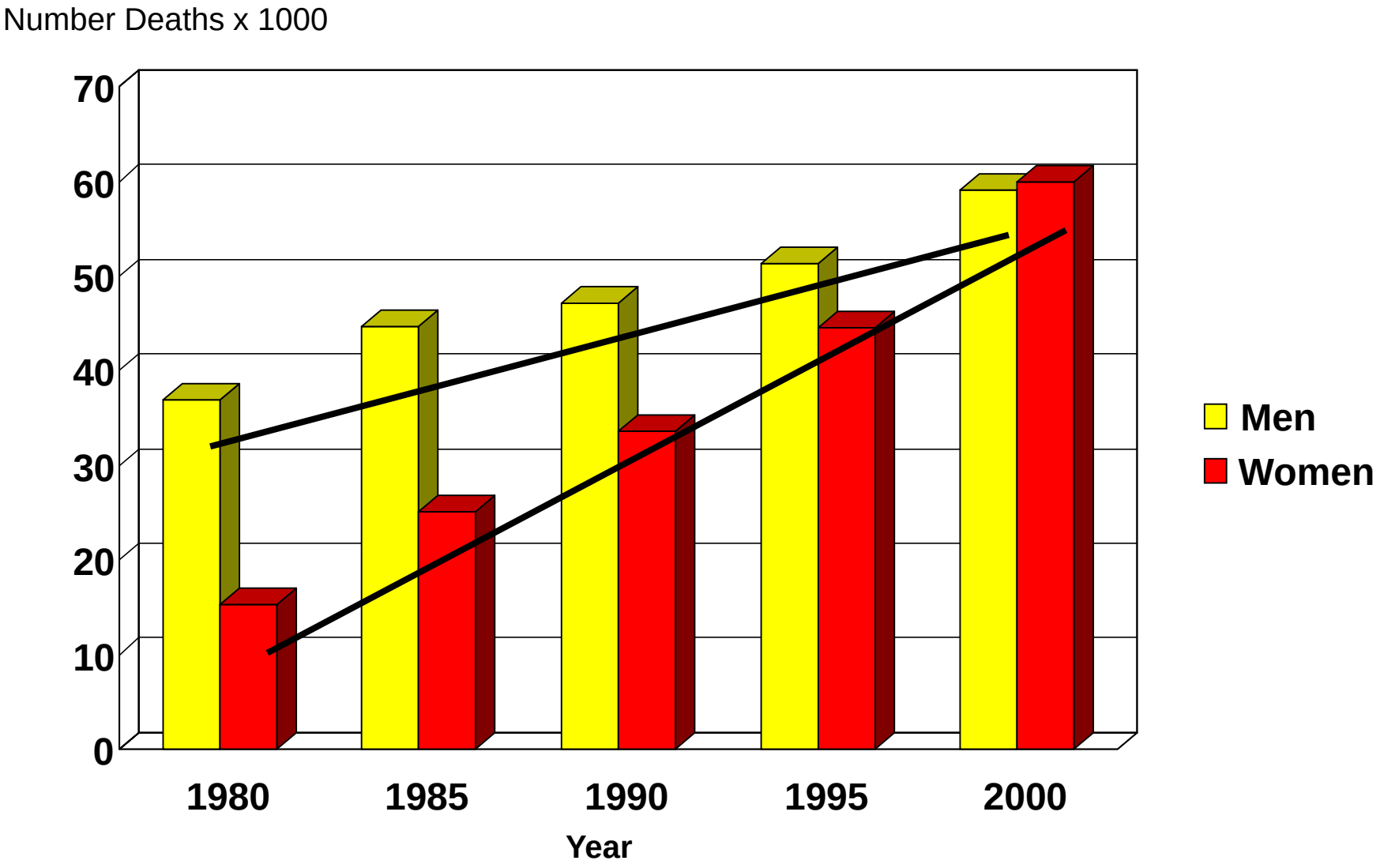
23 Aprile 2008: riconosciuta nella lista delle malattie **croniche e invalidanti**

Percent Change in Age-Adjusted Death Rates, U.S., 1965-1998

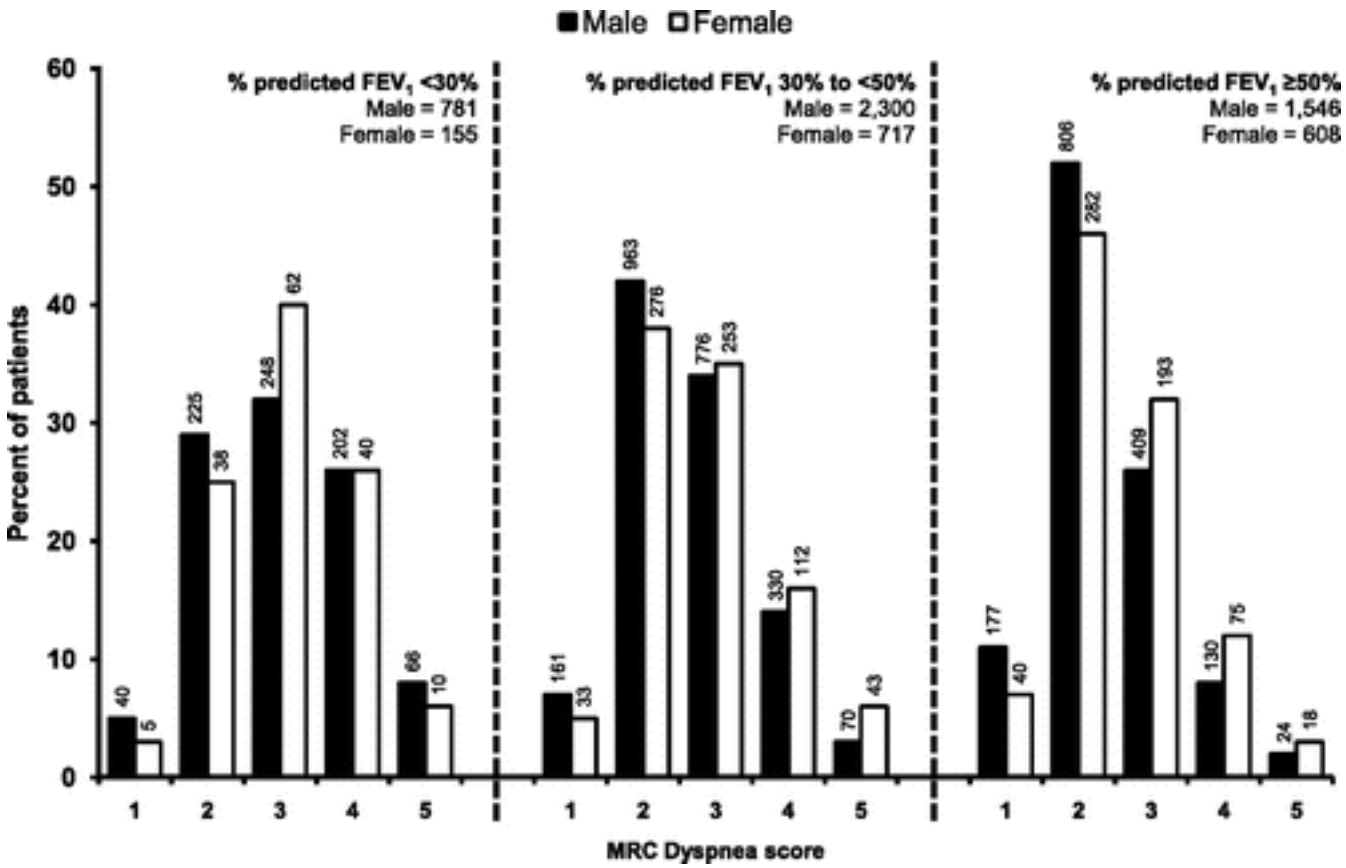


COPD diventerà la terza causa di morte nel 2020

COPD Mortality by Gender,U.S., 1980-2000



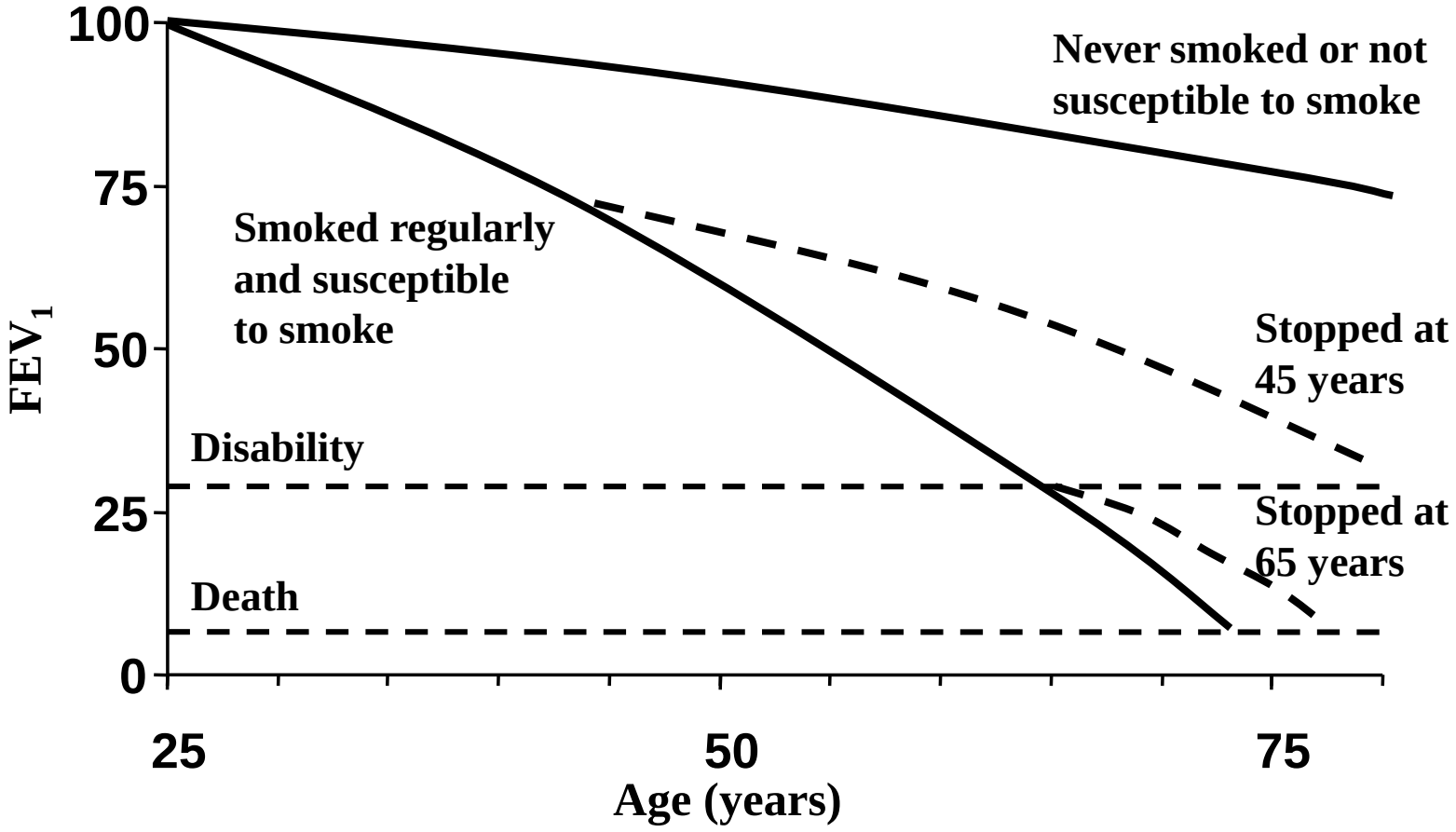
Studio TORCH



La dispnea, è sempre piu grave nella donna, in ogni stadio di malattia

Am J Resp Crit Care Med, 2011

Smoking and lung function decline



ASMA
Allergeni

BPCO
Fumo di sigaretta

Infiammazione bronchiale
Linfociti T CD4+
Eosinofili

Infiammazione bronchiale
Linfociti T CD8+
Macrofagi, neutrofili

COMPLETAMENTE REVERSIBILE

RIDUZIONE DEL FLUSSO AEREO ESPIRATORIO

COMPLETAMENTE IRREVERSIBILE

BPCO e comorbilità

Malattie coesistenti:
diabete, ITA, cardiop.ischemica, sleep apnea

Complicanze:
malnutrizione, osteoporosi, deficit cognitivo
Depressione, cuore polmonare

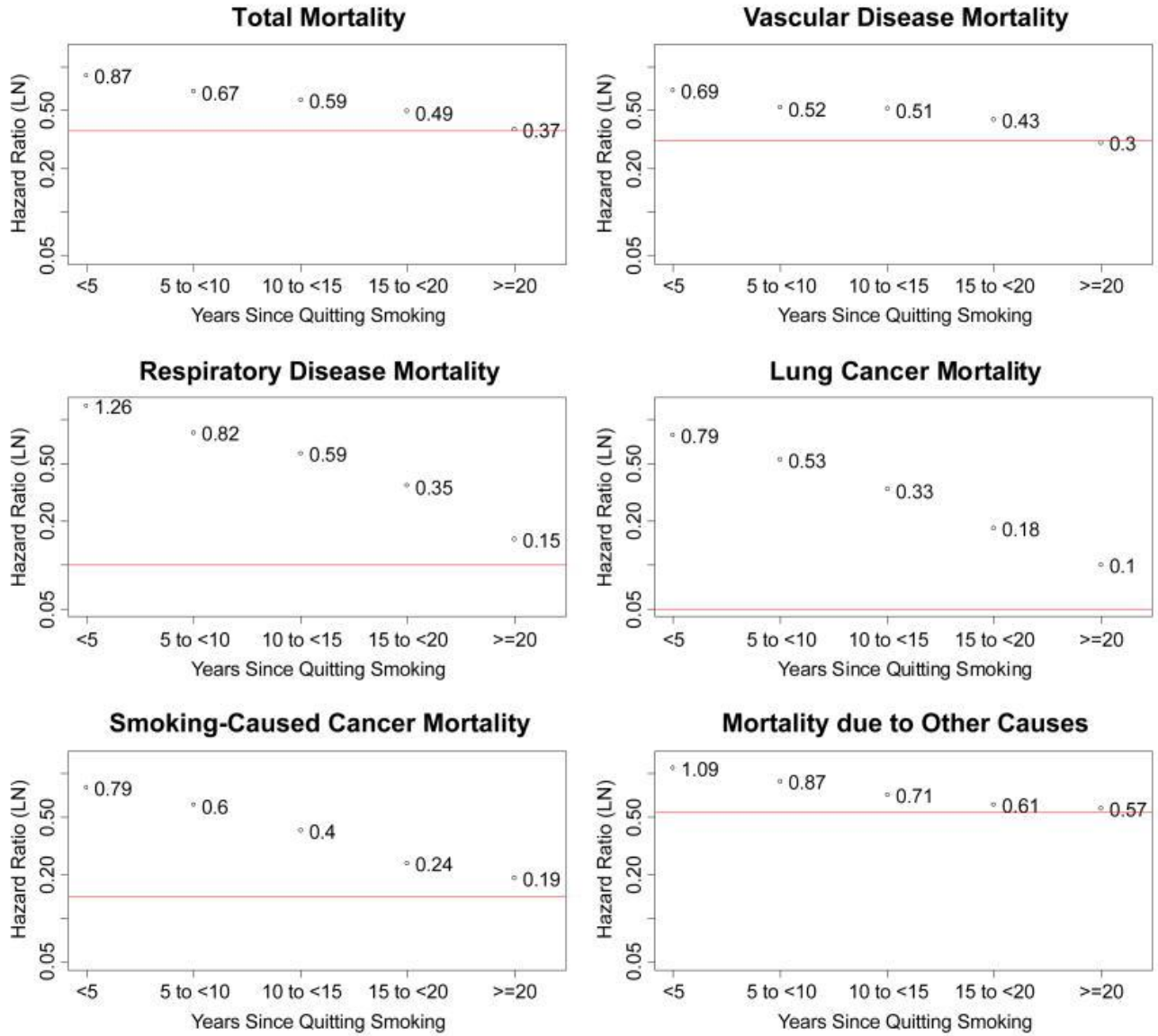
•*Deficit cognitivo*: Legato alla ipossiemia (lede la mielina)

•*Sarcopenia*: ipossiemia attiva TNFalfa: anoressia
Riduzione muscolatura in toto
Ipossiemia cronica: stimola fibroblasti con dimunuzione dei capillari muscolari

•*Aumento del REE* per l'aumento del lavoro respiratorio

Smoking and smoking cessation in relation to mortality

104.000 donne seguite dal 1980 al 2004



Kenfield SA, JAMA, 2008

Malattie autoimmuni

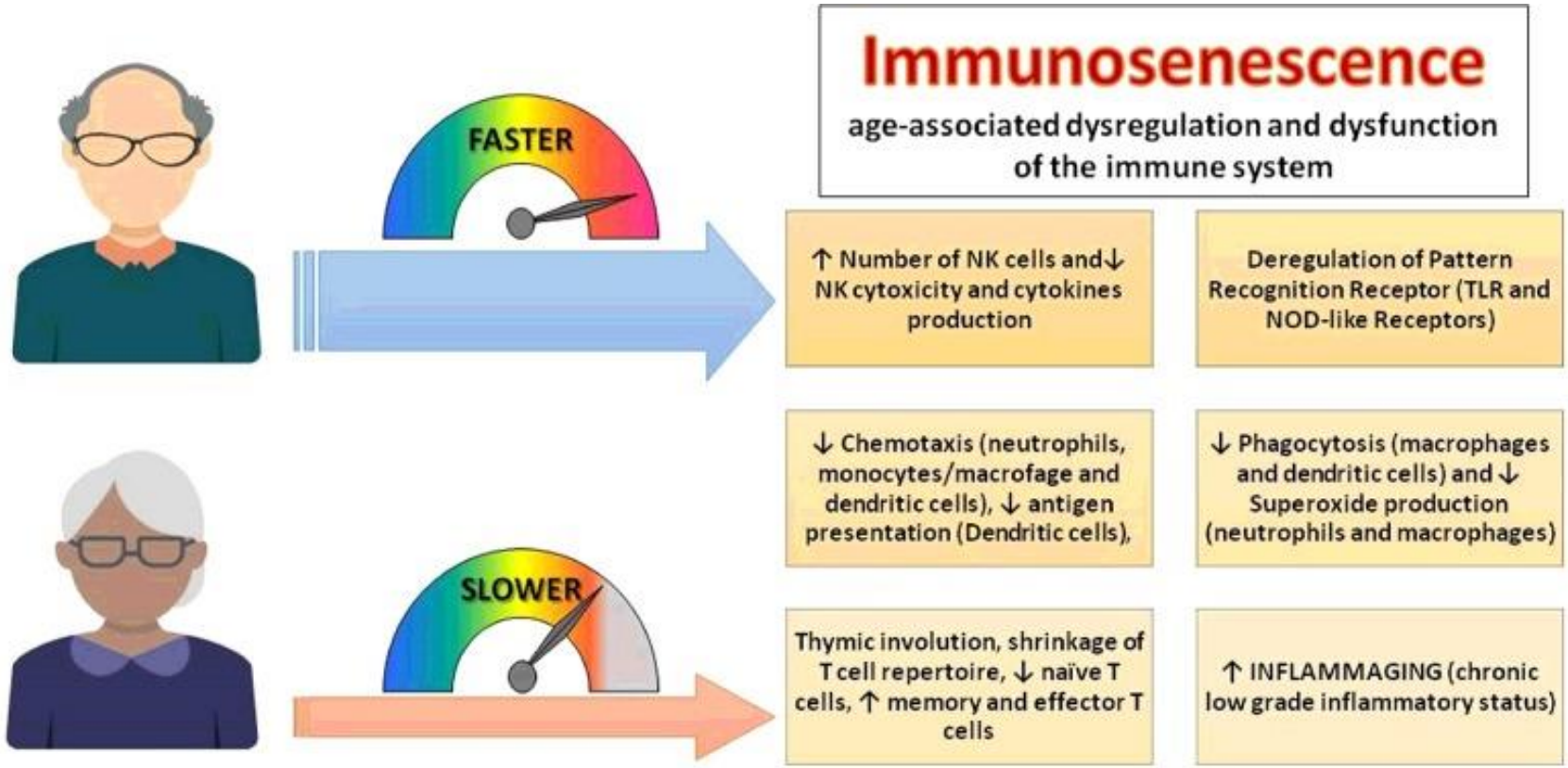
Ormoni sessuali influenzano il sistema immunitario: nella donna l'immunità cellulo mediata e umorale è piu forte, **quindi combatte meglio infezioni batteriche, virali, parassiti e funghi.**
Infatti estrogeni inibiscono i NK, riducono la chemotassi dei neutrofili e quindi l'infiammazione; inducono minor produzione di citochine infiammatorie dai macrofagi.

Però estrogeni causano anche maggior produzione di **autoanticorpi** e quindi malattie autoimmuni (da 2 a 10 volte più che nel maschio).

LES (9:1), tiroidite Hashimoto (19:1), Sjogren (16:1), Artrite reumatoide (3:1), Sclerosi multipla (3:1) .

In sintesi: estrogeni hanno effetto immunostimolante e testosterone immunosoppressivo.

Con menopausa la donna perde il privilegio immunitario verso infezioni



Le donne producono una piu intensa risposta immunitaria che le protegge dalle infezioni ma le espone a maggior rischio di malattie autoimmuni.

Responsabili ormoni sessuali, oltre a altri fattori genetici.

Ostan R, Clinical Science, 2016

In conclusione

Le donne vivono piu a lungo ma in maggior stato di disabilità

In incremento abitudine al fumo e alcool nelle donne

Le principali cause di morte sono anche nelle donne cardiopatia ischemica (con minore riduzione che nel maschio) e tumore (aumento tumore del polmone)
Per cardiopatia ischemica ritardo nella diagnosi e terapia

Fumo e diabete sono fattori di rischio piu pesanti per cardiopatia ischemica nella donna e per tumore al polmone oltre che per BPCO

Le donne soffrono maggiormente di demenza, artrosi e di fragilità ossea con maggior numero di fratture rispetto all'uomo

Artrosi, osteoporosi, fratture, malattie immunitarie, BPCO sono malattie responsabili di disabilità.

prevenzione: alimentazione, fumo, alcool, diabete più efficace nella donna, ambiente lavoro sereno

Medicina di genere

segni clinici: più sfumati per CI, più accentuati per BPCO

approcci terapeutici: diversa efficacia di farmaci nella CI

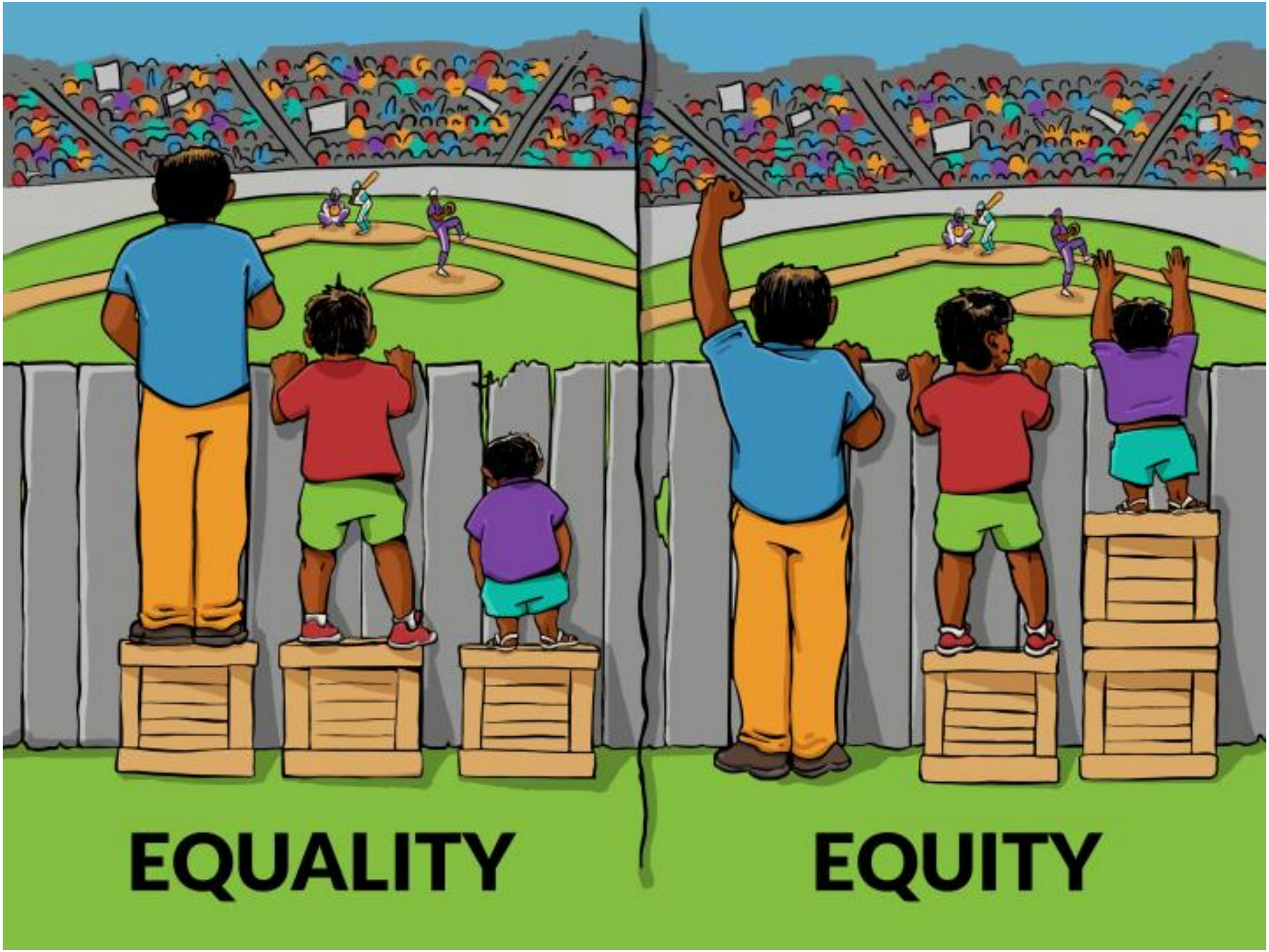
prognosi: migliore per tumore polmone, fx femore, peggiore per CI

impatto psicologico: depressione, stress e CI; depressione nello scompenso cardiaco

impatto sociale

Donne	Prime 7 cause di morte	Uomini
1ª	malattie del sistema circolatorio	1ª
2ª	tumori	2ª
3ª	malattie dell'apparato respiratorio	3ª
4ª	malattie del sistema nervoso	7ª
5ª	malattie dell'apparato digerente	5ª
6ª	malattie endocrine e del metabolismo	6ª
7ª	cause accidentali	4ª

culture, environment, economy
living & working conditions
society, family, friends
lifestyle
parents
age
sex


EQUALITY
EQUITY

Grazie per l’attenzione