

MEDICINA DI GENERE

IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE: DIFFERENZE DI SESSO E GENERE

Cardiovascular risk: sex and gender differences

**MARZIA MIGLIONICO¹, TANIA D'AMICO¹, ANTONELLA CACCIANI², PAOLA ANDREOZZI²,
GIULIO FRANCESCO ROMITI³, STEFANIA BASILI³, ROBERTO CANGEMI³**

¹Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza, Università di Roma;

²Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I, Roma;

³Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Sapienza, Università di Roma

SUMMARY

Historically, medicine and medical knowledge have been built on male body. The evaluation of sex and gender differences in medicine, scientific research and in pharmacological experimentation is quite recent history. Indeed, sex and gender could play an important role in determining the risk of developing cardiovascular diseases, which are still the leading cause of death globally. Overall, understanding how sex- and gender-related factors interact with lifestyle and cardiovascular risks is critical to develop interventions and policies that address gender inequalities, and promote a better cardiovascular health. The increasing acknowledge of the importance of gender medicine into clinical practice and medical education are pivotal to improve the quality of healthcare, particularly in the era of precision medicine, which must be implemented to streamline adequate and patient-centered care to each individual. In this review, we aim to summarize current evidence on the interaction between sex, gender and cardiovascular risk.

Keywords: *Sex, gender, gender medicine, cardiovascular diseases, precision medicine.*

Introduzione

Fin dai suoi albori, la medicina è stata incentrata sul corpo maschile. Già Andrea Vesalio, considerato il fondatore dell'anatomia moderna, nel suo *De humani corporis fabrica* (1543) scriveva: "...è sufficiente studiare il corpo maschile, forma neutra universale, per capire anche il corpo femminile". In effetti, il tema delle differenze di sesso e genere in medicina, nella

ricerca scientifica e nella sperimentazione farmacologica, è storia abbastanza recente. Fino al 1990 circa, infatti, l'interesse per la salute della donna era relegato ai soli aspetti correlati all'apparato ginecologico e alla riproduzione. Di converso, la consapevolezza di come il sesso biologico (cioè quello assegnato alla nascita, e determinato dalle caratteristiche biologiche del nostro corpo, come i genitali e i cromosomi sessuali) e il genere (ovvero le caratteristiche

Indirizzo per la corrispondenza

Stefania Basili

stefania.basili@uniroma1.it

psichiche, sociali e culturali, che possono condizionare le differenze biologiche, influenzando il modo in cui le persone percepiscono sé stesse e gli altri) siano modificatori rilevanti di salute e malattia è solo una recente conquista in ambito medico.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, la Medicina di Genere (MdG) o, meglio, la medicina genere-specifica, è definita come lo studio delle differenze biologiche (definite dal sesso) e socioeconomiche e culturali (definite dal genere) e della loro influenza sullo stato di salute di ogni persona (Istituto Superiore di Sanità). Secondo il Women's Health Research Network del Canadian Institutes of Health Research (1), ci sono quattro aspetti che rappresentano il genere:

- Ruoli di genere: rappresentano le aspettative e le norme sociali relative ai comportamenti e ai ruoli attribuiti a uomini e donne. Questi ruoli possono influenzare le azioni, le esperienze e le aspettative degli individui in vari contesti come la famiglia, il posto di lavoro o le istituzioni educative.
- Identità di genere: si riferisce alla percezione individuale del proprio genere. È il modo in cui ognuno percepisce e identifica se stesso, sia come maschio, femmina o un'altra identità di genere. L'identità di genere può influenzare i sentimenti, i comportamenti e la propria espressione.
- Relazioni di genere: le relazioni di genere si riferiscono al modo in cui gli individui interagiscono con gli altri, e al modo in cui vengono trattati dalla società in base al loro genere percepito. Queste interazioni e trattamenti possono essere influenzati da norme sociali, dinamiche di potere e aspettative associate al genere. Tali fattori contribuiscono a modellare le dinamiche delle relazioni sociali, gli squilibri di potere e le opportunità all'interno di vari contesti.
- Genere istituzionalizzato riflette la distribuzione del potere tra uomini e donne all'interno delle istituzioni politiche, educative e so-

ciali. Comprende le norme e le strutture sociali che definiscono e perpetuano aspettative, opportunità e ruoli diversi per gli individui, in base al loro genere. Il genere istituzionalizzato spesso si traduce in disuguaglianze di genere e può influire sull'accesso alle risorse, alla rappresentanza e ai processi decisionali.

Questi quattro aspetti contribuiscono a spiegare come il genere opera nella società, e come esso influenzi la vita e le esperienze degli individui. Comprendere e considerare le differenze di genere nelle diverse fasi della ricerca – dall'identificazione dei fattori di rischio alla valutazione della prognosi – può condurre a una medicina più efficace, mirata e personalizzata.

Tali fattori possono giocare un ruolo significativo nei comportamenti di salute e nell'ambito delle malattie cardiovascolari. Ad esempio, le aspettative di genere possono influenzare i comportamenti legati alla salute, come l'attività fisica, le abitudini alimentari e il fumo di sigaretta: alcune norme sociali possono infatti incoraggiare gli uomini a essere fisicamente più attivi, e ad esercitarsi in modo vigoroso, mentre alle donne può essere socialmente richiesto di essere più attente all'aspetto fisico rispetto che all'esercizio fisico. In quest'ottica, i ruoli di genere possono influenzare le scelte di vita e i comportamenti e, infine, possono aumentare o ridurre il rischio cardiovascolare (2). Le dinamiche di genere possono anche influenzare l'accesso all'assistenza sanitaria, e la ricerca di cure mediche. Ad esempio, le donne potrebbero sperimentare maggiori difficoltà nell'accesso ai servizi sanitari a causa di ostacoli finanziari, sociali o culturali. Inoltre, le aspettative di genere possono influire sul modo in cui gli individui percepiscono la gravità dei sintomi, o sulla propensione a ricercare cure mediche, il che potrebbe avere implicazioni per la prevenzione e il trattamento delle malattie cardiovascolari (3). Inoltre, le relazioni di genere e le dinamiche all'interno delle relazioni possono influenzare l'aderenza al trattamento delle ma-

lattie cardiovascolari: le aspettative di genere possono influenzare la suddivisione dei compiti e delle responsabilità all'interno del nucleo familiare, incluso il ruolo di prendersi cura della propria salute e di quella degli altri componenti della famiglia (4). Ciò potrebbe influire sull'aderenza ai trattamenti farmacologici, e quindi sulla gestione delle malattie cardiovascolari (5). In generale, comprendere come i fattori di genere interagiscono con i comportamenti legati alla salute e con i rischi cardiovascolari è fondamentale per sviluppare interventi e politiche che affrontino le disuguaglianze di genere, e che promuovano una migliore salute cardiovascolare per tutti.

Una crescente mole di dati epidemiologici, clinici e sperimentali indica l'esistenza di rilevanti differenze tra uomini e donne nell'insorgenza, nella progressione e nelle manifestazioni cliniche delle malattie cardiovascolari (6, 7). Esse, infatti, rappresentano tuttora una delle principali cause di mortalità e morbilità nel mondo, e sono state tra le prime in cui sono state considerate le potenziali differenze di sesso e genere. Già nel 1991, Bernardine Healy, cardiologa e prima donna nella storia a dirigere il *National Institute of Health* (NIH) degli Stati Uniti d'America, rimarcò l'esistenza di una disparità tra i due sessi in merito alle cure, attenzioni e finanche errori grossolani, che gravavano maggiormente sulle pazienti di sesso femminile (8). Healy mise in evidenza che negli anni '80 la gran parte delle ricerche in campo cardiologico era focalizzata sulla cardiopatia ischemica in pazienti di sesso maschile; minore – se non inesistente – attenzione era stata riservata alla malattia e alla sua prognosi nel sesso femminile. Inoltre l'autrice sottolineò come la malattia risultasse sotto-diagnosticata e di conseguenza sotto-trattata nelle donne (8). Da questo momento si inizia a parlare di 'Yentl Syndrome', sindrome che trae ispirazione da Yentl, eroina di un racconto breve dell'autore ebreo polacco Isaac Bashevis Singer, la quale, travestita da uomo, inizia a frequentare una

scuola ebraica tutta maschile e a studiare il Talmud nella Polonia del XIX secolo. L'autrice sottolinea come "essere come gli uomini" sia storicamente il prezzo da pagare per l'uguaglianza di genere. In effetti, essere *diverse dagli uomini* ha comportato un ruolo di seconda classe per le donne, per la maggior parte delle epoche e in tutto il mondo, provocando disuguaglianze nelle relazioni sociali e nel coinvolgimento politico, economico, educativo, scientifico e sanitario (8).

Da quel momento in poi, la ricerca scientifica ha cominciato a parlare di differenze legate al sesso: nel 2004, l'*American Heart Association* (AHA) evidenziava come le sole malattie cardiovascolari erano responsabili della morte di quasi 500.000 donne americane ogni anno. (9) Nonostante ciò, tale dato non suscitò particolari reazioni nella comunità femminile: nell'immaginario comune, infatti, le malattie cardiovascolari riguardavano esclusivamente gli uomini in età avanzata. La consapevolezza dell'impatto delle malattie cardiovascolari sulle donne è stata infatti limitata, ed è aumentata solo grazie a più recenti iniziative, come il "Go Red for Women" (9), un'iniziativa sociale progettata per consentire alle donne di acquisire consapevolezza e prendersi cura della propria salute cardiovascolare. Tali iniziative hanno contribuito a migliorare la percezione del reale impatto delle malattie cardiovascolari nelle donne, oltre ad aumentare l'inclusione delle donne negli studi clinici; ciononostante, il problema della sottorappresentazione femminile negli studi cardiovascolari rimane un problema importante e un ostacolo al miglioramento della gestione di tali malattie nelle donne (10).

È inoltre importante riconoscere che la medicina di genere non riguarda solo gli studi clinici, ma anche la ricerca preclinica, in cui i dati relativi al sesso femminile sono spesso limitati. Una review del 2022 della *Vascular Health Unit* della McGill University (11) sottolinea quanto, anche negli studi preclinici, i dati relativi al sesso femminile siano scarsi: quasi il 20% degli stu-

di pubblicati tra il 2006 e il 2018 sull'aterosclerosi e le patologie vascolari non riportavano il dato relativo al sesso degli animali oggetto di studio; tra quelli che lo riportano, solo un quarto degli studi comprendeva entrambi i sessi (11). Un'ulteriore indagine ha inoltre sottolineato come in circa il 25% degli studi che includono modelli animali sia femminili che maschili, meno della metà di questi utilizza test statistici appropriati per comparare i due sessi (12). Ciò può portare a una mancanza di comprensione delle differenze biologiche tra i sessi e, ad un'inappropriata applicazione dei risultati nelle cure e nei trattamenti.

Fortunatamente, negli ultimi anni sono cresciuti consapevolezza ed impegno nell'affrontare tale problema, sia nella ricerca che nella pratica medica. L'aumento del numero di donne in campo medico e la presenza di donne in posizioni di vertice hanno contribuito a spingere per il cambiamento e l'inclusione della prospettiva di genere nella medicina. La comunità scientifica e medica si è infatti resa conto che l'approccio *"one-size fits all"* ha avuto un impatto negativo sulla salute delle donne, che le ha condotte ad essere sotto-diagnosticate, sotto-trattate, e poco consapevoli dei propri rischi per la salute.

Sesso, genere e fattori di rischio cardiovascolare

La relazione tra sesso, genere e fattori di rischio cardiovascolare è complessa e multidimensionale. Il Framingham Heart Study ha coniato il termine "fattori di rischio coronarici" per identificare quelle condizioni quali ipertensione, fumo, diabete e dislipidemia che rappresentano i maggiori determinanti di rischio cardiovascolare, in seguito descritti come fattori di rischio "tradizionali" (13). I fattori di rischio tradizionali sono importanti per entrambi i sessi, eppure esistono delle differenze nella prevalenza e nell'effetto di questi fattori tra uomini e donne.

L'impatto del sesso biologico sullo sviluppo di malattie cardiovascolari è materia conosciuta. Basti pensare al ben noto ruolo protettivo degli estrogeni: non a caso bassi livelli di estrogeni nelle giovani donne sono associati ad un aumento del rischio di contrarre malattie cardiovascolari, così come il calo estrogenico post-menopausale è associato a ipertensione, dislipidemia e aumentato rischio cardiovascolare (14).

Eppure, i soli fattori legati al sesso biologico potrebbero non essere sufficienti a spiegare le differenze nello sviluppo di malattie cardiovascolari riscontrabile negli uomini e nelle donne. Recenti ricerche hanno messo in correlazione il genere, inteso in ciascuno dei suoi 4 domini, con i principali fattori di rischio cardiovascolare noti, evidenziando il ruolo cruciale che esso svolge quale determinante di malattia (13). Ad esempio, il genere potrebbe contribuire allo sviluppo di malattie cardiovascolari sia negli uomini che nelle donne attraverso l'attuazione di comportamenti a rischio. In considerazione di ciò, una valutazione complessiva del rischio cardiovascolare che prenda in considerazione esclusivamente fattori di rischio tradizionali, escludendo quindi una valutazione psicosociale, potrebbe sottostimare il rischio cardiovascolare della popolazione femminile. Inoltre, i più diffusi strumenti di valutazione complessiva del rischio cardiovascolare offrono una stima del rischio a breve e non a lungo termine, non tenendo in considerazione la maggiore aspettativa di vita delle donne (15).

Le differenze legate al sesso e al genere possono riscontrarsi anche nell'epidemiologia dei principali fattori di rischio cardiovascolari. Ad esempio, l'ipertensione arteriosa mostra differenze tra i due sessi sin dall'adolescenza, ed è influenzata dall'attività degli ormoni sessuali. Gli uomini, infatti, hanno una maggiore prevalenza di ipertensione arteriosa fino alla sesta decade di vita, mentre nelle donne la prevalenza aumenta con l'età, raggiungendo il picco nelle fasce di età più avanzate; ciò significa che il rischio cardiovascolare complessivo nel-

le donne anziane è maggiore rispetto agli uomini (16). Oltre ai fattori legati al sesso, fattori genere-specifici come disuguaglianze sociali, economiche e di istruzione possono contribuire all'insorgenza di ipertensione nelle donne anziane. Anche il diabete mellito di tipo 2 aumenta il rischio cardiovascolare in entrambi i sessi, ma sembra avere un impatto maggiore nelle donne, soprattutto in età post-menopausale, quando viene a mancare il ruolo protettivo degli estrogeni (17, 18). Le donne con diabete hanno inoltre un rischio di mortalità più elevato rispetto alle donne non diabetiche, mentre negli uomini l'aumento del rischio è meno pronunciato (18). Inoltre, le donne diabetiche possono sperimentare una peggiore percezione della salute fisica, con un aumento di ansia e depressione, che potrebbero contribuire all'aumento del rischio cardiovascolare (13). Per quanto riguarda la dislipidemia, sebbene gli uomini tendono ad avere un profilo lipidico più sfavorevole, con alti livelli di LDL e bassi livelli di HDL, le donne possono presentare una prognosi peggiore rispetto agli uomini dopo un infarto miocardico acuto (IMA). Questo suggerisce che le differenze negli esiti cardiovascolari tra i sessi non possono essere completamente spiegate solo dalla dislipidemia: altri fattori, come le influenze ormonali, le differenze nella risposta immunitaria e infiammatoria, e fattori di genere come le differenze nella gestione delle cure e nell'aderenza alle terapie, potrebbero contribuire alle differenze nella prognosi delle malattie cardiovascolari tra uomini e donne (13).

Anche i fattori legati allo stile di vita sono variamente influenzati da differenze sesso e genere-specifiche. Il fumo è un fattore di rischio importante per le malattie cardiovascolari, e le donne fumatrici hanno un rischio relativo più elevato rispetto agli uomini fumatori. Anche se l'esposizione complessiva al fumo potrebbe essere maggiore negli uomini, il fumo sembra rappresentare un fattore di rischio più pericoloso per le donne, attraverso meccanismi

legati al genere che non sono ancora completamente compresi (13). Differenze tra i due sessi sono state descritte anche in merito all'attività fisica. Numerosi studi hanno dimostrato che l'effetto protettivo dell'esercizio fisico potrebbe essere maggiore nelle donne rispetto agli uomini; tuttavia, le donne tendono ad essere meno attive fisicamente rispetto agli uomini a causa di molteplici ruoli sociali e responsabilità, il che può portare a un aumento dei tassi di obesità nella popolazione femminile. L'obesità, di converso, è un fattore di rischio significativo per le malattie cardiovascolari, ed è più comune nelle donne con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata, che è una forma clinica più frequente in questo sesso. Questi dati, nel loro complesso, possono contribuire, almeno in parte, a spiegare le differenze tra uomini e donne in relazione al rischio cardiovascolare (13).

Il genere femminile, l'aterosclerosi e la sindrome coronarica acuta (SCA) ad insorgenza precoce

L'aterosclerosi è una malattia infiammatoria che rappresenta la principale causa di mortalità e morbilità legata alle malattie cardiovascolari a livello globale (19). Negli ultimi decenni, sono stati condotti numerosi studi per comprendere meglio i meccanismi sottostanti all'aterosclerosi e il ruolo delle differenze di sesso e genere nella sua patogenesi e presentazione clinica (20). Ad esempio, gli uomini tendono ad avere un rischio più elevato di sviluppare aterosclerosi in giovane età rispetto alle donne. Questa differenza è attribuita in parte agli effetti protettivi degli estrogeni nelle donne fino alla menopausa; dopo la menopausa, quando i livelli di estrogeni diminuiscono, il rischio di malattia cardiovascolare nelle donne aumenta.

Inoltre, vi sono evidenze che suggeriscono che le donne possano manifestare sintomi diversi rispetto agli uomini quando si tratta di malattia coronarica (21). Mentre negli uomini

l'angina è un sintomo comune, le donne possono presentare sintomi meno tipici come affaticamento, dispnea e dolore irradiato al collo. Queste differenze possono rendere la diagnosi più complessa nelle donne, e portare a un ritardo nel riconoscimento e nel trattamento della malattia coronarica (21).

La cardiopatia ischemica nelle donne si presenta 7-10 anni più tardi rispetto agli uomini, anche se, in accordo con i dati più recenti, i cambiamenti nello stile di vita hanno portato, nell'ultima decade, a un significativo aumento della sua prevalenza anche nelle donne più giovani (22-24). Tale tendenza potrebbe essere attribuibile a fattori di rischio come il fumo, una dieta poco salutare, la mancanza di attività fisica e l'aumento dell'obesità, che possono influenzare negativamente la salute cardiovascolare sia negli uomini che nelle donne.

È vero, inoltre, che gli uomini hanno un rischio maggiore di sviluppare una sindrome coronarica acuta (SCA) prima dei 60 anni rispetto alle donne. Come già detto questa differenza può essere in parte spiegata dal diverso assetto ormonale, e recenti studi osservazionali hanno dimostrato come il rapporto testosterone/estradiolo – quando valutato in maniera sesso-specifica – sia associato sia all'attivazione piastrinica che al rischio di eventi a lungo termine (25). Tuttavia, con l'avanzare dell'età – e in particolare sopra i 75 anni – la morbilità da patologia aterosclerotica aumenta significativamente nelle donne, soprattutto in relazione all'ictus ischemico (26).

Oltre ai fattori biologici, l'influenza del genere sui comportamenti e lo stile di vita possono contribuire alla differente prevalenza della cardiopatia ischemica tra uomini e donne. Tuttavia, è importante sottolineare che queste differenze comportamentali non si applicano a tutti gli uomini o a tutte le donne; pertanto, è probabile che la distribuzione delle caratteristiche legate al genere all'interno delle popolazioni di uomini e donne influenzi la salute in modo diverso rispetto al sesso biologico (27).

Altri fattori contribuiscono a influenzare l'epidemiologia delle malattie cardiovascolari, inclusa la cardiopatia ischemica. Secondo il *Global Gender Gap Report* del 2012, il livello di disuguaglianza (ad esempio finanziaria, educativa e medica) tra uomini e donne in Nord America ed Europa è notevolmente diminuito dal 2006 (1). Questo fenomeno è probabilmente correlato al continuo miglioramento della partecipazione e delle opportunità economiche delle donne, nonché al miglioramento del livello di istruzione. Parallelamente, la maggior parte delle donne continua a mantenere importanti responsabilità attribuite al genere "femminile" (ad esempio, la cura dei bambini) anche quando impiegate fuori casa, e anche gli uomini le cui mogli lavorano devono far fronte a crescenti richieste di farsi carico di tali responsabilità (28). Stereotipi o caratteristiche legate al genere potrebbero quindi non essere rappresentativi della realtà di uomini e donne più giovani con SCA precoce, e di giovani adulti a rischio per malattie cardiovascolari in generale.

Pelletier et al. hanno esplorato l'associazione tra genere, sesso e fattori di rischio cardiovascolare tra i pazienti con SCA prematura, utilizzando uno *score* di genere (27).

In questo studio, una quota rilevante di donne mostrava un punteggio di genere tendente alle caratteristiche più maschili. In altre parole, queste pazienti erano di sesso biologico femminile, ma presentavano caratteristiche di genere più tendenti al "maschile". Questa distribuzione specifica del genere potrebbe aiutare a spiegare perché in questa coorte uomini e donne presentavano un episodio di SCA in così giovane età (27).

Sulla base del riscontro della correlazione tra punteggi di genere orientati verso il femminile e fattori di rischio cardiovascolare indipendente dal sesso biologico, gli autori suggeriscono quindi che le tradizionali differenze legate al sesso nei fattori di rischio potrebbero essere in parte spiegate dai tratti personali, e dai ruoli e contesti sociali caratteristici dei sin-

goli individui. Ad esempio, soggetti che sono responsabili della cura dei bambini e dei lavori domestici e che hanno scarse capacità di gestione dello stress e/o di far fronte alla mancanza di risorse, potrebbero adottare comportamenti poco salutari, essere privati del sonno o sviluppare disturbi endocrini, favorendo quindi il rischio cardiovascolare, a prescindere dal sesso. È degno di nota, inoltre, che essere il “percettore principale” nel nucleo familiare, ed essere la “responsabile primaria” delle faccende domestiche, risultavano essere le variabili di genere con il peso maggiore nel calcolo del punteggio di genere, suggerendo che la responsabilità finanziaria e il carico di lavoro legato alla gestione domestica giocano un ruolo particolarmente importante nel profilo dei fattori di rischio dei giovani adulti con SCA (28). L'integrazione delle variabili bio-psico-sociali sembra quindi fondamentale per applicare concretamente la medicina di precisione nell'ambito della coronaropatia ischemica; l'utilizzo di metodiche di intelligenza artificiale e machine-learning appare in questo senso promettente, e recenti studi hanno dimostrato come tali approcci possano risultare utili nella diagnostica e nella caratterizzazione della patologia coronarica (29).

Sesso, genere e ictus ischemico

Differenze di sesso e genere sono state riscontrate anche nello sviluppo di ictus ischemico. Gli uomini tendono ad avere una maggiore incidenza di ictus rispetto alle donne, ma allo stesso tempo presentano un minor tasso di mortalità rispetto al sesso femminile (30). Le donne, d'altra parte, hanno maggiori probabilità di sperimentare un peggior recupero, e un maggior tasso di disabilità dopo un ictus ischemico rispetto agli uomini; inoltre, le donne possono affrontare maggiori difficoltà durante il periodo riabilitativo, a causa di limitazioni fisiche e inferiori livelli complessivi di salute mentale e fisica (31).

Sebbene gli uomini abbiano un rischio più elevato di ictus ischemico durante la vita, all'aumentare dell'età si osserva una tendenza inversa: dopo gli 85 anni, molte più donne soffrono di ictus ischemico rispetto agli uomini. È interessante notare inoltre che negli Stati Uniti la maggior parte dei decessi dovuti a stroke nel 2017 ha coinvolto le donne, rappresentando circa il 58% dei decessi totali. Inoltre, un'ampia proporzione delle donne colpite da stroke rientrava nella fascia di età più avanzata, oltre gli 85 anni (32). Questi dati possono essere attribuiti in parte alla maggiore aspettativa di vita nelle donne (33); tuttavia, possono sussistere anche altri fattori biologici, comportamentali e sociali che contribuiscono a queste differenze.

Esistono inoltre differenze anche nel tipo di ictus tra uomini e donne. Gli ictus cardioembolici da fibrillazione atriale sono più comuni tra le donne, specialmente nelle fasce d'età più avanzate, mentre gli stroke dei piccoli e grandi vasi sono più frequenti negli uomini (34, 35). Queste differenze possono essere attribuite a vari fattori, tra cui le differenze di sesso e genere nel rischio di sviluppare specifiche condizioni mediche, come la fibrillazione atriale.

Le differenze nella presentazione clinica, nei fattori di rischio e nella risposta al trattamento possono influire sulla prognosi e richiedono un'attenzione adeguata. È noto, infatti, come in questa patologia la prognosi dipenda da una tempestiva diagnosi e di conseguenza dal trattamento precoce; a tal proposito, alcuni studi hanno valutato le differenze nella consapevolezza dei segni e sintomi di ictus tra uomini e donne. La ricerca ha indicato che le donne sono generalmente più consapevoli nel riconoscere i tradizionali segni di allarme di un ictus rispetto agli uomini. Una possibile spiegazione di questa disparità potrebbe essere attribuita a diversi modelli di comportamento informativo sulla salute tra i due sessi. È stato osservato che le donne mostrano un maggiore interesse nell'ottenere informazioni sulla salute e sono più propense a mettere in atto comportamenti

finalizzati alla ricerca di informazioni sulla salute. Al contrario, gli uomini sembrano dimostrare un minore interesse, attenzione e ricettività riguardo alle informazioni sulla salute (36).

Questi risultati suggeriscono che esistono differenze tra i due sessi relativamente alla ricerca delle informazioni sulla salute e nella consapevolezza dei segni di ictus. Comprendere queste differenze può essere importante per sviluppare strategie di sensibilizzazione e educazione sulla salute cardiovascolare mirate a entrambi i sessi. Promuovere una maggiore consapevolezza nei confronti dei segni e sintomi di un ictus può contribuire a un riconoscimento precoce e a un intervento tempestivo, migliorando gli esiti per entrambi i sessi.

D'altra parte, è vero che le donne possono avere una maggiore predisposizione a presentare sintomi atipici durante un ictus, il che può complicare la diagnosi e ritardare l'accesso alle cure (37).

Inoltre, le donne tendono ad essere più anziane al momento dell'insorgenza dei sintomi, il che potrebbe influire sulla loro percezione e consapevolezza dei sintomi stessi.

Un fattore aggiuntivo che può contribuire al ritardo nell'accesso alle cure è il ruolo sociale delle donne come *caregivers*. Le donne possono sottostimare i propri sintomi per continuare a svolgere le loro responsabilità familiari e sociali, ritardando così la richiesta di assistenza medica. Questo comportamento può essere influenzato dalle aspettative sociali e dalle responsabilità a loro culturalmente attribuite. Inoltre, la mancanza di supporto sociale può avere un impatto significativo sul recupero post-ictus. Le donne tendono infatti a vivere più da sole rispetto agli uomini, e possono trovarsi senza un adeguato sistema di supporto al momento della presentazione dei sintomi e durante il periodo riabilitativo. La mancanza di supporto sociale può influire negativamente sulla prognosi e sull'accesso e partecipazione ai programmi di riabilitazione (36).

È stato inoltre osservato che le donne pos-

sono essere più suscettibili allo sviluppo di depressione durante il periodo riabilitativo dopo un ictus, rispetto agli uomini. Questa disparità potrebbe essere attribuita a molteplici fattori, tra cui le differenze di genere nelle risposte emotive, la mancanza di supporto sociale e i cambiamenti nell'autostima e nella qualità della vita. Comprendere queste differenze di genere può essere cruciale per garantire una diagnosi precoce, un accesso tempestivo alle cure e un adeguato supporto durante il recupero post-ictus. Sono necessarie strategie di sensibilizzazione, educazione e supporto specificamente rivolte alle donne, al fine di ridurre i ritardi nella diagnosi e migliorare gli outcome clinici e di riabilitazione.

Conclusioni

L'approccio alla medicina di genere è fondamentale per garantire che ogni individuo riceva un'adeguata diagnosi e terapia, tenendo conto delle possibili differenze di sesso e genere che possono influenzare la presentazione clinica, la risposta al trattamento e gli outcome clinici. Esplorare sia gli aspetti biologici che quelli sociali delle differenze di salute tra i sessi può aiutare a comprendere meglio i fattori sottostanti che contribuiscono al paradosso salute-sopravvivenza nei due sessi (38).

È incoraggiante vedere che l'importanza della medicina di genere viene riconosciuta a livello governativo, come evidenziato dalla firma del Piano Formativo Nazionale per la Medicina di Genere. Questo piano mira a promuovere e sostenere percorsi formativi sulla medicina di genere per garantire un'adeguata preparazione e aggiornamento del personale medico e sanitario. La promozione e l'integrazione della medicina di genere nella pratica clinica e nella formazione medica sono infatti fondamentali per migliorare la qualità delle prestazioni sanitarie, e per garantire che tutti i pazienti ricevano cure appropriate e mirate alle loro specifiche esigenze.

RIASSUNTO

Storicamente, la medicina e la conoscenza medica si sono sempre basate sul corpo maschile. La valutazione delle differenze di sesso e di genere nella medicina, nella ricerca scientifica e nella sperimentazione farmacologica è storia abbastanza recente. Sesso e genere potrebbero, infatti, svolgere un ruolo importante nel determinare il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, che rappresentano ancora la principale causa di morte a livello globale. Nel complesso, comprendere come i fattori legati al sesso e al genere interagiscono con lo stile di vita e i rischi cardiovascolari è fondamentale per sviluppare interventi e politiche che affrontino le disuguaglianze di genere e promuovano una migliore salute cardiovascolare. Il crescente riconoscimento dell'importanza della medicina di genere nella pratica clinica e nell'educazione medica è fondamentale per migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria, in particolare nell'era della medicina di precisione, che deve essere implementata per realizzare un'assistenza adeguata e centrata sul paziente per ciascun individuo. In questa rassegna, miriamo a riassumere le prove attuali sull'interazione tra sesso, genere e rischio cardiovascolare.

Parole chiave: *Sex, gender, gender medicine, cardiovascular diseases, precision medicine.*

Bibliografia

1. Index GG. The Global Gender Gap Index 2011. Forum Am Bar Assoc. 2014; 363-363.
2. Craft BB, Professor of Psychology A, Carroll HA, Faculty A, Kathleen Lustyk MB. Gender Differences in Exercise Habits and Quality of Life Reports: Assessing the Moderating Effects of Reasons for Exercise HHS Public Access. Int J Lib Arts Soc Sci. 2014; 2 (5): 65-76.
3. Daher M, Al Rifai M, Kherallah RY, Rodriguez F, Mahtta D, Michos ED, et al. Gender disparities in difficulty accessing healthcare and cost-related medication non-adherence: The CDC behavioral risk factor surveillance system (BRFSS) survey. Prev Med (Baltimore). 2021; 153 (January): 106779.
4. Sharma N, Chakrabarti S, Grover S. Gender differences in caregiving among family - caregivers of people with mental illnesses. World J Psychiatry [Internet]. 2016; 6 (1): 7. Available from: <http://www.wjgnet.com/2220-3206/full/v6/i1/7.htm>
5. Lewey J, Shrank WH, Bowry ADK, Kilabuk E, Brennan TA, Choudhry NK. Gender and racial disparities in adherence to statin therapy: A meta-analysis. Am Heart J. 2013; 165 (5): 665-678.e1.
6. Regitz-Zagrosek V, Gebhard C. Gender medicine: effects of sex and gender on cardiovascular disease manifestation and outcomes. Nat Rev Cardiol [Internet]. 2023 Apr; 20(4): 236-247. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41569-022-00797-4>
7. Barker-Collo S, Bennett DA, Krishnamurthi RV, Parmar P, Feigin VL, Naghavi M, et al. Sex Differences in Stroke Incidence, Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years: Results from the Global Burden of Disease Study 2013. Neuroepidemiology. 2015 Oct; 45 (3): 203-214.
8. Healy B. The Yentl Syndrome. N Engl J Med [Internet]. 1991 Jul 25; 325 (4): 274-276. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199107253250408>
9. About Us | Go Red for Women [Internet]. [cited 2023 Nov 24]. Available from: <https://www.goredforwomen.org/en/about-go-red-for-women>
10. Pilote L, Raparelli V. Participation of Women in Clinical Trials: Not Yet Time to Rest on Our Laurels. J Am Coll Cardiol. 2018 May; 71 (18): 1970-1972.
11. Ramirez FD, Hibbert B. Letter by Ramirez and Hibbert Regarding Article, "Consideration of Sex Differences in Design and Reporting of Experimental Arterial Pathology Studies: A Statement From the Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Council." Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018; 38 (6): e99-100.
12. Man JJ, Beckman JA, Jaffe IZ. Sex as a Biological Variable in Atherosclerosis. Circ Res. 2020 Apr; 126 (9): 1297.
13. Connelly PJ, Azizi Z, Alipour P, Delles C, Pilote L, Raparelli V. The Importance of Gender to Understand Sex Differences in Cardiovascular Disease. Can J Cardiol. 2021 May; 37 (5): 699-710.
14. Pérez-López FR, Larrad-Mur L, Kallen A, Chedraui P, Taylor HS. Gender differences in cardiovascular disease: Hormonal and biochemical influences. Reprod Sci. 2010; 17 (6): 511-531.
15. Lakoski SG, Greenland P, Wong ND, Schreiner PJ, Herrington DM, Kronmal RA, et al. Coronary artery calcium scores and risk for cardiovascular events in women classified as "low risk" based on Framingham risk score: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). Arch Intern Med. 2007; 167 (22): 2437-2442.
16. Connelly PJ, Currie G, Delles C. Sex Differences in the Prevalence, Outcomes and Management of Hypertension. Curr Hypertens Rep. 2022 Jun; 24 (6): 185.
17. Yoshida Y, Chen Z, Fonseca VA, Mauvais-Jarvis F. Sex Differences in Cardiovascular Risk Associated With

- Prediabetes and Undiagnosed Diabetes. *Am J Prev Med* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2023 Nov 24]; 65 (5): 854-862. Available from: <http://www.ajpmonline.org/article/S0749379723002350/fulltext>
18. Wang Y, O'Neil A, Jiao Y, Wang L, Huang J, Lan Y, et al. Sex differences in the association between diabetes and risk of cardiovascular disease, cancer, and all-cause and cause-specific mortality: A systematic review and meta-analysis of 5,162,654 participants. *BMC Med* [Internet]. 2019 Jul 12 [cited 2023 Nov 24]; 17 (1): 1-18. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-019-1355-0>
 19. Romano S, Buccheri S, Mehran R, Angiolillo DJ, Capodanno D. Gender differences on benefits and risks associated with oral antithrombotic medications for coronary artery disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2018; 17 (10): 1041-1052.
 20. Mathur P, Ostadal B, Romeo F, Mehta JL. Gender-related differences in atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015; 29 (4): 319-327.
 21. van Oosterhout REM, de Boer AR, Maas AHEM, Rutten FH, Bots ML, Peters SAE. Sex Differences in Symptom Presentation in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2020 May 5; 9 (9). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.119.014733>
 22. Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, Hernández-Barrera L, Bibbins-Domingo K, Lozano R, et al. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Arch Med Res*. 2015; 46 (5): 328-338.
 23. Mehta PK, Wei J, Wenger NK. Ischemic heart disease in women: A focus on risk factors. *Trends Cardiovasc Med*. 2015; 25 (2): 140-151.
 24. Ford ES, Capewell S. Coronary Heart Disease Mortality Among Young Adults in the U.S. From 1980 Through 2002. Concealed Leveling of Mortality Rates. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50 (22): 2128-2132.
 25. Raparelli V, Nocella C, Proietti M, Romiti GF, Corica B, Bartimoccia S, et al. Testosterone-to-estradiol ratio and platelet thromboxane release in ischemic heart disease: the EVA project. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2022 Jul 9; 45 (7): 1367-1377. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35262860>
 26. Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Guéret P, Blanchard D, et al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *Jama*. 2012; 308 (10): 998-1006.
 27. Pelletier R, Ditto B, Pilote L. A composite measure of gender and its association with risk factors in patients with premature acute coronary syndrome. *Psychosom Med* [Internet]. 2015 Jun 13 [cited 2018 Sep 2]; 77 (5): 517-526. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25984818>
 28. Marshall K. Generational change in paid and unpaid work. *Can Soc Trends*. 2011; 92 (11): 11-24.
 29. Raparelli V, Romiti GF, Di Teodoro G, Seccia R, Tanzilli G, Viceconte N, et al. A machine-learning based bio-psycho-social model for the prediction of non-obstructive and obstructive coronary artery disease. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2023 Nov 24]; 112 (9): 1263-1277. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37004526/>
 30. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: A statement for health-care professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2014; 45 (12): 3754-3832.
 31. Persky RW, Turtzo LC, McCullough LD. Stroke in Women: Disparities and Outcomes. *Curr Cardiol Rep*. 2010 Jan; 12 (1): 6.
 32. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics - 2020 update: A report from the American Heart Association [Internet]. Vol. 141, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020 [cited 2021 Feb 16]. p. E139-596. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31992061/>
 33. Seshadri S, Wolf PA. Lifetime risk of stroke and dementia: current concepts, and estimates from the Framingham Study. *Lancet Neurol*. 2007; 6 (12): 1106-1114.
 34. Fang MC, Singer DE, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: The AnTicoagulation and Risk factors in Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2005 Sep; 112 (12): 1687-1691.
 35. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: A systematic review. *Stroke*. 2009; 40 (4): 1082-1090.
 36. Gasbarrino K, Di Iorio D, Daskalopoulou SS. Importance of sex and gender in ischaemic stroke and carotid atherosclerotic disease. *Eur Heart J*. 2022; 43 (6): 460-473c.
 37. Shajahan S, Sun L, Harris K, Wang X, Sandset EC, Yu AXY, et al. Sex differences in the symptom presentation of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Nov 24]; 18 (2): 144-153. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35411828/>
 38. Gordon EH, Peel NM, Samanta M, Theou O, Howlett SE, Hubbard RE. Sex differences in frailty: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*. 2017; 89: 30-40.