



UNA SALUTE A MISURA DI DONNA
NELLA REGIONE CAMPANIA

Progetto coordinato da E. Reale

Scheda informativa sulle patologie respiratorie

Paola Martucci, pneumologa, AO Cardarelli

*Nota introduttiva sulle differenze di genere nelle patologie respiratorie
di Elvira Reale*

Evidenze epidemiologiche indicano che esistono differenze correlate al genere nell'incidenza, nei fattori di rischio, nella patogenesi e persino nei quadri istologici di molte malattie polmonari.

Nell'asma, ad esempio, sono state suggerite correlazioni tra le differenze di genere nella patogenesi della malattia e i livelli degli ormoni sessuali femminili, per spiegare l'incremento dell'asma con l'età rispetto agli uomini, il quadro dell'asma premenstruale (PMA) e le fluttuazioni della sintomatologia asmatica durante la gravidanza..

Differenze di genere nella patologia polmonare cronica ostruttiva (BPCO) possono includere una aumentata suscettibilità al fumo di tabacco nelle donne, potenziale responsabile del declino della funzione polmonare, e più elevati tassi di ospedalizzazioni e di mortalità per BPCO rispetto agli uomini.

Differenze di genere sono anche presenti in caso di infezioni da microrganismi in cui le donne presentano una maggiore incidenza di infezione e progressione clinica della malattia rispetto agli uomini.

Altro settore nel quale è possibile rilevare aspetti peculiari della patologia respiratoria nelle donne è quello delle Pneumopatie infiltrative diffuse.

Nel caso del tumore del polmone si assiste oltre che ad un aumento dell'incidenza di tumore sia fumo che non fumo correlato nelle donne, anche ad un più elevato rischio relativo nelle donne rispetto agli uomini.

Inoltre sono state evidenziate differenze nella eziologia, presentazione clinica, nella istologia, nella terapia e nei processi di oncogenesi molecolare del cancro del polmone nei due sessi.

Il genere influenza tuttavia non solo differenze fisiologiche, ma anche il contesto socio/economico e culturale in cui si sviluppa la malattia.

Ma ciò che negli ultimi anni si sta evidenziando, e soprattutto si evidenzia in America, e getta allarme anche in Europa, è la "femminilizzazione" di molte patologie che prima costituivano un "primato maschile". L'asma ha una elevata diffusione tra le donne adulte nell'arco degli ultimi 15-20 anni, ma oggi sono soprattutto due gli allarmi che devono essere colti: il sorpasso delle donne dei casi di mortalità per BPCO, avvenuto già due anni fa in America, ed il fatto che la mortalità per tumore al polmone ha superato nelle donne quella del tumore al seno.

Quando ciò succede, quando ovvero si osserva l'aumento di un fenomeno patologico, o una impennata o comunque una variazione epidemiologica a carico del genere femminile rispetto a quello maschile, ci si dovrebbe interrogare sulla efficacia della prevenzione, e soprattutto sulla validità delle ricerche fin qui condotte e soprattutto sulla loro sensibilità alle differenze di genere.

Nonostante vi siano queste evidenze, nonostante questi allarmi, e questi sorpassi del genere femminile rispetto a quello maschile, il settore è abbastanza fermo e "indifferente" a questi nuovi eventi..

Il campo di studi e ricerche sulle differenze di genere mostra molte lacune e soprattutto molti pregiudizi che ostacolano l'apertura di fronti di ricerca più significativi, come per esempio quello delle interrelazioni tra stili comportamentali, esposizioni ambientali e lavorative correlate al genere.

Oppure nonostante queste attuali evidenze non decollano indicazioni corrette per la prevenzione. Basti pensare alle Linee Guida Internazionali sull'Asma e la BPCO (GINA e GOLD rispettivamente) nelle quali non si fa assolutamente cenno alle differenze di genere nelle due patologie, per quanto concerne i vari aspetti preventivi, diagnostici e terapeutici, per capire ancora quanta strada bisogna fare per garantire un diritto alla salute non discriminatorio ma rispettoso delle peculiarità di genere.

Dopo però aver segnalato in generale la insufficienza della ricerca orientata al genere, è opportuno osservare più da vicino il campo delle patologie respiratorie nelle sue specificità per cogliere meglio il valore dei pregiudizi sul genere femminile e prospettare soluzioni più adeguate per il futuro.

Il campo delle malattie respiratorie è oggi sicuramente il campo più interessante da indagare rispetto alle differenze di genere.

Esso offre all'osservazione dal punto di vista di genere alcuni aspetti molto interessanti:

- costituisce ancora oggi per molti un campo definito al maschile abitato da patologie a maggiore impatto sugli uomini;
- è un campo in cui alcune patologie come l'asma, sono state osservate nella loro differenza di genere, ma una osservazione *gender oriented* limitata al solo versante biologico-ormonale;
- è un campo in cui la prevalenza femminile, come nell'asma, compare solo in alcune fasce di età e non in altre;
- è un campo in cui solo ora (2002) ed in alcune parti del mondo (America) si sta evidenziando il sorpasso delle donne in alcune patologie come la BPCO;
- è un campo in cui emerge un trend assai preoccupante di elevazione dei rischi per la donna nel tumore al polmone, tumore che ha già superato per mortalità il tumore tradizionale delle donne, quello al seno;
- è un campo in cui si realizza un comportamento terapeutico, non sostenuto da evidenze eziologiche, di tipo altamente pregiudiziale come l'ablazione ovarica, è il caso della LAM;
- infine è un campo in cui sono evidenti in tutti i settori le differenze diagnostiche e terapeutiche che penalizzano maggiormente le donne rispetto agli uomini.

☐ Cominciamo quindi dall'asma ed osserviamo da vicino l'atteggiamento euristico degli studiosi nei confronti della patologia

Il campo viene offerto alla visuale come campo in cui vi è una prevalenza maschile del fenomeno. Solo con analisi più approfondite emerge la differenza di età che dà un diverso senso al coinvolgimento maschile e femminile nella patologia. Per i maschi è un fenomeno della infanzia e della pre-adolescenza, senza esiti gravi e con pochi casi di mortalità. Si tratta quindi di un fenomeno legato alla immaturità biologica dell'apparato respiratorio, superato generalmente ed in via naturale nell'età successiva dello sviluppo. Per le donne si tratta di un fenomeno che incalza a partire dalla post-adolescenza (18-20 anni), è una patologia della maturità che la accompagna la donna più a lungo dei maschi, per tutta la vita cioè, con punte di esacerbazione in concomitanza con la gravidanza e con la menopausa. Essa inoltre fa registrare casi più elevati di gravità, disabilità e mortalità nelle donne che non negli uomini della stessa fascia di età o della fascia giovanile.

⇒ Il primo bias di genere che evidenziamo è quindi la mancanza di questa lettura.

Nella descrizione della epidemiologia del fenomeno non è infatti sottolineata la sostanziale differenza che dà al genere femminile il primato di casi gravi e con maggiore disabilità, in un arco di tempo più ampio e on certo legato alla fase temporanea antecedente allo sviluppo puberale.

⇒ Il secondo bias riguarda l'interpretazione della prevalenza femminile nella età adulta.

L'età adulta è l'età fertile per le donne (ed evidentemente solo per le donne) e gli studi in prevalenza si sono focalizzati sull'associazione tra asma e variazioni dei livelli di estrogeno e progesterone. Numerosissimi gli studi su questo tema, ma le conclusioni sono state variabili, contraddittorie ed inconsistenti per quanto riguarda la ipotesi ormonale della donna in età fertile. Uguale inconsistenza hanno gli studi sull'asma della donna in menopausa.

⇒ Altro bias di genere è quindi la focalizzazione della differenza biologica limitata a quella ormonale riproduttiva.

Poco valore si dà ad un altro determinante biologico, che per il maschio prepubere è stato invece messo in luce: la diversa taglia ed il diverso calibro delle vie aeree. Quando la donna si fa adulta è lei che subisce la condizione di minore taglia e calibro delle vie aeree rispetto agli uomini, e ciò dovrebbe essere messo in relazione con la maggiore esposizione ai rischi ambientali.

⇒ Ancora un quarto bias di genere:

non solo si focalizza l'attenzione sulla vita riproduttiva e si lasciano inesplorati gli altri fattori biologici, ma si lascia inesplorata o non sufficientemente esplorata la vita produttiva e lavorativa della donna.

Al contrario si sarebbe agito nell'osservazione di una patologia a prevalenza maschile. E ciò nonostante i dati che provengono dal mondo del lavoro (dati dell'agenzia europea ed americana per la sicurezza ed il controllo delle malattie al lavoro) sull'associazione tra centinaia di sostanze allergizzanti sul lavoro e casi di asma tra le lavoratrici ed i lavoratori.

Eppure a dare la spinta a valutare questa associazione tra asma ed occupazione femminile c'è la contemporaneità di questi fenomeni: l'aumento di casi di asma nelle donne negli ultimi venti anni e sempre in questi ultimi venti anni, il massiccio ingresso delle donne al lavoro. Allo stesso modo e per gli stessi motivi dovrebbe essere sempre studiato l'impatto per il genere femminile dell'associazione tra lavoro domestico ed extra-domestico che in presenza di medesimi fattori di rischio (sostanze allergizzanti) in casa e fuori casa fa aumentare il tempo e la quantità di esposizione e con esso il rischio nelle donne.

⇒ Poi un ulteriore bias di genere di tipo metodologico.

Esso riguarda la mancanza di prospettiva storica nella considerazione del fenomeno patologico nelle donne: per gli uomini la variabile storica sarebbe stata presa in considerazione, visto che si tratta di fenomeni recenti collegati alle trasformazioni ambientali e lavorative, e certo non si sarebbero fatte in prevalenza ipotesi di tipo naturalistico. Naturalistica è infatti la eziologia ormonale riproduttiva, le cui variazioni sono certamente più lente e meno apprezzabili in brevi lassi di tempo, di quelle psico-sociali ed ambientali.

⇒ Se guardiamo alla pratica diagnostica e terapeutica si presentano altri bias di genere:

la sottodiagnosi, il minore indirizzo delle donne ad accertamenti strumentali, la minore rispondenza degli strumenti diagnostici alle donne; la minore rispondenza delle donne alle terapie. Succede allora come in tutte gli approcci alle patologie presentate dalle donne, una limitazione nell'impiego di strumenti diagnostico-clinici, le donne ricevono minori accertamenti diagnostici degli uomini in ogni patologia che non sia sesso-specifica. Così succede anche per l'asma con una sottostima del fenomeno perchè i criteri diagnostici, anche qui misurati sugli uomini, eludono più spesso l'inquadramento corretto per le donne: la determinazione da parte del medico ad esempio dei sintomi quali dispnea e respiro sibilante può risultare imprecisa e fuorviante nelle donne.

Ma anche gli strumenti per la diagnosi obiettiva, che possono meglio precisare la gravità dell'asma, e correggere errori legati alla rappresentazione soggettiva del problema, non sono tarati sulle donne. Risulta così ad esempio che gli uomini hanno migliori performance nell'esecuzione di manovre respiratorie forzate che rendono possibile una corretta misurazione del picco di flusso espiratorio (PEF).

⇒ Infine si segnala ancora il maggior ricorso delle donne a farmaci broncodilatatori in rapporto ad una maggiore percezione di dispnea a più bassa soglia di sintomi asmatici rispetto agli uomini, con successivi effetti dannosi sulla salute

Se guardiamo poi alla prevenzione dell'asma, non si visualizzano suggerimenti ed informazioni pratiche alle donne.

⇒ Anche per la prevenzione il bias di genere sulla focalizzazione della vita riproduttiva non permette di dare indicazioni utili alle donne.

In generale solo le donne in gravidanza sono allertate sul come fare, non tanto per tutelare la propria salute, quanto quella del nascituro.

Le donne rimangono poi all'oscuro su tutto il resto: non sono informate sui rischi che corrono, in maggior misura dei maschi, nell'ambiente del lavoro e nell'associazione tra lavoro fuori casa ed in casa; non sono informate come questa doppia associazione tra lavoro in casa e fuori le ponga più facilmente in contatto con le 300 e più sostanze allergizzanti individuate dalla Agenzia europea del lavoro; inoltre nulla sanno di queste sostanze se lavorano solo in casa, o se svolgono solo lavori precari senza tutela.

Ancora non sono allertate le donne su altri dati interessanti come l'aumento di peso e l'asma. Eppure l'aumento di peso lo abbiamo in gravidanza e può esservi in menopausa, proprio in quei due momenti della vita della donna in cui è segnalata una esacerbazione del fenomeno. E l'aumento del peso è un fattore di esacerbazione dell'asma visto che, cosa facilmente intuibile, può creare un maggiore stress delle vie respiratorie, inducendo in concomitanza con fattori ambientali e situazionali reazioni asmatiche più evidenti.

L'osservazione del campo di studio dell'Asma ci permette di avere in sintesi un quadro generale e completo di come le donne soffrano in concreto delle prospettive pregiudiziali della ricerca medica. Queste prospettive come ben si può vedere sono parziali, limitate e miopi nei confronti della popolazione femminile rispetto a quella maschile. Esse poi inevitabilmente si traducono in condizioni di maggiore disabilità delle donne, se non maggiore mortalità, e insuccessi della terapia e della prevenzione.

□ Passiamo ora a valutare il campo di studio della BPCO e del tumore al polmone.

Per la BCPO non abbiamo molte ricerche orientate al genere, nè molte ricerche focalizzate sulla vita riproduttiva della donna proprio perchè l'acquisizione del rischio per le donne è molto recente.

Si valuterà successivamente se in America, dove il problema è esploso quali strade si cercherà di percorrere, se quelle tradizionali legate al genere inteso in modo limitato alla sola differenza biologico-riproduttiva, o quelle mirate anche all'analisi dei nuovi rischi occupazionali e socio-ambientali.

Allo stato anche per queste patologie, vi è sottostima e maggiore sottodiagnosi nelle donne che non negli uomini: le donne infatti presentano meno sintomi evidenti all'osservazione medica. Uno studio, simile a quello condotto sulla malattia coronarica e sulle differenze di atteggiamenti diagnostico-trattamentali dei medici, ha mostrato la presenza di pregiudizi nei medici che tendono a sottostimare la diagnosi di BPCO rispetto a quella di asma nelle donne e viceversa nei maschi. Queste improprie differenze diagnostiche si riducono con il ricorso ad indagini obiettive come la spirometria, che però è maggiormente utilizzata negli uomini.

Nella diagnosi della BPCO vi è un'altra differenza uomo-donna che interagisce negativamente con la diagnosi corretta della patologia nelle donne. Le donne infatti mantengono più a lungo, degli uomini le capacità di esercizio respiratorio, avvantaggiate in questo dal fatto che il movimento respiratorio è prevalentemente toracico anzichè diaframmatico.

Questo così detto “vantaggio”, che consente di tollerare più a lungo situazioni respiratorie patologiche, si trasforma poi in un serio danno alla salute per il fatto che tende ad occultare i sintomi e fa giungere le donne tardivamente ad una diagnosi corretta ed in condizioni di maggiore gravità. Ciò probabilmente è dovuto anche alla cattiva informazione dei medici sulle differenze biologiche tra i sessi in rapporto all’apparato respiratorio.

Anche i trattamenti con i farmaci le donne sono svantaggiate: l’uso di spray dosati nella BPCO ad esempio ottengono meno risultati sulla capacità respiratoria nelle donne, come per l’asma.

L’utilizzo di indagini diagnostiche invasive (tumore al polmone ad esempio) è minore nelle donne, come in ogni settore medico, ma non solo, vi è da aggiungere che queste tecniche diagnostiche, tarate sugli uomini, risultano meno appropriate se applicate alle donne.

Per ambedue le patologie l’esplorazione de i fattori di rischio è carente: poco si sa sulla correlazione di queste patologie nelle donne con l’ambiente lavorativo.

I fattori di rischio nell’ambiente lavorativo sono meno riconosciuti se si tratta del lavoro professionale; sono poi del tutto nascosti ed inesplorati se si tratta dei rischi collegati al lavoro domestico, dove le donne non ricevono informazioni di alcun tipo.

Anche la specificità della esposizione delle donne al rischio del fumo è poco documentata e non adeguatamente pubblicizzata. Fatto sta che negli ultimi anni si è assistito ad una riduzione dell’abitudine al fumo negli uomini e ad un incremento nelle donne e tra le giovanissime.

Il rischio “fumo di sigaretta” come fattore centrale sia per la BPCO che per il tumore al polmone, non è stato ben focalizzazione in rapporto alle esigenze di salute delle donne.

Diciamo allora che per anni, la percezione sociale del rischio di tumore al polmone o di BPCO è stato associato al mondo maschile e le donne si sono sentite protette. Le uniche campagne incisive hanno riguardato il periodo della gravidanza ed il rischio per il nascituro.. Non si sono avute campagne *a misura di donna*, e soprattutto campagne informative sugli specifici rischi, e sul maggiore impatto che il fumo attivo ma anche e soprattutto il fumo passivo, possono avere sulla salute polmonare della donna rispetto a quella maschile.

Le donne ad esempio non sono informate dei rischi che corrono a convivere con un compagno forte fumatore, o non sanno che l’associazione tra fumo attivo e fumo passivo, anche in ambiente lavorativo, è più incisivo sulla loro salute che non su quella degli uomini.

Non è allora adeguata la informazione sui pacchetti di sigarette della nocività del fumo: le donne la leggono ancora come rischio a prevalenza maschile, non indirizzato a loro.

Se le donne non sono allertate sui rischi del fumo, non sono allertate neanche le loro figlie, o rispetto alle insegnanti, le studentesse, che oggi costituiscono anche una categoria a rischio per il preoccupante aumento dell’abitudine al fumo.

Non è poi studiato a sufficienza il rapporto tra stress, che colpisce più donne che uomini al lavoro in casa e fuori casa e l’aumento dell’abitudine al fumo tra le donne.

Non è inoltre studiato il rapporto tra fumo e dieta cosa che interessa moltissimo le nuove generazioni di donne così pronte ad assumere comportamenti non salutari se c’è di mezzo il modello estetico della magrezza.

☐ La Tuberculosis è una patologia considerata a prevalenza maschile. Ma anche qui emerge il pregiudizio sociale che fa sì che le donne arrivino tardi alla diagnosi e muoiano per questo più degli uomini.

Anche qui poi abbiamo dati sulle fasce di età in cui si leggono prevalenze stratificate: le bambine sono più vittime della TB; dai 16 anni in poi il trend cambia e vi sono più uomini che donne ad ammalarsi.

La stessa Organizzazione Mondiale della Sanità, considerando la TB come la malattia infettiva a più alto tasso di mortalità tra le donne, mette in guardia dal considerare questa prevalenza maschile corretta. Le differenze di genere, che comprendono anche il minor potere e il minor accesso alle risorse da parte delle donne, possono incidere nel senso di una sottorappresentazione della malattia tra le donne adulte, per il fatto che le donne adulte con figli e con minori risorse e capacità di accesso alle risorse, si sottopongono meno ai tests per la salute compresi quelli per la diagnosi della Tuberculosis. Questa sotto-rappresentazione sociale ed economica della malattia tra le donne potrebbe spiegare ragionevolmente le differenze di andamento della prevalenza della patologia tra uomini e donne rispetto all'età: più o meno simile in età prepubere con lieve predominanza femminile fino ai 14 anni, poi simile fino a 16 anni e poi prevalenza maschile in un rapporto di 2 :1 nell'età adulta.

Queste differenze potrebbero essere effetto del diverso impatto che la patologia ha sugli uomini e sulle donne relativamente a problemi di ordine sociale ed economico. Le donne infatti non solo hanno meno accesso alle cure, ma in alcuni paesi tendono a nascondere la malattia, a tollerarla maggiormente per paura dei suoi effetti in termini di isolamento sociale e familiare e, non ultimo, di abbandono da parte del partner. Il dato della sottorappresentazione della malattia è confermato da ricerche che valutano la maggiore l'emersione del sommerso quando gli screening per la tubercolosi sono effettuati in unità mobili territoriali, che vanno incontro alle donne, invece che in presidi ospedalieri fissi e lontani dalle occupazioni quotidiane delle donne. (WHO, Women's Health: Disease Burden-Tuberculosis. [http:// w3.who.sea.org/women2/tb.htm](http://w3.who.sea.org/women2/tb.htm))

Il caso TB mostra quindi altre differenze di genere direttamente legate alla minore possibilità delle donne di accedere alle cure, e alla loro posizione di maggiore povertà e minor potere nel mondo.

☐ La Linfangioleiomiomatosi ovvero LAM.

Tra tanti problemi che il campo delle patologie respiratorie offre, ve n'è uno che sembra uscire da un passato poco felice per le donne: La LAM, trattata con la terapia di ablazione delle ovaie.

Si tratta di una malattia rarissima, che per avere la sua connessione quasi esclusiva con il genere femminile è stata considerata fortemente ormone-correlata e trattata su base ormonale anche senza evidenze eziologiche in questo senso.

L'osservazione che la malattia compaia in età fertile (ma quante sono le malattie che cominciano dopo l'adolescenza?) e che la progressione dei sintomi è correlata con la gravidanza (ma quante malattie sotto lo stress psico-fisico della gravidanza mostrano esacerbazioni?) e ciò predispone alla terapia manipolativa fino alla ablazione chirurgica delle ovaie.

La Lam è una delle pochissime malattie quasi esclusivamente femminile, che non interessa l'apparato riproduttivo. Ma solo perchè colpisce le donne quasi esclusivamente viene curata come se fosse una patologia dell'apparato riproduttivo, con una ablazione di un organo sano. Ricorda in qualche modo l'asportazione dell'utero sano come prevenzione di una possibile malattia (il tumore all'utero).

Il pregiudizio di genere in questo caso colpisce fortemente le donne: l'apparato riproduttivo femminile in medicina è spesso considerato fonte di probabile malattia, vuoi fisica vuoi mentale, e come tale è messa al centro di operazioni di manipolazione medica, che non trovano corrispondenza nel rapporto tra la medicina e la salute maschile.

DEFINIZIONE E CRITERI DIAGNOSTICI, EPIDEMIOLOGIA, FATTORI DI RISCHIO DELLE PATOLOGIE POLMONARI CON IMPATTO PREVALENTE O SIGNIFICATIVO SULLA POPOLAZIONE FEMMINILE:

1. ASMA
2. BPCO
3. TUBERCOLOSI
4. PNEUMOPATIE INFILTRATIVE DIFFUSE
5. TUMORE DEL POLMONE

1. ASMA

1.1 DEFINIZIONE

L'asma è una malattia cronica delle vie aeree caratterizzata da ostruzione bronchiale più o meno accessoriale solitamente reversibile spontaneamente o in seguito a terapia, da iperreattività bronchiale e da un accelerato declino della funzionalità respiratoria che può evolvere in alcuni casi in una ostruzione irreversibile delle vie aeree.

Nella patogenesi di queste alterazioni intervengono numerosi meccanismi, in particolare infiltrazione di cellule infiammatorie, rilascio di mediatori e rimodellamento delle vie aeree. I meccanismi che contribuiscono alla broncoostruzione sono almeno quattro: contrazione del muscolo liscio delle vie aeree, edema della parete bronchiale, formazioni di tappi di muco che occludono il lume ed alterazioni strutturali della parete delle vie aeree.

Clinicamente, si manifesta con dispnea, respiro sibilante, tosse, senso di costrizione toracica, la cui intensità varia in rapporto alla entità della ostruzione bronchiale ed al grado della sua percezione da parte del paziente.

Sebbene non sia ancora possibile guarire l'asma, essa può essere efficacemente controllata con l'impiego di farmaci ed altre strategie di gestione della malattia.¹

1.2 I PIÙ COMUNI FATTORI RISCHIO

I fattori di rischio dell'asma bronchiale si possono classificare in fattori individuali che predispongono gli individui alla malattia, e fattori ambientali, che influenzano la suscettibilità all'insorgenza dell'asma in individui predisposti, la riacutizzano e/o determinano la persistenza dei sintomi.

➡ Fattori individuali:

- Predisposizione genetica
- Atopia
- Iperresponsività bronchiale
- Sesso

¹ Global Initiative for Asthma (GINA) 2003

- Razza/etnia

➡ Fattori Ambientali:

Allergeni

- Allergeni domestici(Acari, Allergeni animali,Allergeni da scarafaggi, Funghi, muffe e lieviti
- Allergeni degli ambienti esterni (Pollini, funghi, muffe e lieviti)

Irritanti:

- Fumo (attivo e passivo)
- Inquinamento ambientale (ambienti esterni ed interni)
- Sforzo fisico ed iperventilazione
- Aria fredda o variazioni delle condizioni climatiche
- Emozioni intense e stress
- Odori intensi, esalazioni di vernici, inquinanti aerei come gli spray

Altri:

- farmaci come aspirina e beta bloccanti
- solfiti nei cibi (es. frutta secca) e nelle bevande (vino)
- reflusso gastroesofageo (GERD)
- Condizioni socioeconomiche
- Alimentazione. Obesità
- Infezioni respiratorie (raffreddori, influenza..)

1.3 ASMA: EPIDEMIA DI UNA MALATTIA CRONICA

L'importanza dell'asma come malattia respiratoria cronica, sia che essa esordisca nell'infanzia, nell'adolescenza o nella vita adulta, è dimostrato dall'incremento della sua prevalenza , morbilità e mortalità. La letteratura scientifica internazionale ha infatti segnalato un incremento della frequenza di asma bronchiale nell'infanzia negli ultimi 2-3 decenni. Si tratta di un fenomeno mondiale: secondo l'OMS ne sono affetti da 100 a 150 milioni di persone nel mondo, con oltre 180.000 morti all'anno.Si prevede una crescita annua del 20%. Il numero di persone affette da asma è più che raddoppiata negli ultimi 15 anni negli Stati Uniti ed essa continuerà a rappresentare un grosso problema di salute pubblica soprattutto nella popolazione adulta nella quale ovviamente si riflette la persistenza dell'asma ad esordio infantile e la emergenza di nuovi casi in età più avanzata. Negli adulti si registrano tassi di mortalità e morbilità per asma maggiori nelle donne di tutte le razze rispetto agli uomini.

I dati dello studio ISAAC, hanno stimato una prevalenza di asma fra i paesi partecipanti, del 10% nei bambini di 6-7 anni e dell'11% nei ragazzi di 13-14 anni pur esistendo un'ampia variabilità tra le diverse aree , con valori compresi tra 1,4-4,2% (Albania, Cina, India, Indonesia, Polonia) e il 26,5-27,1% (Australia, Inghilterra, Irlanda, Costa Rica, Nuova Zelanda).²

² Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Eur Respir J 1998; 12:315-35

Appare piuttosto chiaramente dai diversi studi, che i paesi interessati da una più rapida occidentalizzazione sono quelli che presentano i tassi di morbosità maggiori. In Italia la prevalenza di asma bronchiale nei bambini di 6-7 anni è risultata del 9% con una modesta variabilità fra i centri (dal 4,6% all'11,1%) e nei ragazzi di 13-14 anni si è riscontrata una analoga frequenza. Gli studi sulla incidenza della malattia sono meno numerosi e hanno riportato, con indagini longitudinali e trasversali, valori variabili tra lo 0,2% per anno negli USA al 2,6% in Australia.

L'asma professionale ovvero quella acquisita tramite esposizione ad agenti inquinanti nell'ambiente di lavoro, che rappresenta negli Stati Uniti dal 6 al 21% dei casi di asma di recente esordio, è diventata la più comune malattia polmonare professionale³

Si riscontra in genere una maggiore incidenza, gravità e mortalità nei ceti sociali più svantaggiati. Questo è spiegato dalle diverse condizioni di vita e dalla diversa qualità dell'ambiente domestico.

Si deve inoltre tener conto del fatto che il grado di accesso all'assistenza medica e all'informazione può essere molto variabile e che l'educazione, determinante nella gestione della malattia da parte del paziente, non è certamente dispensata in modo uniforme e indifferente.

1.4 ASMA E GENERE

Differenze di genere nella prevalenza e severità dell'asma variano con l'età e possono essere attribuite a differenze nella suscettibilità biologica legate a variazioni dell'assetto ormonale con l'età, ad esposizioni ambientali, alla accessibilità ai servizi sanitari.

Lo studio ECHRS condotto su campioni di popolazione generale di 20-40 anni in Europa e in alcuni paesi extraeuropei nei primi anni 90', indica che la frequenza di asma è maggiore nei maschi per quanto concerne la fascia di età più giovane.⁴

Negli adulti si registrano tassi di mortalità e morbidità per asma maggiori nelle donne di tutte le razze rispetto agli uomini.

In due momenti della vita della donna, la gravidanza e la menopausa, la malattia può presentare particolari caratteristiche e complicazioni.

L'asma e il wheezing (respiro sibilante) sono più comuni nei maschi in età prepubere. All'età di 14 anni il rischio di asma è quattro volte maggiore e il rischio di ospedalizzazione tre volte superiore nei ragazzi rispetto alle ragazze.

Tali differenze possono essere in parte attribuite a motivi fisiologici ovvero alla minore taglia e calibro delle vie aeree dei ragazzi rispetto alle ragazze di quell'età.

Vi è evidenza che lo sviluppo delle vie aeree è diverso nei due sessi con un andamento relativamente lento di sviluppo delle vie aeree in relazione alla crescita del volume polmonare negli uomini, un vero e proprio sviluppo disarmonico. Nelle donne si registra invece una crescita delle vie aeree proporzionata ai volumi polmonari che in conseguenza determina flussi aerei più elevati a vari livelli di capacità polmonare totale rispetto agli uomini. Considerando che i sintomi legati alla ostruzione delle vie aeree

³ <http://aspe.hhs.gov/sp/asthma/overview.htm#epidemic>

⁴ Variation in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Eur Respir J 1996; 9: 687-95

sono influenzati dai valori di base, questo pone gli uomini in una situazione di svantaggio e se a questo si aggiunge l'aumentato tono della muscolatura liscia tracheobronchiale e probabilmente più alte concentrazioni sieriche di IgE in età prepubere si capisce come tali modifiche li predispongano ad una più facile ostruzione in risposta a vari stimoli broncocostrittori.⁵

Un'ulteriore conferma a tale teoria deriva dal fatto che la differenza nella prevalenza della malattia tra i due sessi scompare dopo i 10 anni, epoca nella quale, probabilmente a causa dell'aumento delle dimensioni del torace, che si verifica nei maschi durante la pubertà, il rapporto diametro/lunghezza dei bronchi e dei bronchioli diventa uguale in entrambi i sessi.⁶ Durante la pubertà e le età successive il rapporto si inverte, con una maggiore prevalenza di asma nel sesso femminile, rispetto a quello maschile. E' anche interessante notare che l'asma indotto da aspirina è più frequente nelle donne.⁷

All'età di 20 anni vi è una chiara predominanza di asma nel sesso femminile. Il rischio di ospedalizzazione per la patologia è di 2,5 - 3 volte maggiore per le donne rispetto agli uomini. Inoltre nelle donne asmatiche è stata segnalata una maggiore prevalenza di atopia, una incrementata iperresponsività bronchiale, aumento della morbilità e più lunghe degenze ospedaliere per tale patologia rispetto agli uomini, con l'avanzare dell'età.⁸ In qualche misura, questo capovolgimento di fronte può essere attribuito a motivi fisiologici cui si faceva cenno prima in questo caso al più piccolo calibro relativo delle vie aeree nelle donne rispetto ai maschi dopo la pubertà, ma altri fattori possono contribuirvi incluso i cambiamenti nell'assetto ormonale, che si verificano normalmente con l'età.

L'asma e il respiro sibilante non possono però essere spiegate solo da differenze di genere di tipo strutturale e/o funzionale delle vie aeree dato che anche le risposte infiammatorie nella parete bronchiale sono coinvolte nella genesi della ostruzione delle vie aeree. In particolare differenze nelle risposte immuni che si attuano durante l'adolescenza sono chiamate in causa nel determinare differenze di genere nell'asma e nell'atopia. A queste si aggiungono differenze nelle esposizioni ambientali/occupazionali, differenze nella qualità dell'assistenza e nell'accesso alle strutture sanitarie, differenze nel trattamento dell'asma e nella adesione ai protocolli terapeutici e differenze nella percezione della malattia.⁹ In questo contesto è importante distinguere tra i determinanti biologici delle differenze di genere nella patologia asmatica dai determinanti socioculturali e ambientali.

⁵ Smith JM, Harding LK, Cumming G. The changing prevalence of asthma in school children. Clin Allergy 1971; 1:57-61

⁶ de Marco R, Locatelli F et al. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. Am J Respir Crit Care Med 2000;162: 68-74

⁷ Szczeklik A, et al. Natural history of aspirin- induced asthma. AIANE Investigators European Network on Aspirin- Induced Asthma. Eur Respir J 2000; 16: 432-6

⁸ Trawick DR, Holm C, et al. Influence of gender on rates of hospitalization, hospital course, and hypercapnea in high-risk patients admitted for asthma: a 10-year retrospective study at Yale- New Haven Hospital. Chest 2001;1: 115-119

⁹ Osborne ML, Vollmer WM, et al. Characteristics of patients with asthma within a large HMO. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 123- 128

1.5 DETERMINANTI BIOLOGICI E SOCIALI DELL'ASMA

□ Determinanti Biologici

La severità dell'asma nelle donne può essere soggetta a variazioni in occasione dei cicli mestruali e in gravidanza e lo stesso capovolgimento di prevalenza dell'asma e di altre condizioni atopiche nei due sessi all'epoca della pubertà suggerisce un ruolo per i principali ormoni sessuali femminili, progesterone ed estrogeni.¹⁰¹¹

Il 30-50 % delle donne asmatiche riferisce asma premestruale sebbene un deterioramento della funzione delle vie aeree possa verificarsi anche in fase ovulatoria.¹²

La iperreattività bronchiale aspecifica e la iperreattività cutanea aumentano durante il ciclo mestruale raggiungendo un picco nella fase luteinica e follicolare, proprio quando gli ormoni steroidi sessuali sono ai loro più alti livelli. Gli estrogeni potenziano, mentre il testosterone inibisce la liberazione degli eosinofili.¹³ Il testosterone è un potente inibitore dell'istamina. L'estrogeno aumenta, mentre il testosterone e il tamoxifene, antagonista estrogenico, inibiscono la degranolazione delle mastcellule.¹⁴ In soggetti non asmatici in fase mestruale i recettori beta2 sono up-regolati. Nei soggetti con asma in fase mestruale la up-regolazione ciclica è assente. Così la fluttuazione ciclica dei sintomi asmatici può essere correlata alla mancata up-regolazione dei beta2 adreno recettori e ad una incrementata iperresponsività delle vie aeree alla adenosina monofosfato.^{15 16}

Anche la riduzione premestruale dei livelli sierici di estrogeni può giocare un ruolo, ed è stato suggerito che la somministrazione esogena di estrogeni può migliorare il picco di flusso e attenuare i sintomi respiratori. In donne asmatiche in età fertile, non responsive alla terapia corticosteroidica standard, la terapia ormonale sostitutiva può incrementare il FEV1. L'uso della pillola contraccettiva sia a base di estrogeni e progestinici, sia con soli estrogeni, può ridurre la fluttuazione sintomatologica osservata nelle pazienti con asma premestruale e quindi controllare gli episodi di asma mensili. Inoltre, le donne che assumono contraccettivi orali hanno una capacità polmonare totale più elevata rispetto a chi non li usa durante la fase follicolare del ciclo mestruale e la terapia ormonale sostitutiva nelle donne in menopausa può essere associata a più elevati valori di FEV1 rispetto alle donne che non la assumono.¹⁷

¹⁰ Hanley SP. Asthma variation with menstruation. *Br J Dis Chest* 1981; 75: 306-308

¹¹ Nelson- Piercy C. Asthma in pregnancy. *Thorax* 2001; 56: 325-328

¹² Eliasson o, Scherzer HH et al. Morbidity in asthma in relation to the menstrual cycle. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 87-94

¹³ Hamano N, Terada N et al. Effect of sex hormones on eosinophilic inflammation in nasal mucosa. *Allergy Asthma Proc* 1998; 19: 263-9

¹⁴ Vliagoftis H, Dimitriadou V et al. Estradiol augments while tamoxifen inhibits rat mast cell secretion. *Int Arch Allergy Immunol.* 1992; 98: 398-409

¹⁵ Juniper EF, Kline RS, et al. Airway responsiveness to methacholine during the natural menstrual cycle and the effect of oral contraceptive. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1039-1042

¹⁶ Tan SK, McFarlane LC, Lipworth BJ. Paradoxical down-regulation and desensitization of β_2 -adrenoreceptors by exogenous progesterone in female asthmatics. *Chest* 1997; 111: 847-851

¹⁷ Carlson CL, Cushman m et al. Hormone replacement therapy is associated with higher FEV1 in elderly women. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 423-428

I risultati degli studi sugli effetti della gravidanza sull'asma sono contrastanti. Le differenze evidenziate possono essere però il risultato delle differenti metodologie e dei diversi parametri di misura impiegati.¹¹

Studi clinici dimostrano che l'asma in gravidanza peggiora in un terzo dei casi, migliora in un altro terzo e rimane stabile nel restante terzo. In accordo con alcuni studi, le donne con asma più severo steroido-dipendente, sperimentano maggiori esacerbazioni della sintomatologia asmatica specie nelle fasi finali della gravidanza mentre altri studi affermano che i sintomi si riducono nel terzo trimestre e che nel 26-40% dei casi si registra un incremento dell'asma nel post-partum. Gli elementi patogenetici che sostengono i suddetti dati clinici si pensa risiedano in una depressione della funzione dei T linfociti, in variazioni nel livello degli ormoni sessuali e di altri ormoni steroidei nonché in fattori antinfiammatori correlati alla gravidanza.

Altri dati provengono inoltre da quegli studi che hanno analizzato gli effetti sull'asma delle variazioni ormonali che si registrano con l'invecchiamento e quelli connessi all'impiego della terapia ormonale sostitutiva in menopausa. L'uso di estrogeni è stato associato con una ridotta iperresponsività all'istamina in donne sane non fumatrici in menopausa. Quelle che assumevano estrogeni infatti mostravano un più basso decremento del FEV1 a seguito del challenge con istamina, dimostrando che gli ormoni estrogeni hanno qualche effetto inibitorio sulla iperreattività bronchiale.¹⁸ Su una coorte di 2353 donne di età superiore ai 65 anni nello studio Cardiovascular Heart Study, la terapia ormonale sostitutiva era associata in maniera significativa con una bassa prevalenza di ostruzione bronchiale.

Tuttavia, a differenti conclusioni si è giunti nello studio Nurses Health Study nel quale le donne in menopausa che assumevano terapia sostitutiva ormonale da 10 anni e più, avevano un rischio 2 volte più elevato, corretto per l'età, di sviluppare asma rispetto alla controparte che non assumeva la terapia.¹⁹

I dati raccolti da un questionario nel Copenhagen Heart Study hanno dimostrato solo una debole associazione tra la terapia sostitutiva ormonale e il self report di asma ma hanno rilevato nelle donne in età fertile che assumevano contraccettivi orali, una maggiore prevalenza di asma (6,2%) rispetto alle donne senza terapia(4,8%).²⁰

Gli estrogeni in vivo hanno dimostrato di possedere proprietà antinfiammatorie, e nelle donne sane in menopausa la somministrazione di estradiolo riduce le risposte cutanee di ipersensibilità ritardata e le reazioni miste linfocitarie. Gli estrogeni ed il progesterone riducono la capacità ossidativa prodotta dallo stimolo fagocitario ed inibiscono la degranolazione dei neutrofili; i recettori per gli estrogeni e il progesterone sono sovraespressi sulle mucose dei soggetti allergici e sono presenti principalmente sugli eosinofili attivati.²¹

¹⁸ Lieberman D, Kopernic F, et al. Influence of estrogen replacement therapy on airway reactivity. *Respiration* 1995; 62: 205-208

¹⁹ Troisi RJ, Speizer FE et al. Menopause, post-menopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. *Am J Respir Crit Care med* 1995; 152: 1183- 1188

²⁰ Lange P, Parner J et al. Exogenous female sex steroid hormones and risk of asthma and asthma-like symptoms : a cross sectional study of the general population. *Thorax* 2001; 56: 613-616

²¹ Balzano G, Fuschillo S et al. Asthma and sex hormones. *Allergy* 2001; 56: 13-20

Questi meccanismi sottolineano un effetto protettivo degli estrogeni sulla funzione polmonare mentre le ragioni per cui tali ormoni possono predisporre alle malattie polmonari non sono ancora chiare.

In conclusione gli studi sulle connessioni tra ormoni femminili e meccanismi di produzione ed esacerbazione dell'asma non sono chiari e univoci

□ Determinanti socio-culturali ed ambientali

I determinanti socio-culturali ed ambientali che trovano nella Comunità internazionale maggiore consenso e studi sorretti da maggiore evidenza (air-pollution, asthma work-related, ecc.) sono stati meno discussi e valutati in rapporto alle differenze di genere

Inoltre sono stati poco approfonditi i diversi comportamenti psico-sociali uomo-donna rispetto alla malattia asmatica.

➡ L'elevazione dei tassi di morbilità tra le donne negli ultimi anni sono associabili con le preferenziali esposizioni delle donne a stimoli ambientali come a sostanze chimiche irritanti o ad aeroallergeni in ambiente domestico e lavorativo.

A tale proposito si stima che nel 9% dei casi di asma nell'adulto, comprendendo sia i casi di nuova insorgenza sia gli aggravamenti di asma preesistente, vi sia una relazione con l'attività lavorativa.

Oltre 300 sostanze sono state descritte come agenti eziologici di asma professionale. Dato che la gestione dell'asma professionale, una volta diagnosticata, richiede frequentemente che il paziente cambi attività lavorativa, la diagnosi comporta considerevoli implicazioni socio-economiche che rischiano di gravare maggiormente sulle donne sulle quali si scarica anche il peso delle esposizioni lavorative in ambito domestico.

➡ Altro argomento che merita approfondimento è quello del diverso atteggiamento delle donne nei confronti della malattia asmatica come pure la diversa percezione dei sintomi nei due sessi da cui derivano difficoltà nel corretto inquadramento diagnostico e bias di genere relativi alla diagnosi.

E' ovvio che una maggiore attenzione alla propria salute si associa ad una minore mortalità laddove un atteggiamento antitetico può determinare un ridotto utilizzo delle risorse sanitarie e quindi prognosi peggiori. Le differenze di genere nella percezione dei sintomi nei pazienti asmatici, in particolare nei casi di asma di grado lieve- moderato sono molto interessanti per i riflessi che esse possono avere nella diagnosi e nel trattamento della patologia asmatica.

Alcuni studi rilevano che la percezione della dispnea e la media del consumo di farmaci broncodilatatori sono sensibilmente più elevati, mentre la qualità di vita nella malattia asmatica è sensibilmente ridotta nelle donne rispetto alla controparte maschile.²² Il misconoscimento di questi dati può ingenerare difficoltà nella interpretazione dei sintomi riferiti da donne nei confronti delle quali è stato anche evidenziato un diverso atteggiamento diagnostico dei medici rispetto a quanto rilevato negli uomini. Questo atteggiamento a volte pericolosamente

²² Weiner P, Massarwa F. The influence of gender on the perception of dyspnea in patient with mild-moderate asthma Harefuah. 2002; 141: 515-8

discriminatorio può conseguentemente sottostimare il dato patologico nelle donne rispetto a quadri di asma dello stesso livello di gravità riscontrati nel sesso maschile.

- L'asma è associata con l'aumento di peso nelle donne ma non nei maschi indipendentemente dal livello di attività fisica.

Uno studio longitudinale²³ condotto su 4.547 soggetti adulti seguiti per oltre 10 anni ha evidenziato che i casi di asma di nuova diagnosi nel corso del follow-up erano associati ai cambiamenti del body mass index (BMI) con un maggior rischio associato a un più alto BMI e questa associazione, dopo stratificazione dei dati per sesso e aggiustamento per gli altri fattori, era osservata solo nelle donne. Lo studio non conferma che sia l'asma di recente diagnosi ad essere la causa dell'incremento di peso attraverso una riduzione dell'attività fisica come è stato già ipotizzato per spiegare l'incremento della prevalenza dell'asma tra i bambini in età scolare, piuttosto suggerisce che l'aumento di peso precede la diagnosi di asma a cui potrebbe essere associato in maniera causale²⁴.

- *Bias* di genere nelle diagnosi di asma sono ancora più evidenti se essa viene posta in base alla sola visita medica e al rilievo auscultatorio di respiro sibilante o sulla scorta di parametri obiettivi (come la spirometria, la variabilità del picco di flusso espiratorio (PEF) e lo studio della iperreattività bronchiale aspecifica). La determinazione da parte del medico dei sintomi quali dispnea e respiro sibilante può infatti risultare imprecisa con il rischio di sottostimare la prevalenza dell'asma dato questo evidenziato in particolare nei confronti delle giovani donne²⁵ mentre le misure di limitazione del flusso aereo, la sua reversibilità e la sua variabilità sono considerate essenziali per stabilire una chiara diagnosi di asma. Il monitoraggio a lungo termine del PEF in pazienti con asma persistente, utile soprattutto nei pazienti con scarsa percezione dei sintomi, rappresenta una misura auspicabile in quanto consente un controllo della severità dell'asma e rappresenta un buon indice di risposta alla terapia. Sono state evidenziate differenze di genere nel corretto uso del misuratore di picco di flusso. Gli uomini mostravano migliori performance nella esecuzione delle manovre espiratorie forzate rispetto alle donne il che suggerisce la necessità di eseguire degli studi di genere controllati che esaminino l'uso del misuratore di picco di flusso sia in età pediatrica che nell'età adulta.²⁶

La più bassa soglia di percezione del sintomo dispnea nelle donne, è un elemento che deve essere attentamente valutato dal medico in quanto questo tipo di comportamento si associa frequentemente ad un consumo smodato di farmaci broncodilatatori al bisogno e se non corretto con una attenta valutazione dell'intero

²³ Beckett WS, Jacobs DR jr et al. Asthma is associated with Weight Gain in Females but not Males, Independent of Physical Activity. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 2045-2050

²⁴ Platts-Mills TA, Woodfolk JA et al. Changing concepts of allergic disease: the attempt to keep up with real changes in lifestyle. J Allergy Clin. Immunol 1996; 98: S297-S306

²⁵ Henriksen AH, Dolmen TL, Bjermer L. Gender differences in asthma prevalence may depend on how asthma is defined. Respir Med 2003; 97: 491-7

²⁶ Chafin CC, Tolley E et al. Are there gender differences in the use of peak flow meters? J Asthma 2001; 38: 541-3

impianto terapeutico di base, può minacciare la salute stessa delle donne per i seri effetti collaterali legati all'abuso di questo tipo di farmaci .

- *Bias* di genere nel trattamento dell'asma sono evidenziate dalla scarsa attenzione da parte dei medici verso alcuni aspetti particolari quali la corretta esecuzione della terapia inalatoria mediante gli spray dosati. E' stata infatti segnalata un più alta percentuale di manovre non corrette di tecnica inalatoria ed una inadeguata modalità di impiego di tali dispositivi terapeutici nelle donne rispetto agli uomini.²⁷ Tuttavia i medici tendono ad uniformare le scelte terapeutiche nei due sessi e in tal modo finiscono per alterare la compliance alla terapia che tanto valore riveste nel controllo delle patologia asmatica.
- Il genere influenza anche gli accessi ospedalieri per asma : infatti si registra una predominanza di ricoveri ospedalieri per asma nei ragazzi in età prepubere e un aumento nelle donne dopo la pubertà Dall'età di 20 a 50 anni risultano triplicate le ammissioni ospedaliere per asma nelle donne rispetto agli uomini. ²⁸Altri fattori oltre a quelli biologici contribuiscono a determinare differenze di genere nel rischio di ospedalizzazione per asma .
- Anche situazioni di stress possono esser coinvolte nel determinare una maggiore ospedalizzazione per asma, vista la tendenza delle vie aeree a costringersi a seguito di stimoli emozionali positivi o negativi.²⁹ ***E le donne sono esposte più degli uomini a maggiori eventi stressanti.***
- Differenze di genere sono rilevabili anche nel decorso clinico del ricovero per asma nei due sessi cui almeno in parte possono contribuire differenze nelle risposte ventilatorie alla ostruzione al flusso aereo o nelle risposta alla ipercapnia nei due sessi.
I pazienti maschi asmatici ad alto rischio tendono a sviluppare gradi più marcati di insufficienza respiratoria e ad essere più ipercapnici delle corrispondenti pazienti donne.³⁰ Si è ipotizzato che il motivo possa risiedere nel fatto che in questa categoria di pazienti le donne hanno una più bassa soglia sintomatologica rispetto agli uomini e a più bassi gradi di resistenza delle vie aeree e questo induce il medico a praticare non solo più precocemente ma anche più frequentemente nelle donne in corso di esacerbazioni di asma , un esame come l'emogasanalisi arteriosa che consente di allertare sul grado di insufficienza respiratoria al fine da mettere in atto le opportune misure terapeutiche

L'asma infine condiziona in maniera differente la qualità di vita negli uomini e nelle donne. Infatti le donne mostrano una qualità di vita peggiore rispetto agli uomini

²⁷ Goodman DE, Israel E et al. The influence of Age, Diagnosis, and Gender on Proper Use of Metered-Dose Inhalers. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 1256-61

²⁸ http://cureresearch.com/artic/asthma_nwhic.htm#1

²⁹ Ritz T, Steptoe A et al. Emotions and stress increase respiratory resistance in asthma. Psychosomatic Medicine 2000 ; 62: 401-412

³⁰ Trawick DR, Holm C et al . Influence of gender on rates of hospitalization, hospital corse, and hypercapnea in high-risk patients admitted for asthma. Chest 2001; 119: 115-119

ma anche più alti livelli di ansia e depressione.³¹ Questo induce a ritenere valido un approccio educativo e comportamentale differente nelle donne in cui il distress in risposta all'asma tende ad estrinsecarsi in varie forme e può essere espresso anche negli stadi precoci della malattia.

2. MALATTIA POLMONARE CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO*, COPD#)

2.1 DEFINIZIONE E MANIFESTAZIONI

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) che attualmente rappresenta l'unica causa di decesso con una prevalenza in crescita in tutto il mondo, rappresenta una malattia progressiva delle vie aeree che comprende patologie precedentemente descritte come Bronchite cronica (infiammazione e ostruzione delle vie aeree) ed Enfisema polmonare (distruzione della struttura polmonare). Essa determina una progressiva limitazione del flusso aereo e perdita della funzione polmonare che conduce ad insufficienza respiratoria.³²

Nella bronchite cronica l'infiammazione si localizza ai bronchi il cui compito è quello di trasportare aria ai polmoni , restringendone il lume , inducendo abnorme produzione di muco e rendendo più difficoltoso il respiro. I principali sintomi sono rappresentati dalla tosse e dalla espettorazione di muco.

Nell'enfisema , il tessuto polmonare e gli alveoli, posti alla fine delle ultime diramazioni bronchiali, sono danneggiati e causano intrappolamento di aria nei polmoni. Questo determina difficoltà respiratoria (dispnea) e limitata tolleranza allo sforzo.

La BPCO riduce la capacità del polmone di trasportare l'ossigeno e rimuovere l'anidride carbonica. Con la progressione della malattia , le piccole vie aeree e gli alveoli perdono elasticità ; le pareti delle vie aeree tendono a collassare determinando la chiusura di quelle di più piccolo calibro , mentre quelle di calibro maggiore appaiono ristrette e spesso anche intasate da muco. Sebbene l'aria riesca a raggiungere gli alveoli con l'espansione dei polmoni durante la inspirazione, è spesso incapace di fuoriuscirne durante la espirazione, finendo così intrappolata all'interno dei polmoni.

Evidenze scientifiche indicano che il meccanismo patogenetico alla base della BPCO sia l'infiammazione dominata dalla presenza di neutrofili, ma anche macrofagi, linfociti

³¹ Tovt-korshynska MI, et al . Gender differences in psychological distress in adults with asthma. Journal of Psychosomatic Research 2001; 51: 629-637

*BPCO acronimo italiano: Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva

COPD acronimo anglosassone Chronic Obstructive Pulmonary Disease

³² U.S Department of health and Human Services National Institutes of Health National heart, Lung, and Blood Institute NIH Publication No. 03-5229 March 2003 http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/lung/other/copd_fact.pdf

NHI Publication No. 03-5229 March 2003, Chronic Obstructive pulmonary disease (COPD)

http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/lung/other/copd_fact.pdf³⁴

ed eosinofili che possono causare un danno epiteliale ed endoteliale ed un rimodellamento della struttura polmonare.³³

L'alterazione della struttura del polmone causata dalla BPCO non è completamente reversibile pertanto non esiste una cura risolutiva ma la terapia si prefigge lo scopo di rallentare quanto più possibile il deterioramento della funzione polmonare e di alleviare i sintomi migliorando la qualità di vita dei pazienti³⁴.

☐ Sintomi della BPCO

I sintomi della BPCO possono variare da tosse cronica e produzione di muco fino ad una severa condizione disabilitante di insufficienza respiratoria. In alcuni soggetti, la tosse cronica con produzione di muco rappresenta il primo segno di essere a rischio di sviluppare una ostruzione delle vie aeree e difficoltà respiratoria. In altri, invece, la dispnea può essere il primo indicatore di malattia.³⁵

I principali sintomi includono:

- dispnea da sforzo,
- dispnea a riposo,
- tosse cronica specie al mattino,
- tosse con produzione di muco.

2.2 DIAGNOSTICA

Tradizionalmente la BPCO veniva diagnosticata in base ai sintomi riportati dai pazienti. Attualmente le linee guida GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), in base alla loro classificazione della BPCO come una malattia caratterizzata da limitazione al flusso aereo non completamente reversibile, raccomandano la misurazione obiettiva della funzione polmonare per la diagnosi e per una classificazione della gravità della malattia.³⁶

Il gold standard nella diagnosi della BPCO è rappresentato dunque dalla spirometria. Le linee GOLD riconoscono che i sintomi possono essere presenti o meno, anche in soggetti con un danno sostanziale della funzione polmonare. Dati in letteratura dimostrano come in una più alta percentuale di uomini sia evidenziato un deficit ostruttivo delle vie aeree rispetto alle donne.³⁷

³³ American Lung Association, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Fact Sheet, November 2004 <http://www.lungusa.org/site/pp.asp?c=dvLUK9O0E&b=252866&printmode=1>
<http://www.lungusa.org/site/pp.asp?c=dvLUK9O0E&b=35020>

³⁴ NHI Publication No. 03-5229 March 2003, Chronic Obstructive pulmonary disease (COPD)
http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/lung/other/copd_fact.pdf

³⁵ U.S. Department of Health and Human Services, National Health Institute,
<http://www.lungusa.org/site/pp.asp?c=dvLUK9O0E&b=35020>³⁵

³⁶ U.S. Department of Health and Human Service, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, Chronic Obstructive Pulmonary Disease Surveillance -- United States, 1971—2000 August 2, 2002
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5106a1.htm>

³⁷ Rennard S.I. Overview of causes of COPD. New understanding of pathogenesis and mechanisms can guide future therapy. VOL 111/NO 6/June2002/ POSTGRADUATE MEDICINE

Nonostante la relativamente semplice diagnosi di BPCO, essa rimane ancora ampiamente sotto-diagnosticata principalmente nelle sue forme più lievi e maggiormente trattabili. Nel 2002, una diagnosi di BPCO è stata fatta in 11.2 milioni di statunitensi. Tuttavia, circa 24 milioni mostrano di avere qualche danno della funzione polmonare, indicando una sottodiagnosi di BPCO.^{38 39 40 41}

Gli esperti stimano che più della metà degli americani con alterazioni della funzione polmonare non arriveranno alla diagnosi. Molti pazienti anche in presenza di sintomi severi, considerano la loro condizione come collegata all'età o dovuta a mancanza di buona forma fisica e dunque non si sottopongono a valutazione medica. Sebbene diversi gradi di danno polmonare si sviluppano nella maggioranza dei fumatori, solo dal 15 al 20% di essi riferiscono sintomi ai medici. Nel restante 80-85%, la funzione polmonare è alterata e la spirometria può essere di aiuto nel quantificare il danno.

La maggior parte dei pazienti giungono dal medico con i sintomi di BPCO solo negli stadi più avanzati della malattia. La funzione polmonare ha un declino lento nella BPCO. Negli stadi precoci la maggioranza dei pazienti non lamenta dispnea se non per sforzi intensi ma evitandoli essi sono capaci di ridurre la sintomatologia. Tuttavia questo comporta una progressiva limitazione dell'attività fisica. Generalmente ci si rivolge al medico solo dopo una riduzione di circa il 50% della funzione polmonare e quando la dispnea è provocata da sforzi relativamente modesti. Il riconoscimento della BPCO nei suoi stadi precoci è possibile con un capillare impiego della spirometria. Il precoce riconoscimento della malattia aumenta la possibilità di alterare i meccanismi patogenetici che conducono ad una progressiva limitazione del flusso aereo.

- ➡ *Difficoltà diagnostiche* alta frequenza di pazienti asintomatici: in questo sono penalizzate maggiormente le donne che presentano meno manifestazioni evidenti. L'uso nella diagnostica della spirometria ha permesso di evidenziare negli ultimi anni in America l'alta frequenza del disturbo tra le donne (cfr. nota 39)

2.3 EPIDEMIOLOGIA E DIFFERENZE DI GENERE

La BPCO rappresenta una delle principali cause di morbilità e mortalità nel mondo e se già nel 1997 rappresentava la quarta causa di morte negli USA dopo le malattie cardiovascolari, le malattie vascolari cerebrali e i tumori, essa si proietta ad essere nel 2020, secondo stime dell'OMS, la terza causa di morte nel mondo intero.⁴²

http://www.postgradmed.com/issues72002/06_02/rennard1.htm

³⁸ American Lung Associazione, February 2001, Breathless in America: 2001 Survey Reveals Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease <http://www.lungusa.org/site/pp.asp?c=dvLUK9O0E&b=42450>

³⁹ Mannino DM, Homa DM, Akinbami L, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Surveillance - U.S., 1997-2000. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. Vol. 51 (SS06); 1-16

⁴⁰ Petty TL, A new national strategy for COPD. *Journal of Respiratory Diseases*, 1997;18[4]:365-369

⁴¹ http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/lung/other/copd_fact.pdf

⁴² Viegi G, Scognamilio A et al. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiration* 2001;68(1):4-19

□ Dati Americani

Profilo demografico della BPCO in America⁴³ Tab 1

AGE		WORK STATUS	
45-54	22%	Employed full time	18%
55-64	28%	Employed part time	7%
65-74	29%	Unemployed	6%
75+	21%	Retired	52%
GENDER		Homemaker	4%
Male	40%	Too ill to work	13%
Female	60%	EVER SMOKED	
RACE/ETHNICITY		Yes	80%
White	87%	No	18%
Black	7%		
Mixed	3%		
Other	3%		

➡ *Prevalenza*

Nel 2001 la diagnosi di BPCO è stata fatta in 12.1 milioni di adulti di età superiore ai 25 anni mentre in circa 24 milioni di adulti vi è evidenza di alterazioni della funzione polmonare.

Vi è una maggiore prevalenza di BPCO diagnosticata a base ai sintomi nelle donne rispetto agli uomini e nei bianchi rispetto ai neri.⁴⁴

➡ *Mortalità*

Circa 119.000 adulti di età superiore ai 25 anni sono morti a causa di BPCO nel 2000

La mortalità per BPCO nelle donne è più che raddoppiata tra il 1980 e il 2000 ; il numero di morti nelle donne ha superato quello negli uomini nel 2000 e per il terzo anno consecutivo esso si è mantenuto stabilmente superiore . Nel 2002 ad esempio 61.422 donne sono morte per BPCO rispetto a 59.130 uomini. Tab 2

⁴³ American Lung Association , Confronting Copd In America: Executive Summary

<http://www.lungusa.org/atf/cf/%7B7A8D42C2-FCCA-4604-8ADE-7F5D5E762256%7D/EXESUM.PDF>

⁴⁴ U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute NIH Publication No. 03-5229 March 2003
http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/lung/other/copd_fact.pdf

Tab. 2. Annual number of deaths with chronic obstructive pulmonary disease as the underlying cause of death, stratified by race, sex, and age group – United States, Mortality Component of the National Vital Statistics System, 1980-2000

Variable	1980	1985	1990	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Race[§] ¶									
White	45.3**	39.6**	27.2**	32.4	30.6	33.5	34.8	36.1	31.5
Black	30.6**	27.9**	22.6**	41.5	37.8	36.3	39.1	43.1	36.0
Other	39.9††	39.5	13.0††	26.3	28.2	27.9	43.4	28.3	21.3
Sex[§]									
Male	65.3**	52.3**	35.1**	40.2	40.9	41.0	43.9	44.4	42.4
Female	38.2**	35.1**	28.0**	38.6	37.5	41.5	42.5	45.7	40.2
Age group (yrs)									
25-44	9.5	5.6	4.2	5.1	4.4	4.9	4.5	5.0	4.5
45-54	31.2	22.3	17.4	23.2	20.1	22.1	18.1	19.1	20.8
55-64	71.1	66.1	41.4	48.2	52.9	51.2	58.8	67.4	55.9
65-74	131.0	121.6	79.1	115.9	108.4	113.4	125.2	130.1	111.6
≥75	163.0	142.5	120.0	144.2	151.7	160.9	172.0	184.0	166.3
Total[§]	49.0	41.8	30.4	38.9	38.5	40.9	42.6	44.9	40.8

*Per 10,000 population.

†All relative standard errors are <30%, unless otherwise indicated.

§Age-adjusted to 2000 U.S. population.

¶Rates by race are underestimates because of the substantial proportion of unidentified race data (see Table 11).

**Represents a statistically significant difference between blacks and whites or males and females for that year.

†† Relative standard error of the estimate is 30%–50%; the estimate is unreliable.

➤ *Visite ai Dipartimenti di Emergenza e Ospedalizzazioni*

Nel 2000 sono state registrate circa 1,5 milioni di visite in emergenza per BPCO nella popolazione adulta

Maggiori risultano le visite in emergenza nel sesso femminile rispetto al sesso maschile (898,000 vs. 651,000).

Nel 2000 sono state 726.000 le ospedalizzazioni per BPCO con una prevalenza nelle donne rispetto agli uomini (404.000 vs. 322.000) Tab 3

Tab. 3 Estimated annual number of emergency department visits for chronic obstructive pulmonary disease as the first-list diagnosis, by race, sex, and age group – United States National Hospital Ambulatory Medical Care Survey, 1992-2000

Variable	1992	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Race							
White	913,000	1,128,000	930,000	1,084,000	1,114,000	1,205,000	1,278,000
Black	158,000	241,000	247,000	241,000	276,000	285,000	243,000
Other	—†	54,000 [§]	58,000 [§]	—†	—†	—†	—†
Sex							
Male	422,000	686,000	546,000	570,000	573,000	730,000	651,000
Female	673,000	738,000	689,000	766,000	863,000	802,000	898,000
Age group (yrs)							
25-44	366,000	503,000	457,000	486,000	517,000	448,000	481,000
45-54	114,000	180,000	180,000	134,000	201,000	270,000	194,000
55-64	136,000	228,000	140,000	210,000	187,000	269,000	315,000
65-74	255,000	243,000	262,000	227,000	263,000	233,000	267,000
≥75	224,000	269,000	196,000	280,000	268,000	312,000	292,000
Total[¶]	1,095,000	1,423,000	1,235,000	1,336,000	1,436,000	1,532,000	1,549,000

* All relative standard errors are <30%, unless otherwise indicated.

† Relative standard error of the estimate exceeds 50%.

§ Relative standard error of the estimate is 30%–50%; the estimate is unreliable.

¶ Numbers for each variable might not add up to total because of rounding error.

◆ *Trend in crescita della BPCO in America*

Lo studio del Centro di controllo e prevenzione delle malattie americane dimostra un particolare trend nella morbilità e mortalità connesse alla BPCO negli Stati Uniti.

Durante il periodo analizzato, il più sostanziale cambiamento è stato l'incremento della mortalità per BPCO nelle donne. Le morti per BPCO nel sesso femminile mostrano inoltre un incremento continuo.

Infatti dal 1980 al 2000 le morti per BPCO negli uomini sono aumentate del 13% ma il tasso di mortalità è rimasto poi stabile a partire dal 1985 mentre nello stesso periodo di osservazione (1980-2000) la mortalità nelle donne è quasi triplicata ed incrementata stabilmente durante l'intero periodo.

Nel 2000 poi, per la prima volta si è registrata una mortalità per BPCO superiore nel sesso femminile (59.936 vs 50.118)

A partire dal 2000 dunque, sebbene la mortalità generale resti più elevata nel sesso maschile, quella specifica per BPCO nel sesso femminile ha superato i valori di quella maschile. La crescita si apprezza anche dall'aumento delle visite in emergenza e dalle ospedalizzazioni per la patologia.

Dal 1989 le ospedalizzazioni per BPCO sono aumentate senza una reale differenza tra i sessi.

Il trend in crescita nelle ospedalizzazioni e nella mortalità per BPCO nelle donne riflette probabilmente l'incremento del consumo di fumo di tabacco nelle donne rispetto agli uomini a partire dagli anni 40.⁴⁵

◆ *Bronchite Cronica ed Enfisema*

Nel 2002 la diagnosi di Bronchite Cronica ha interessato 9.1 milioni di Americani adulti con una prevalenza nelle donne che è circa il doppio di quella negli uomini (6.2 milioni vs 2.9 milioni)

Nello stesso periodo 3.1 milioni di adulti Americani sono risultati affetti da Enfisema con una prevalenza maschile (58% vs 42%)^{46 47} Tab 4, Fig 1 e 2

⁴⁵ U.S. Department of Health and Human Service, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, Chronic Obstructive Pulmonary Disease Surveillance -- United States, 1971—2000 August 2, 2002

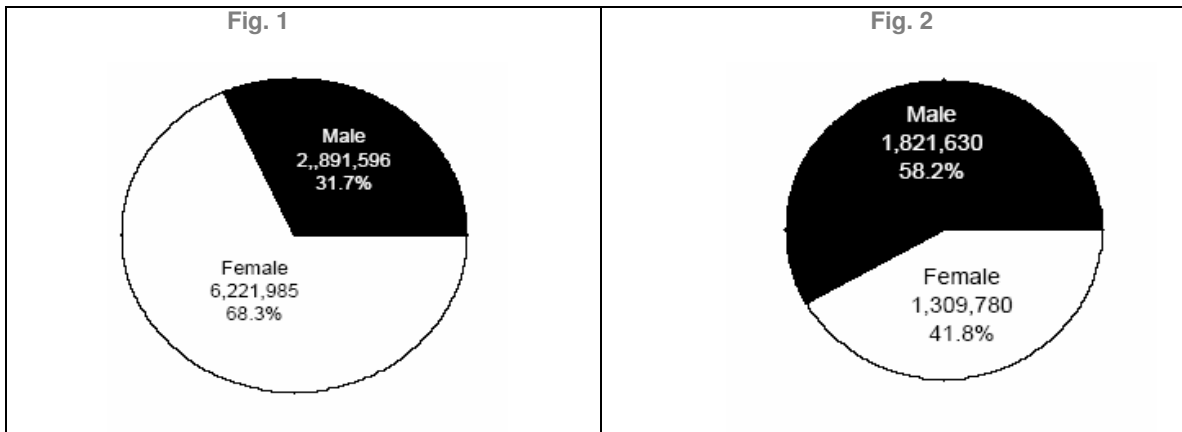
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5106a1.htm>

⁴⁶ U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) National Center for Health Statistics (NCHS) Health Statistics for U.S. Adults: National Health Interview Survey, (NHIS) 2002, Vital and Health Statistics Series 10, Number 222, July 2004 http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_10/sr10_222acc.pdf

⁴⁷ Source: National Center for Health Statistics. National Health Interview Survey 2002 <http://www.lungusa.org/atf/cf/%7B7A8D42C2-FCCA-4604-8ADE-7F5D5E762256%7D/COPD2.pdf>

Tab. 4 Age-adjusted percents (with standards errors) of selected respiratory diseases among persons of age and over, by selected characteristics: United States, 2002

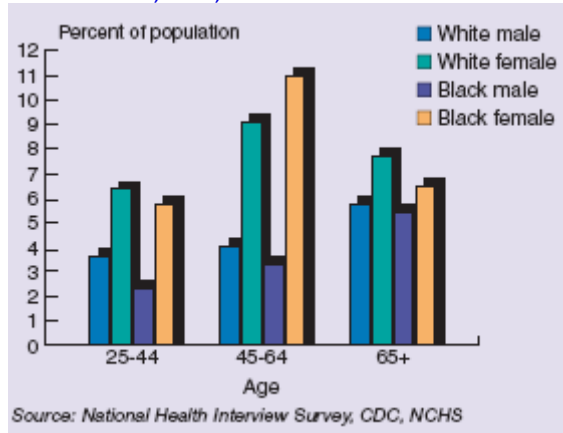
Selected characteristic	Selected respiratory conditions ¹					
	Emphysema	Asthma		Hay fever	Sinusitis	Chronic bronchitis
		Ever	Still			
	Percent ² (standard error)					
Total ³ (age-adjusted)	1.5 (0.07)	10.6 (0.21)	6.8 (0.17)	8.8 (0.20)	14.1 (0.24)	4.4 (0.14)
Total ³ (crude)	1.5 (0.07)	10.7 (0.22)	6.8 (0.17)	8.9 (0.20)	14.2 (0.25)	4.4 (0.14)
Sex						
Male	2.0 (0.12)	9.2 (0.28)	5.0 (0.22)	8.0 (0.28)	10.4 (0.32)	3.0 (0.17)
Female	1.2 (0.09)	12.0 (0.30)	8.4 (0.25)	9.6 (0.26)	17.7 (0.34)	5.8 (0.22)
Age ⁴						
18-44 years	0.3 (0.05)	11.5 (0.31)	6.9 (0.24)	8.5 (0.27)	12.4 (0.31)	3.5 (0.17)
45-64 years	2.0 (0.15)	10.6 (0.36)	7.1 (0.29)	10.9 (0.37)	17.8 (0.46)	5.5 (0.27)
65-74 years	4.9 (0.45)	8.4 (0.58)	6.4 (0.52)	7.1 (0.52)	14.1 (0.73)	5.5 (0.48)
75 years and over	4.7 (0.45)	7.6 (0.58)	5.2 (0.45)	5.0 (0.46)	11.9 (0.70)	5.3 (0.50)



<i>Bronchite Cronica, distribuzione percentuale per sesso, 2002</i>	<i>Enfisema, distribuzione percentuale per sesso, 2002⁴⁸</i>
---	---

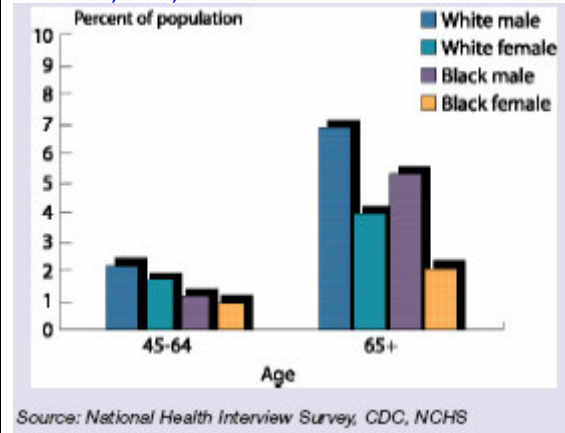
⁴⁸ U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES. Center for Disease Control and Prevention (CDC) National Center for Health Statistics (NCHS) Health Statistics for U.S. Adults: National Health Interview Survey. (NHIS) 2002, Vital and Health Statistics series 10, Number 222, July 2004
http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_10/sr10_222acc.pdf

Figure 3 Prevalence of chronic Bronchitis by Age, Sex and Race, U.S., 2001



Nel 2001 la prevalenza di Bronchite Cronica è stata più bassa nella fascia di età di 22-44 anni. La prevalenza nelle donne è risultata più elevata in tutti i gruppi e in entrambe le razze nei gruppi di età di 25-44 anni e > 65 anni si ha una maggiore prevalenza nei bianchi rispetto ai neri in entrambi i sessi Per il gruppo di 45-64 anni la prevalenza è maggiore nel sesso femminile in particolare nella popolazione di colore. Comunque dal 1997-2001 la prevalenza della bronchite cronica è più elevata nel sesso femminile.

Figure 4 Prevalence of Emphysema by Age, Sex and Race, U.S., 2001



Nel 2001 la prevalenza di Enfisema è stata in maniera apprezzabile più alta nel gruppo > 65 anni in entrambi i sessi e razze. La prevalenza è stata più alta nel sesso maschile e nei bianchi (più alta nei maschi bianchi, più bassa nelle donne di colore) . Nelle ultime due decadi la prevalenza di enfisema è stata comunque più alta nelle fasce di età > 65 anni . Nel periodo 1997-2001 ad esempio la prevalenza nella popolazione > 65 anni era più che doppia rispetto a quella nella fascia di età di 45-64 anni.⁴⁹

◆ *Trend in crescita della bronchite cronica per le donne*⁵⁰

La bronchite cronica evidenzia un trend in crescita negli ultimi venti anni (1982-2002) per le donne; mentre per gli uomini i tassi di crescita si mostrano stabili.

Nel 2002 le donne ricevono una diagnosi di bronchite cronica che è il doppio di quella maschile.

Nel 2002 la diagnosi di Bronchite cronica è stata fatta a 9.1 milioni di americani adulti. Di questi 2.9 milioni erano maschi e 6.2 milioni donne . Le differenze di prevalenza nei due sessi (29.3 % nei maschi e 58.1 % nelle donne) è statisticamente significativa. Tab 5

⁴⁹ U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute NIH Publication No. 03-5229 March 2003 http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/lung/other/copd_fact.pdf

⁵⁰ Trends In Chronic Bronchitis And Emphysema: Morbidity And Mortality American Lung Association Epidemiology & Statistics Unit Research And Scientific Affairs November 2004 <http://www.lungusa.org/atf/cf/{7A8D42C2-FCCA-4604-8ADE-7F5D5E762256}/COPD1.PDF>

TAB. 5 Chronic Bronchitis - Sex-Specific Number of Cases and Prevalence Rate per 1,000 Persons, 1982-1996, 1997-2002

YEAR	MALE		FEMALE	
	NUMBER	RATE	NUMBER	RATE
1982	3,438,000	31.4	4,271,000	36.3
1983	4,645,000	42.0	6,218,000	52.4
1984	4,180,000	37.4	6,745,000	56.3
1985	4,326,000	38.3	7,293,000	60.3
1986	4,708,000	41.2	6,671,000	54.7
1987	5,276,000	45.7	7,473,000	60.7
1988	4,763,000	40.8	7,130,000	57.4
1989	4,446,000	37.7	7,528,000	60.0
1990	4,841,000	40.6	7,743,000	61.0
1991	5,160,000	42.7	7,389,000	57.7
1992	5,359,000	43.9	8,135,000	62.9
1993	5,676,000	45.9	8,144,000	62.4
1994	5,624,000	44.5	8,396,000	63.1
1995	5,587,000	43.8	8,945,000	66.6
1996	6,049,000	47.0	8,101,000	59.8
1997 ²	3,094,373	33.0	6,573,608	64.7
1998 ²	2,787,839	29.2	6,209,321	60.5
1999 ²	2,681,435	27.8	6,186,211	59.4
2000 ²	3,013,816	31.2	6,341,366	60.4
2001 ²	3,718,647	38.0	7,479,955	70.5
2002 ²	2,891,596	29.3	6,221,995	58.1

Source: National Center for Health Statistics, National Health Interview Survey, 1982-1996, 1997-2002

□ Dati europei

➡ Mortalità

La mortalità dovuta a BPCO nei paesi europei è 2-3 volte più alta nei maschi che nelle donne.

Nel 1990 l'OMS stimava una prevalenza di mortalità per BPCO pari a 50 per 100.000 nei maschi e 20 per 100.000 nelle donne nei paesi europei con una stima globale di 200.000-300.000 soggetti che ogni anno muoiono in Europa a causa della BPCO. Nel 1997, la BPCO è stata causa di mortalità nel 4.1% dei maschi e nel 2.4% delle donne.⁵¹ A causa dell'impiego dei vecchi indici di classificazione delle morti per patologie respiratorie (International Classification of Diseases –ICD) che omettevano una gran parte delle morti per BPCO, si è assistito ad una considerevole sottostima della mortalità per BPCO in Paesi europei come Francia, Germania, Irlanda e Gran Bretagna.

I paesi con le più alte percentuali di mortalità per BPCO nei maschi (più di 80 per 100.000 abitanti) sono l'Ucraina, l'Irlanda e la Romania mentre le più alta prevalenza di mortalità per BPCO nelle donne si è registrata in Romania, Irlanda e Danimarca Vi è una considerevole differenza nei trend di mortalità per BPCO nel periodo 1980-1990 nei vari paesi europei. Ad esempio si registra un aumento della mortalità nelle donne in paesi del nord Europa come la Danimarca e l'Inghilterra,

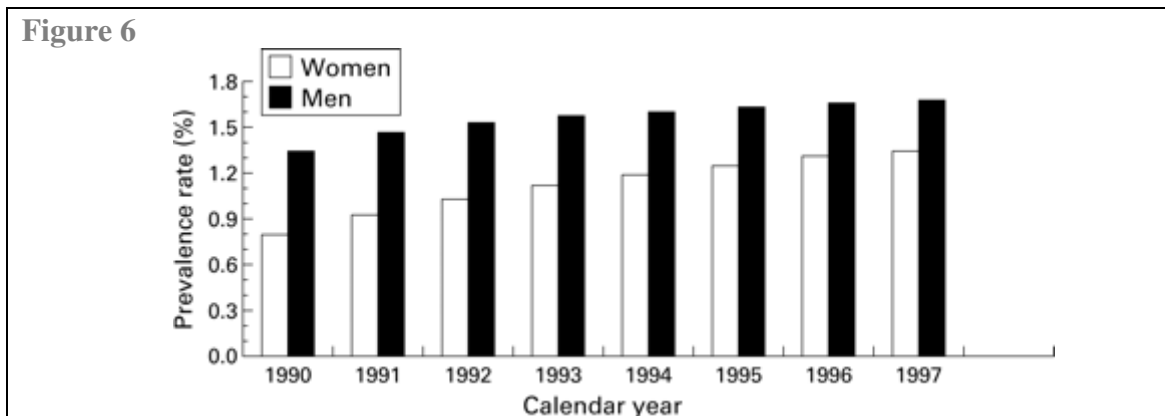
⁵¹ Atlas of Mortality in Europe. Subnational Pattern , 1980/81 and 1990/1991, 1997

mentre un decremento è segnalato in paesi come la Bulgaria, l'Ungheria e la Romania. Il trend in ascesa di mortalità per BPCO nelle donne è osservato nella fascia di età superiore ai 55 anni, ove la mortalità negli uomini è registrata in età più avanzata.

➤ *Prevalenza*

I dati di prevalenza della BPCO purtroppo sono stati distorti dall'uso di differenti termini diagnostici e differenti criteri di valutazione della funzione polmonare.

Studi condotti sulla popolazione generale italiana, ad esempio, hanno mostrato evidenti differenze di prevalenza quando venivano adottati criteri dell'American Thoracic Society (ATS) del 1986, quelli della European Respiratory Society del 1995 o piuttosto criteri esclusivamente clinici. Studi condotti nelle ultime due decadi indicano che il 4-6% della popolazione adulta europea soffre di BPCO clinicamente rilevante.⁵² La prevalenza incrementa con l'età, con lievi differenze tra i due sessi. Recenti trends nella diagnosi di BPCO in Gran Bretagna indicano un incremento della prevalenza nelle donne di tutte le età mentre negli uomini si è osservato un plateau a partire dalla metà degli anni '90. La prevalenza continua ad aumentare nelle donne. Questo trend, assieme all'invecchiamento della popolazione e agli effetti cumulativi a lungo termine del consumo di fumo di sigarette nelle donne è responsabile dell'aumento della BPCO in questo paese.⁵³ Fig 6



☐ **Dati italiani**

In Italia come in molti paesi industrializzati la BPCO è passata dalla 12° alla 5° posizione come causa di morte. Il 43,4% dei 37.782 decessi attribuiti alle patologie respiratorie sono stati causati dall'asma e dalla BPCO, per la quale la mortalità per anno (periodo 1990-2000) varia tra 13.849 e 16.786 soggetti.⁵⁴

⁵² Hurd SS. International efforts directed at attacking the problem of COPD. Chest 2000; 117. Suppl.2, 336S- 338S.

⁵³ Soriano JB, Maier WC, Egger P, Visick G, Thakrar B, Sykes J, Pride NB. "Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK" Thorax. 2000 Sep;55(9):789-94.

⁵⁴ "Cause di morte anno 2000", Roma, ISTAT 2003

Tra il 1980 ed il 1993, sono state condotte dall'Unità di Epidemiologia Ambientale Polmonare dell'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR, due indagini longitudinali nella zona rurale del Delta del Po e nell'area urbana di Pisa- Cascina, caratterizzate da differenti livelli di inquinamento atmosferico ed è stato possibile costruire carte di rischio per la BPCO^{55 56}

2.4 FATTORI DI RISCHIO PER LA BPCO

Individuali

- fattori genetici : l'unico fattore genetico di rischio di BPCO dimostrato è il deficit ereditario di alfa-1- antitripsina
- anamnesi positiva per infezioni respiratorie in età pediatrica
- familiarità

Socio-ambientali

- fumo di tabacco
- fattori occupazionali con esposizione intensa o prolungata a polveri, sostanze chimiche e vapori, etc.
- inquinamento atmosferico
- inquinamento interno (indoor) dovuto prevalentemente a combustibili cosiddetti di biomassa (combustibili vegetali) e all'esposizione passiva al fumo di tabacco
- basso livello socio-economico
- dieta povera di sostanze antiossidanti e abuso di alcool

La BPCO insorge a causa dell'azione di un insieme di fattori di rischio individuali ed ambientali.^{57 58} Essi includono l'età, il sesso (finora considerato rilevante quello maschile), fattori di rischio individuali (alterazioni genetiche e/o rischio familiare) il fumo e l'inquinamento ambientale, le esposizioni occupazionali, le basse condizioni socioeconomiche.

La conoscenza e la valutazione del peso relativo di ciascun fattore di rischio ha un impatto rilevante in termini di salute pubblica in quanto la rimozione dei più influenti fattori , ad esempio l'abitudine al fumo o l'esposizione professionale per la BPCO, si riflettono in un beneficio complessivo a livello di popolazione. A livello individuale un approccio integrato che permetta di valutare la categoria di rischio globale di ciascun soggetto e, soprattutto, la disponibilità di strumenti che permettano di influire positivamente sul rischio, rappresentano un ausilio prezioso per il medico impegnato in medicina preventiva.

Storicamente la BPCO è stata sempre considerata come una patologia tipicamente maschile concetto questo legato alle più alte percentuali di fumatori tra i maschi e alle

⁵⁵ Baldacci S, Carrozzini L, et al. Assessment of respiratory effect of air pollution: study design on general population samples. J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol., 1997; 16; 77-83

⁵⁶ Baldacci S, Angino A, Martini F et al. Health effects of waste incinerator in an Italian general population sample. Eur. Respir. J., 2003; 22; 557s.

⁵⁷ Viegi G, Scognamiglio A et al. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Respiration, 2001; 68, 4-19

⁵⁸ Clark NM, Bailey WC, Rand C. Advances in prevention and education in lung disease. Am J. Respir. Crit Care Med., 1998; 157; S155-S167

loro esposizioni occupazionali.; tuttavia con l'aumento del fumo nelle donne e con il loro ingresso nel mondo del lavoro, queste differenze demografiche stanno scomparendo.

L'impatto di questa patologia nelle donne è ampiamente sottostimato ma evidenze in letteratura rivelano sostanziali differenze di genere nella suscettibilità alla malattia, nella severità del decorso della malattia e persino nelle risposte al trattamento. Numerosi studi infatti rivelano che le donne sono più suscettibili alla BPCO dovuta al fumo rispetto agli uomini, hanno un incrementato declino della funzione polmonare ed un incremento della morbilità e mortalità da BPCO.^{59 60}

☐ Il fumo

Il più riconosciuto fattore di rischio per lo sviluppo e la progressione della BPCO è rappresentato dal fumo di tabacco. La prevalenza dei fumatori si è modificata con il passare degli anni, essendosi osservata una riduzione nella popolazione maschile ed un incremento in quella femminile. Differenze tra i paesi possono essere spiegate dalla durata relativa della propria epidemia tabagica.

Ad esempio in Gran Bretagna e in Olanda, specie nella popolazione maschile attualmente si osserva un trend in discesa laddove in paesi in cui l'epidemia è iniziata più tardi, come in Spagna si nota un trend opposto specie tra le donne. Mentre la percentuale di donne fumatrici si è largamente stabilizzata nei paesi sviluppati, essa appare in costante ascesa nei paesi in via di sviluppo e nelle fasce socioeconomiche più basse. I ritmi di crescita della BPCO nel sesso femminile riflettono il recente incremento del fumo nelle donne, relativamente agli uomini, registrato negli Stati Uniti.

La prevalenza del fumo nelle giovani donne ha subito un iniziale declino dalla metà degli anni '70 ai primi anni '80 seguita da un decennio di lievi cambiamenti e da un successivo marcato incremento nei primi anni '90. Negli anni '90 poi, mentre si è assistito ad una stagnazione del consumo di sigarette nelle donne adulte, si è invece registrato un incremento costante nelle adolescenti. Il gap tra i due sessi nella prevalenza del fumo si è notevolmente ridotto a partire dalla metà degli anni '80 ed è poi rimasto pressochè costante. Oggi negli Stati Uniti, la prevalenza del fumo nelle donne di livello di educazione inferiore è circa 3 volte più elevata di quello osservato in donne di più elevato grado di educazione (32.9% vs. 11.2%).⁶¹

Nei paesi Europei si stima che circa 106,000 donne muoiono prematuramente ogni anno a causa del fumo.⁶² Nel mondo la mortalità nelle donne causata dal fumo è pari a circa 500,000 morti per anno.⁶³ Con l'incremento del livello di fumatrici tra le donne la mortalità femminile potrebbe raddoppiare nel mondo nel 2020. Nei paesi del

⁵⁹ Silverman EK, Weiss ST et al. Gender- related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 2152- 2158

⁶⁰ Prescott E, Bjerg AM, et al. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization of COPD: results from a Danish longitudinal populational study. *Eur Respir. J* 1997; 10(4): 822-827

⁶¹ Women and Smoking. A report of the Surgeon General -2001
www.cdc.gov/tobacco

⁶² Putting Women In The Picture, Amanda Amos and Yvonne Bostock, British Medical Association

⁶³ Big Tobacco and Women ...what the tobacco industry's confidential documents reveal Action on Smoking and Health, Cancer Research Campaign 22nd November 1998

terzo mondo inoltre vi è una percentuale di donne fumatrici pari al 7% il che rende ovviamente tali settori obiettivi specifici dell'industria del tabacco. Oltre a condividere con i maschi le principali malattie causate dal fumo ,le donne sviluppano inoltre un numero elevato di problemi genere –specifici.

Più dell'80 % delle donne fumatrici hanno tentato di smettere specie quelle di età tra i 30 e 49 anni.

➤ *il fumo in Italia*

In Italia fuma il 26,2% della popolazione adulta: il 30 % degli uomini ed il 22,2% delle donne. Gli ex- fumatori sono il 24,8% degli uomini e l'11,2% delle donne. I non fumatori sono il 45% dei maschi ed il 66,3% delle donne.⁶⁴

➤ *Ma è veramente il fumo il principale fattore di rischio per le donne?*

Il fumo di sigarette rappresenta il principale fattore di rischio per BPCO nelle donne e il rischio aumenta con la quantità consumata e la durata dell'abitudine tabagica.Approssimativamente il 90% delle morti per BPCO tra le donne negli Stati Uniti possono essere attribuite al fumo di sigarette.^{65 66}

➤ *Le donne a parità di fumo con gli uomini risultano maggiormente esposte al rischio di malattie*

I polmoni delle donne fumatrici , in effetti sono più suscettibili agli effetti nocivi del fumo e degli inquinanti atmosferici rispetto a quelli degli uomini.⁶⁷

Le donne fumatrici infatti hanno un rischio 13 volte più elevato di ammalare di BPCO rispetto a quelle che non hanno mai fumato mentre i maschi fumatori hanno un rischio 12 volte più elevato dei corrispettivi non fumatori.⁶⁸

Ragionevolmente però, e nonostante queste maggiori implicazioni qualitative delle donne, il fumo di sigaretta non basta a spiegare l'aumento delle malattie respiratorie nelle donne nè per l'asma nè per la BPCO, nè per il tumore.

Altri fattori quindi vanno tenuti presenti nella valutazione dell'aumento delle patologie respiratorie tra le donne. Tra questi altri fattori, il peggioramento della qualità dell'aria, cui si è visto la donna è più sensibile dell'uomo, allo stesso modo del fumo della sigaretta, ma anche l'incremento della popolazione femminile in alcune professioni a rischio per le patologie respiratorie.

Infine consideriamo particolarmente ragionevole l'ipotesi della doppia esposizione ovvero dell'effetto somma tra una duplice esposizione, il fumo di sigaretta ed altri fattori ambientali e lavorativi.

⁶⁴ Il Fumo in Italia . www.ossfad.iss.it

⁶⁵ American Lung Association, Epidemiology And Statistics Unit Research And Scientific Affairs, Trends in tobacco USA, November 2004
<http://www.lungusa.org/atf/cf/{7A8D42C2-FCCA-4604-8ADE-7F5D5E762256}/SMK1.PDF>

⁶⁶ U.S. CDC National Center For Chronic Disease Prevention , Women and Smoking: A Report of the Surgeon General, 2001. http://www.cdc.gov/tobacco/sgr/sgr_forwomen/ata glance.htm

⁶⁷ Thomas L. Petty, Md, The Rising Epidemic of COPD in Women: *Why women are more susceptible; how treatment should differ*, http://www.womenshealthpc.com/12_99/pdf/942COPD.pdf

⁶⁸ American Lung Association, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Fact Sheet ,november 2004 <http://www.lungusa.org/site/pp.asp?c=dvLUK9O0E&b=252866&printmode=1>

◆ *Il mercato del fumo e le donne*

Nel 1960 , quando le conoscenze sui rischi cancerogeni del fumo erano ampiamente diffuse, le multinazionali del tabacco svilupparono le sigarette a “ basso contenuto di catrame che furono pubblicizzate non come più sane ma come gradevoli, leggere. Le nuove sigarette furono indirizzate ad un pubblico femminile e come già successo con l’introduzione del filtro le stesse donne ne divennero le principali consumatrici. Nel 1983, le donne fumavano sigarette light tre volte più degli uomini in Gran Bretagna. Le sigarette *lights* sono fumate più dalle donne in tutti i paesi dell’Unione Europea , da un 48% di donne e solo dal 32% di uomini. Inoltre il consumo di tali sigarette aumenta con l’età . Nella fascia di età a rischio di 45-64 anni, il 60% delle fumatrici fuma sigarette light mentre le fumano solo il 33% degli uomini.⁶⁹

Il mercato dell’industria del tabacco è un fattore importante nel determinare la suscettibilità alla iniziazione al fumo tra le giovani donne. Esempi di pubblicità e promozioni dirette alle donne indicano che tale mercato è dominato da temi di desiderabilità sociale ed indipendenza che sono veicolati da attraenti, atletiche modelle, immagini queste che contrastano con le serie conseguenze per la salute provate da molte donne che fumano.⁷⁰

◆ *Fattori che influenzano il consumo di tabacco tra le donne*

Le ragazze che iniziano a fumare più frequentemente hanno parenti o amici che fumano, un legame più stretto con amici rispetto ai legami parentali. Percepiscono una generale prevalenza di fumo più alta di quanto non sia in realtà, sono inclini al rischio e alla ribellione, hanno uno scarso impegno di tipo scolastico, hanno una minore conoscenza delle conseguenze negative del fumo e della dipendenza tabagica, credono che il fumo serva a controllare il peso e gli stati negativi dell’umore, ed hanno in generale una immagine positiva dei fumatori. (cfr. nota 70)

Le donne che continuano a fumare tendono ad avere un più basso livello socio-economico di quelle che smettono di fumare. Esse tendono poi ad essere più dipendenti dalle sigarette, fumano un numero maggiore di sigarette al giorno, hanno un minor supporto sociale che le aiuti a smettere e sono meno fiduciose di resistere alle tentazioni di fumare

Suggerimenti per limitare l’epidemia tabagica tra le donne

- ◆ Aumentare la consapevolezza degli effetti del fumo sulla salute con le sue specificità di genere
- ◆ Contrastare gli obiettivi dell’industria del tabacco tra le donne
- ◆ Supportare gli sforzi delle donne a difesa della loro salute contro il tabacco
- ◆ Pubblicizzare che la maggior parte delle donne non fuma
- ◆ Agire ora: si conosce abbastanza per aiutare gli sforzi a smettere di fumare sia a livello individuale che della società
- ◆ Fare tutto quanto è possibile per arrestare l’epidemia di fumo e delle patologie fumo-correlate tra le donne, in maniera globale.

⁶⁹ A.Marsh, J.Matheson, Smoking Attitudes and Behaviour. An Enquiry carried out on Behalf of the DHSS,OPCS,HMSO, 1983

⁷⁰ Women and Smoking The Surgeon General Report- 2001

☐ L'inquinamento ambientale

L'inquinamento atmosferico (prevalentemente polveri, ossidi di azoto e di zolfo), ma anche il particolato fine (es polveri sottili PM10) dell'inquinamento interno causato soprattutto dal fumo passivo e dalla presenza di stufe e cucine a gas o cherosene (responsabili di aumenti degli ossidi di zolfo) costituiscono fattori di rischio che colpiscono le donne in maniera sproporzionata rispetto agli uomini.

Questa maggiore esposizione delle donne va considerata però non solo in termini di ambiente, ma anche come esposizione lavorativa, visto che le donne, tutte, indipendentemente dal lavoro esterno passano gran parte della giornata o comunque in modo prevalente rispetto agli uomini in ambienti domestici confinati, ed in cucina.

☐ Il rischio occupazionale

Il rischio occupazionale è generalmente riconosciuto nelle indagini sulla salute tra i lavoratori, queste indagini non sempre sono estese alle donne.

Nella popolazione adulta, dal 20 al 30% dei casi di asma e un 15% di COPD sono causati o aggravati da esposizioni lavorative.

La prevenzione della BPCO rappresenta un importante argomento di salute pubblica negli Stati Uniti. Traendo dati da un campione rappresentativo della popolazione adulta statunitense, la CDC (Centro Controllo e prevenzione delle malattie) stima che circa il 20% delle BPCO sono collegate a motivi occupazionali ed hanno identificato i settori industriali e le occupazioni a più alto rischio di sviluppo della BPCO.⁷¹ Un rischio aumentato per BPCO è stato identificato nell'industria della gomma, dei materiali plastici, della manifattura delle pelli, negli stabilimenti di manifattura dei prodotti tessili, dei prodotti alimentari, nel settore agricolo e in quello delle costruzioni. Lo studio inoltre suggerisce un incrementato rischio anche per altri settori non tradizionalmente ritenuti associati ad un rischio elevato per BPCO come il settore dei servizi pubblici.

Abbiamo raccolto, per individuare questo rischio, estremamente importante per comprendere le cause dell'estensione di questa patologia anche tra le donne negli ultimi anni, alcuni studi e ricerche più significative.

➤ *Malattie polmonari professionali*

Le malattie polmonari professionali sono generalmente causate dalla estesa esposizione a sostanze irritanti o tossiche che possono determinare disturbi respiratori acuti o cronici, sebbene anche una singola esposizione possa causare una malattia polmonare.

Sebbene esse siano spesso non curabili, possono tuttavia essere sempre prevenute. Miglioramenti della ventilazione degli ambienti, l'impiego di indumenti protettivi, modifiche delle procedure lavorative e l'educazione dei lavoratori sono gli elementi chiave per la prevenzione.

Il fumo può agire in maniera sinergica incrementando la gravità di tali malattie, ad esempio i lavoratori esposti a sostanze cancerogene come l'asbesto e le radiazioni,

⁷¹ Centers for Disease Control and Prevention, CDC 2004 Programs in Brief-, Work-related Lung Diseases. <http://www.cdc.gov/programs/workpl18.htm>

vedono incrementare enormemente il rischio di tumore e di altre malattie respiratorie se fumatori. Nel mondo, dal 20 al 30% circa degli uomini e dal 5 al 20% delle donne in età lavorativa (15-66 anni di età) possono essere stati esposti durante la loro vita lavorativa a cancerogeni polmonari incluso l'asbesto, l'arsenico, il berillio, il cadmio., il cromo, gli scarichi diesel, il nickel e i silicati in accordo con il World Health Organization's World Health Report 2002. Lavoratori esposti per lungo tempo a sostanze chimiche tossiche (silicati, cadmio) a fumi e vapori industriali, a polveri, ed altri inquinanti ambientali sono ad aumentato rischio di BPCO. Essi includono i minatori, i lavoratori nelle fornaci, agricoltori e lavoratori del grano, i cuochi ed addetti alla produzione e lavorazione dei cibi che lavorano in spazi ristretti.⁷² Queste esposizioni professionali rendono conto di circa 10.3% di carcinomi polmonari, della trachea e dei bronchi ma incrementano altresì il rischio per BPCO. Uno studio recente ha trovato che la percentuale di casi di BPCO attribuibili ad esposizioni lavorative può essere stimata pari al 19.2% globalmente e al 31.1% nei soggetti non fumatori.⁷³

Uno studio sulle relazioni tra esposizioni professionali, bronchite cronica e funzionalità respiratoria è stato condotto in 14 paesi industrializzati, che hanno incluso 13.253 uomini e donne dai 20 ai 44 anni di età. Le esposizioni professionali contribuiscono allo sviluppo della bronchite cronica anche in giovani adulti pur in assenza di ostruzione fissa delle vie respiratorie probabilmente dovuta proprio alla giovane età dei lavoratori esaminati.⁷⁴

Anche le precedenti esposizioni lavorative incrementano il rischio di malattie polmonari croniche ostruttive, indipendentemente dagli effetti del fumo.⁷⁵ Dato che 1 su 5 casi di BPCO può essere attribuita ad esposizioni professionali, i clinici e i politici della salute dovrebbero indirizzare i loro sforzi alla prevenzione di tali patologie. Le esposizioni lavorative a vapori, gas, polveri o fumi oltre a causare BPCO correlano strettamente con numerosi indici di attività della malattia e invalidità al lavoro (giorni persi al lavoro, visite ai dipartimenti di emergenza ed ospedalizzazioni).⁷⁶ L'European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), è stato uno studio di sorveglianza condotto negli anni 1992-93, allo scopo di esaminare la prevalenza dell'abitudine tabagica nei luoghi di lavoro. Le percentuali di fumatori variano ampiamente con il tipo di occupazione. La più alta prevalenza di fumo negli uomini era osservato nel settore metallurgico mentre in quello delle pulizie per le donne. Sforzi di tipo preventivo negli

⁷² Health and Age website, sponsored by the Web-based Health Education Foundation (WHEF), "Chronic Obstructive Lung Disease" Reviewed By: Harvey Simon, MD, Editor-in-Chief, Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Massachusetts General Hospital, 2003 <http://www.healthandage.com/Home/gm=20!gid6=7001>

⁷³ American Lung Association, Lung Disease Data 2003, http://www.lungusa.org/atf/cf/{7A8D42C2-FCCA-4604-8ADE-7F5D5E762256}/LUNG_DISEASE_DATA2003.PDF

⁷⁴ Jan-Paul Zock, Jordi Sunyer, Manolis Kogevinas, Hans Kromhout, Peter Burney, Josep Maria Antó, And The Ecrhs Jordi Group "An International Study" Occupation, Chronic Bronchitis, and Lung Function in Young Adults Am. J. Respir. Crit. Care Med., Volume 163, Number 7, June 2001, 1572-1577. <http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/content/full/163/7/1572>

⁷⁵ L. Trupin, et al. "The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease" Eur Respir J 2003; 22:462-469. This study was supported by the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) of the US National Institutes of Health (HL677438 <http://erj.ersjournals.com/cgi/content/abstract/22/3/462>

⁷⁶ P D Blanc et al., The association between occupational factors and adverse health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease, *Occupational and Environmental Medicine* 2004;61:661-667. <http://oem.bmjournals.com/cgi/content/abstract/61/8/661>

ambienti di lavoro dovrebbero focalizzare l'attenzione sulle attività lavorative con alta prevalenza di fumo.⁷⁷

➤ *Genere ed esposizione lavorativa*

Anche le esposizioni lavorative sono spesso sesso-specifiche. Il contributo delle esposizioni occupazionali nel produrre malattie respiratorie croniche è stato stimato dal 20 al 30 % circa per i maschi e dal 5 al 20% nelle donne. Un incremento del rischio per BPCO è stato osservato nei settori lavorativi delle costruzioni, dell'industria dei metalli (cromo, nickel etc), della gomma, plastica e sintetici e nel settore della stampa.

Nell'industria dei metalli e in quello della plastica e sintetici il rischio relativo cresce in maniera significativa con l'aumento della durata di esposizione. I cambiamenti in ambito lavorativo con accesso alle donne anche di settori più tradizionalmente esclusivi degli uomini possono contribuire a modificare lo scenario dei fattori di rischio per le donne già peraltro noti in ambienti di lavoro più squisitamente femminili. Esempi di pericoli e rischi per la salute respiratoria riscontrati in attività lavorative prevalentemente femminili includono l'esposizione a sostanze detergenti (sanità, pulizie, catering e ristorazione), a prodotti sterilizzanti, disinfettanti, gas anestetici, latex (sanità) a pesticidi e polveri organiche (agricoltura, produzione alimentare) a prodotti chimici e solventi (industria tessile e dell'abbigliamento) cattiva qualità dell'aria e fumo passivo (lavori di ufficio e call center).

Ma dobbiamo annotare come la presenza delle donne sia scarsamente registrata nelle ricerche sui rischi occupazionali, quando questi non sono in larga parte rappresentativi o specifici della popolazione femminile.

Inoltre dobbiamo ancora una volta sottolineare come ragionevolmente molti dei rischi che uomini e donne corrono nel luogo del lavoro, le donne li corrono anche nell'ambiente domestico, dove sono esposte molto più degli uomini al processo lavorativo integrato che va dalla pulizia, alla cucina.

La consapevolezza che la ricerca in questo campo ha raggiunto sulla sommatoria ed integrazione tra rischio del fumo di sigaretta e rischio occupazionale, dovrebbe consentire l'apertura di un nuovo campo di ricerca sulla triplice connessione tra fumo, rischio occupazionale esterno e rischio occupazionale domestico.

☐ **Altri rischi**

➤ *Le infezioni*

Esse costituiscono un rischio per la BPCO soprattutto in presenza di anamnesi positiva per ripetute infezioni respiratorie durante l'infanzia.

➤ *La dieta alimentare*

Una inadeguata nutrizione, in particolare il deficit di certi nutrienti (es. Vit. A,C,E, potassio, magnesio e altre sostanze chimiche) può incrementare il rischio di alterazioni della funzione polmonare.⁷⁸

⁷⁷ S A McCurdy, J Sunyer, J-P Zock, J M Antó, M Kogevinas and European Community Respiratory Health, Smoking and occupation from the European Community Respiratory Health Survey, *Occupational and Environmental Medicine* 2003;60:643-648. <http://oem.bmjournals.com/cgi/content/abstract/60/9/643>

◆ Allergie e Asma

La suscettibilità agli allergeni o l'asma rendono i soggetti fumatori a più alto rischio di BPCO

□ Rischio iatrogeno

Le donne affette da BPCO sembra vengano sottodiagnosticate dai medici e possono inoltre presentare differenti risposte al trattamento medico, agli interventi di cessazione tabagica e ai programmi di riabilitazione polmonare rispetto agli uomini. Ecco alcuni studi che evidenziano i bias di genere legati all'attività diagnostica, terapeutica e preventiva.

◆ Bias riferiti all'attività diagnostica

Bias di genere possono condurre ad una sottostima della diagnosi di BPCO nelle donne, come dimostrato in uno studio, **Gender bias in the diagnosis of COPD** in cui la diagnosi di BPCO vs quella di asma da parte dei medici era condizionata dal genere.⁷⁹

In questo studio, la presentazione di un singolo ipotetico caso coerente con una diagnosi di BPCO è stato presentato a 192 medici di medicina generale e attribuito sia a pazienti di sesso femminile che maschile. Laddove il paziente era di sesso femminile, i medici erano più propensi a diagnosticare l'asma, mentre nel caso di pazienti maschi era più probabile la diagnosi di BPCO (58% vs 42%). La probabilità di diagnosi di BPCO incrementava sensibilmente e le differenze tra i sessi si riducevano quando venivano effettuate indagini diagnostiche obiettive come l'esame spirometrico, ma solo il 22% dei medici disponevano tale indagine dopo la iniziale presentazione. Gli autori hanno così concluso che nel Nord America, i medici di medicina generale sottodiagnosticano la BPCO nelle donne e che la spirometria, quantunque sottoutilizzata, riduce il rischio di sottodiagnosi e i bias di genere.

Le modalità di presentazione della malattia nei due sessi possono contribuire ad un ritardo della diagnosi nelle donne⁸⁰

Un recente studio olandese infatti, ha messo in evidenza come nelle donne sia più difficile che negli uomini una diagnosi precoce con conseguente maggiori riflessi negativi sulla mortalità. La spiegazione risiederebbe in parte nel fatto che le donne con BPCO mantengono inalterata più a lungo la capacità di esercizio respiratorio rispetto agli uomini probabilmente avvantaggiate dal fatto che il movimento respiratorio è prevalentemente toracico e non diaframmatico come avviene negli uomini. I muscoli intercostali nelle donne sono dunque già in condizioni basali impegnati in maniera prevalente nel determinare i movimenti della gabbia toracica e quindi già allenati a sopportare carichi aggiuntivi respiratori.

⁷⁸ HealthandAge website, <http://www.healthandage.com/Home/gm=20!gid6=7001>

⁷⁹ Chapman KR, Tashkin DP, Pye DJ. Gender bias in the diagnosis of COPD. Chest 2001;119:1691-1695

⁸⁰ De Fraiture DM, Roldaam AC. Severe chronic obstructive pulmonary disease in young woman who smoke. Ned Tijdschr Geneesk. 2003 Nov; 147(46): 2261-5.

Ne deriva che le donne possono sopportare più a lungo situazioni patologiche respiratorie caratterizzate da un incremento della resistenza al flusso aereo come la BPCO. La comparsa di sintomi respiratori in fasi piuttosto avanzate della malattia, allorquando anche la muscolatura accessoria intercostale va incontro ad esaurimento muscolare e si delinea il quadro eclatante della insufficienza respiratoria, non gioca certo un ruolo a favore delle donne. Più tardiva è infatti la diagnosi meno possibilità si hanno di arrestare il progressivo peggioramento delle condizioni respiratorie attuando un programma di prevenzione secondaria.

➤ *L'intervento terapeutico*

Un punto che la letteratura non chiarisce e che andrebbe invece approfondito è la capacità di risposta agli strumenti terapeutici da parte dei due sessi, anche se sembra che le donne rispondano meno efficacemente alla terapia corticosteroidica soprattutto se fumatrici ma siano più sensibili ai beta2 stimolanti orali in quanto la concentrazione ematica di farmaco con cui si ottiene la massima broncodilatazione è quasi la metà che nei maschi.^{81 82} L'uso di spray dosati come già descritto per l'asma, è invece sfavorevole per le donne che ottengono un minor risultato sui parametri di capacità respiratoria.

I programmi di riabilitazione fisica respiratoria che tanta importanza rivestono nel trattamento della BPCO sono efficaci nelle donne anche per cicli brevi. Anzi si è osservato che la riabilitazione respiratoria a lungo termine, nelle donne, non aggiunge ulteriori benefici rispetto a programmi riabilitativi di più breve durata.⁸³ E' intrigante il fatto che le donne raggiungono consistenti miglioramenti nel punteggio della dispnea dopo solo tre mesi di allenamento fisico rispetto ai maschi mentre rispetto a quest'ultimi non riescono a trarre benefici psicologici da programmi riabilitativi la cui componente esclusiva è rappresentata dall'esercizio fisico.

Si potrebbe ipotizzare in prima battuta che l'assenza nelle donne di riflessi positivi sulla sfera emozionale da parte di programmi di riabilitazione respiratoria possa essere legata ad una minore aderenza delle donne rispetto agli uomini ai programmi di riabilitazione come prescritti dal medico; l'ipotesi alternativa potrebbe essere che l'esercizio fisico da solo non rappresenta per le donne una adeguata forma di riabilitazione. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che mentre gli uomini valutano la loro forma fisica più delle donne e ricavano maggiori benefici dai programmi di riabilitazione fisica intensivi, le donne invece, come sottolineano anche numerosi dati provenienti dalla letteratura sulla riabilitazione cardiaca, traggono maggiori benefici da programmi di riabilitazione che includono anche un supporto emozionale e sociale. Ci si può auspicare che ricerche future possano testare gli effetti indipendenti delle varie componenti dei programmi di riabilitazione fisica e che vengano seriamente presi in considerazione gli effetti del genere nel disegno e nell'analisi di questi studi.

⁸¹ Convery RP, Leitch DN, et al. Effect of inhaled fluticasone propionate on airway responsiveness in treatment-naive individuals- a lesser benefit in females. Eur Respir J ,2000;15:19-24

⁸² Lima JJ, Mohamed MH et al. Importance of beta(2) adrenergic receptor genotype, gender and race on albuterol-evoked bronchodilation in asthmatics. Pulm Pharmacol Ther , 2000, 13:127-134

⁸³ Foy CG, Rejeski J et al. Gender moderates the effects of exercise therapy on health-related quality of life among COPD patients. Chest 2001; 119:70-76

➤ *L'attività di prevenzione*

La prevenzione non è stata finora mirata sulla popolazione femminile. La necessità di implementare programmi specifici per le donne nel campo del tabagismo deriva da alcune peculiari osservazioni.

Il trend dimostra che a partire dagli anni '90 la percentuale di ragazze fumatrici è in costante crescita e le industrie del tabacco hanno destinato una quota importante del mercato proprio alle giovani donne ; ne consegue che contrastare le pesanti influenze delle multinazionali del tabacco può essere fatto solo sviluppando dei programmi specifici per le donne che contrastino i messaggi promozionali esclusivi ad esse rivolti.

La riduzione delle malattie fumo correlate nelle donne deve assolutamente passare attraverso un approfondimento dell'impatto che il fumo può avere sulla loro salute considerando gli aspetti patologici in parte condivisi con gli uomini ma spesso assolutamente peculiari delle donne. Occorre supportare gli sforzi a smettere di fumare nelle donne elaborando programmi di cessazione personalizzati , rivolto anche a settori particolari quali alle donne in gravidanza , alle adolescenti e donne in menopausa . I programmi dovrebbero altresì tener presente anche alcune peculiarità genetiche che sono state evidenziate di recente e che spiegherebbero in parte le difficoltà maggiori riscontrate dalle donne a smetter di fumare e a risponder meno bene dei maschi alla terapia sostitutiva nicotinic.⁸⁴

2.5 FATTORI DI VULNERABILITA' SPECIFICA

Tra questi annoveriamo quelle specifiche condizioni genetico-costituzionali che possono determinare a parità di altri fattori sociali, lavorativi, una maggiore vulnerabilità delle donne alla malattia. Questi fattori ovviamente non possono essere considerate cause della patologia ma devono essere prese in considerazione in tutti gli interventi di prevenzione e promozione della salute.

➤ *Genetici:*

da indagare nelle situazioni di BPCO ad esordio precoce oltre che nei casi di malattia non fumo correlati. La BPCO tende a segregare in alcune famiglie. La spiegazione di questo fenomeno non è del tutto chiara. L'elemento dominante in tutti questi casi è la storia di fumo, sia a livello individuale che familiare che suggerisce per il fumo di sigaretta un qualche ruolo nel mediare l'espressione di fattori di rischio di natura genetica.⁸⁵

➤ *Fisiologico-costituzionali:*

che riguardano la maggiore suscettibilità di un organismo alla interazione con la patologia: ciò dovrebbe determinare una maggiore focalizzazione degli studi dei rischi che devono essere tarati sulla bassa soglia, per inquadrare meglio tutti i soggetti. Fattori fisiologici che possono essere chiamati in causa nel determinare un incremento della suscettibilità delle donne alla BPCO possono essere le dimensioni più piccole rispetto

⁸⁴ BMJ, doi:10.1136/bmj.38050.674826.AE-19 marzo 2004.

⁸⁵ Thomas L. Petty, Md, The Rising Epidemic of COPD in Women: Why women are more susceptible; how treatment should differ, Women Health Primary Care 1999;2(12):942-953

al sesso maschile sia dei volumi polmonari che delle vie aeree ed una incrementata reattività bronchiale. E' segnalata anche una ridotta crescita polmonare nelle giovani adolescenti come effetto del fumo come pure un più prematuro declino della funzione polmonare nelle donne fumatrici rispetto agli uomini.

➤ *Maggiore suscettibilità delle donne a sviluppare BPCO di grado più severo*

Studi condotti su famiglie in cui erano presenti diversi casi di BPCO severa ad esordio precoce non legata a deficit di alfa-1 antitripsina, hanno rivelato importanti differenze tra i due sessi.⁸⁶ E' stata rilevata ad esempio una elevata prevalenza di donne tra coloro che sviluppavano la malattia (71.4%). Inoltre l'analisi dei parametri ventilatori misurati con la spirometria, con le opportune correzioni legate all'abitudine tabagica, hanno rivelato un rapporto FEV1/ FVC (uno degli indici di ostruzione bronchiale) significativamente più basso (81.4 vs 87.0%) nelle donne rispetto agli uomini, ed un grado di iperresponsività bronchiale maggiore nel sesso femminile, fenomeno già descritto in altri studi.⁸⁷

Nelle donne fumatrici inoltre era più frequente il riscontro di valori di FEV1 molto bassi (< 40% dei valori di riferimento) rispetto a quelli rilevati in analoghi fumatori maschili. Nello studio è stata anche rilevata una più marcata risposta broncodilatatrice nelle donne fumatrici rispetto ai maschi fumatori parenti di primo grado dei soggetti affetti da BPCO severa. Le donne in particolare erano più facilmente diagnosticate dai medici come pazienti asmatiche piuttosto che BPCO proprio sulla scorta di tale caratteristica.

Una serie di meccanismi biologici può contribuire ad incrementare la suscettibilità a sviluppare una BPCO di grado severo. Potrebbero essere coinvolte differenze ormonali ma anche differenti quadri di reattività bronchiale tra i due sessi a spiegare la diversa suscettibilità allo sviluppo di una BPCO severa ad esordio precoce. Ulteriori studi sono però necessari ed auspicabili per stabilire se vi possa essere un particolare assetto genotipico nelle donne che interagendo con fattori di rischio ambientale come il fumo di sigaretta, possa renderle più suscettibili a sviluppare quadri severi di BPCO.

3. TUBERCOLOSI

La Tuberculosis (TB) rappresenta un problema globale, particolarmente nei paesi in via di sviluppo, dove rappresenta la terza più comune causa di morbilità e mortalità e dove uccide più donne di altre infezioni incluse la malaria e l'AIDS.⁸⁸

Essa rappresenta nel mondo la principale malattia infettiva che causa mortalità nelle donne uccidendone più di 1 milione all'anno, soprattutto nella fascia di età dai 15 ai 44 anni, mentre 646 milioni di donne e ragazze ne risultano infettate ogni anno.

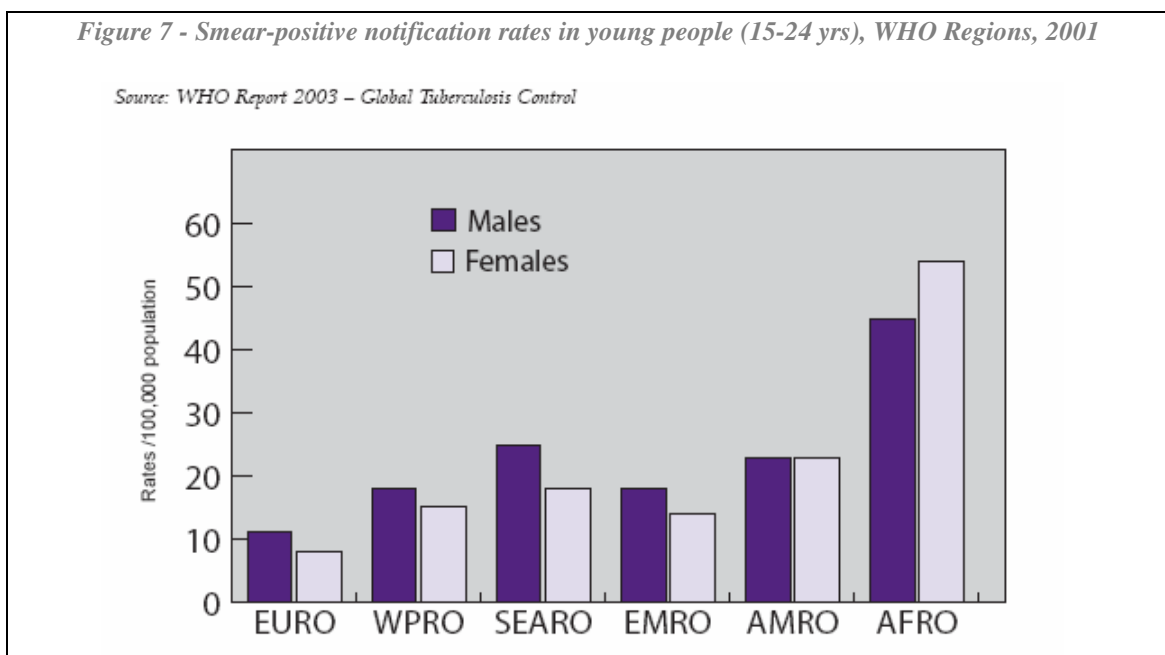
⁸⁶ Silverman EK, Weiss ST, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* ,2000; 162: 2152-2158

⁸⁷ Paoletti P, Carrozzi L, Viegi G et al. Distribution of bronchial responsiveness in a general population: effect of sex, age, smoking, and level of pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995; 151: 1770-1777

⁸⁸ Diwan VK, Thorson A. Sex, gender, and tuberculosis. *Lancet* 1999; 353: 1000-1

Circa 2/5 (38%) degli 8 milioni di casi all'anno di tubercolosi di nuovo accertamento nel mondo provengono dalle regioni del sud est asiatico. La TB rappresenta oggi nuovamente una emergenza sanitaria a causa della sua rapida diffusione dovuta principalmente a co-infezioni con il virus HIV e alla emergenza di ceppi multi-resistenti alla terapia.⁸⁹

L'OMS ha messo in evidenza che la incidenza della TB è più alta per gli uomini in tutte le età tranne nell'infanzia dove essa prevale nelle donne. Numerosi studi hanno riportato che la differente prevalenza di TB nei due sessi comincia ad apparire verso i 10-16 anni e rimane più alta negli uomini nelle età successive. I motivi di tali differenze sono scarsamente conosciute e necessitano di ulteriori ricerche per identificare i fattori di rischio. Fig 7



La differente epidemiologia, nei paesi in via di sviluppo è stata più facilmente associata allo stigma che accompagna questa malattia, ed alla minore notifica dei casi che riguardano le donne. Le donne con TB infatti vivono in modo più drammatico l'emarginazione che le coglie anche all'interno della vita familiare (separazioni, divorzi, abbandoni). Per converso anche gli uomini vivono lo stesso stigma nell'ambiente di lavoro.

Questa interpretazione è sostenuta anche da altri dati. Studi epidemiologici descrivono differenze oltre che nella prevalenza di infezione, anche nelle percentuali di progressione dell'infezione, nella incidenza di malattia conclamata e nella mortalità tra i due sessi.⁹⁰

Nelle donne si registra un più alto tasso di progressione dall'infezione alla malattia ed una più elevata percentuale di casi fatali. Rispetto alle donne, negli uomini

⁸⁹ WHO, Gender and Tuberculosis, 2002, <http://www.who.int/gender/documents/en/TB.factsheet.pdf>

⁹⁰ Holmes CB, Hausler H, Nunn P. A review of sex differences in the epidemiology of tuberculosis
Int J Tuberc Lung Dis 1998,2:96-104⁹⁰

prevalgono le positività ai tests cutanei tubercolinici e alla ricerca del bacillo tubercolare(BK) sull'espettorato.⁹¹

Differenze nelle risposte immuni tra i due sessi possono in parte essere responsabili delle diversità rilevate nei segni e sintomi di malattia,nelle forme e negli esiti della TB nelle donne rispetto agli uomini.

Inoltre gli ormoni sessuali potrebbero giocare un ruolo nelle differenze osservate nei due sessi , come già segnalato nell'asma.

Altre differenze di genere possono essere ascritte a ritardi nella diagnosi e al diverso atteggiamento delle pazienti donne rispetto alla controparte maschile nei confronti della malattia come pure al diverso orientamento diagnostico dei medici.^{92 93}

In sintesi possiamo dire che le differenze di genere riscontrate in questa patologia, possono in maniera più evidente essere collegate a fattori sociali, economici e culturali dato che il 70% della popolazione dei paesi poveri è costituita da donne con accesso limitato alle cure mediche, e con uno scarso potere di controllo sulla propria salute.

Scarso valore in questo quadro possono avere le differenze legate agli ormoni sessuali, visto che la malattia si diffonde solo in regioni povere dove esistono gravi problemi economici e di sanità pubblica.

4. PNEUMOPATIE INFILTRATIVE DIFFUSE

Si tratta di un consistente gruppo di malattie (ne fanno parte oltre 200) che hanno subito negli ultimi decenni ampie modifiche classificative soprattutto per quanto concerne il gruppo delle idiopatiche. Alcune di esse sono rare e dati accurati sulla prevalenza e mortalità sono scarsi anche in Europa.

Mancano dati precisi sulla loro incidenza e prevalenza ad eccezione delle Pneumoconiosi (silicosi, asbestosi, ecc.). I dati rilevabili dai registri di alcuni paesi europei sono incompleti o relativi ad un periodo limitato Per quanto concerne la mortalità: i dati spesso non possono essere paragonati in termini di incidenza e/o prevalenza tra i vari paesi proprio in virtù del fatto che recentemente la definizione di parecchie pneumopatie polmonari diffuse (soprattutto della Fibrosi Interstiziale Idiopatica) è stata modificata, ampliata o ha assunto significato diverso a seconda dei singoli registri nazionali. Per alcune categorie di malattie sistemiche come la Sarcoidosi o le Collagenopatie i dati di mortalità non indicano quando e come era presente il coinvolgimento polmonare e/o la causa di morte. Inoltre i dati ufficiali di mortalità ricavati da enti governativi ai fini statistici spesso differiscono dai dati di mortalità presenti nei registri dedicati.

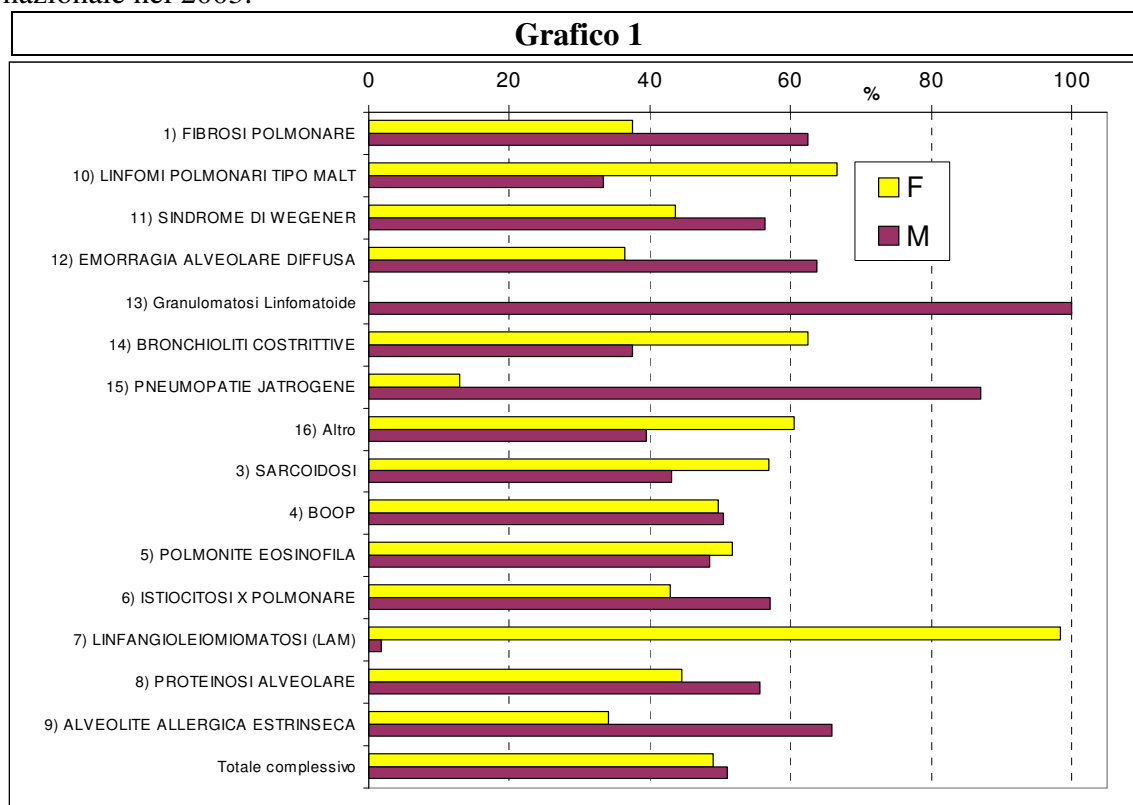
⁹¹ Boeree MJ,Harries AD, et al. Gender differences in relation to sputum submission and smear-positive pulmonary tuberculosis in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(9): 882-884⁹¹

⁹² Thorson A, Diwan VK. Gender inequalities in tuberculosis: aspects of infection, notification rates, and compliance. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7(39):165-169

⁹³ Hudelson P. gender differentials in tuberculosis: the role of socio-economic and cultural factors. *Tuber Lung Dis* 1996; 77(5): 391-400

Il RIPID (Registro Italiano delle Pneumopatie Infiltrative Diffuse) è nato allo scopo di ottenere una stima attendibile della diffusione della patologia (*incidenza e prevalenza*) in alcune zone del territorio nazionale e costituire un banca dati che rappresenti una *sorgente di casi* ben definiti e caratterizzati per l'effettuazione di studi analitici.

Il grafico 1 mostra i dati di prevalenza della patologia infiltrativa diffusa sul territorio nazionale nel 2003.



Accanto a patologie prevalenti nel sesso femminile come i linfomi polmonari tipo MALT, le Bronchioliti costrittive, la Sarcoidosi, la Polmonite Eosinofila, se ne riscontra una che colpisce quasi esclusivamente il sesso femminile, la Linfangioleiomiosiomatosi (LAM).

☐ LAM

Allo stato, dai dati epidemiologici in possesso, si può identificare la LAM come una patologia genere –associata.

Essa colpisce preferibilmente donne in età fertile (età media 33 anni): ne risulta affetto 1-2,6 individui per milione di abitanti negli Stati Uniti. Si stima che siano un migliaio le pazienti affette da LAM negli Stati Uniti anche se il numero preciso è

sconosciuto.⁹⁴ La comparsa della malattia in menopausa è inusuale e quando osservata è più comune nelle donne che assumono terapia con estrogeni.⁹⁵

➡ *Patogenesi*

La LAM è caratterizzata da proliferazione di cellule muscolari lisce, soprattutto nel polmone e nei linfonodi cervicali, toracici, addominali e pelvici.⁹⁶ La proliferazione abnorme del muscolo liscio e la infiltrazione del tessuto porta ad una progressiva perdita di funzione dell'organo che determina i sintomi della malattia di cui i più comuni sono la dispnea e il pneumotorace. Le caratteristiche patologiche della malattia somigliano a quelle della sclerosi tuberosa con coinvolgimento del polmone.. Come nella sclerosi tuberosa anche nella LAM vi è frequente interessamento del rene con angiomiolipomi renali. Mentre non vi è una evidenza diretta che la LAM sia un disordine ereditario, come lo è la sclerosi, molti studiosi hanno tuttavia suggerito che essa può essere strettamente correlata a/ o essere una forma frusta di sclerosi tuberosa.

In letteratura vi sono studi che suggeriscono il coinvolgimento degli ormoni sessuali femminili nella patogenesi della LAM basandosi sulla osservazione che la malattia fa il suo esordio nelle donne in età fertile e che lo sviluppo dei sintomi e la progressione della malattia sono correlati alla gravidanza .

Sono stati riportati anche casi di malattia o di progressione della stessa a seguito della somministrazione esogena di estrogeni ma non a seguito di impiego di contraccettivi.

Inoltre recettori per gli estrogeni e progesterone sono stati ritrovati nelle cellule muscolari lisce proliferanti della LAM ma non nelle cellule muscolari lisce normali fornendo ulteriore supporto all'ipotesi che gli ormoni sessuali possano giocare un ruolo nella patogenesi della malattia.

➡ *Terapia*

Tutte le osservazioni precedentemente descritte (il manifestarsi della malattia nelle donne in età fertile, la segnalazione di una progressione della stessa a seguito della somministrazione di estrogeni, e la presenza di recettori per gli estrogeni e progesterone sulle cellule proliferanti della LAM), hanno fornito il razionale per una terapia consistente in una manipolazione ormonale.

Allo stato, le pazienti con LAM possono essere trattate con ovariectomia/radioablazione delle ovaie, progesterone, tamoxifene, agonisti del LH-RH e altri antiestrogeni, sebbene non esista nessun trial clinico, prospettico, randomizzato che abbia valutato le varie modalità terapeutiche che sono state impiegate nel trattamento della LAM. Le attuali strategie terapeutiche sono basate sui risultati di valutazioni empiriche con varie terapie messe in atto in isolati case report o su valutazione di piccole serie di pazienti.

⁹⁴ the American Lung Association / LAM Foundation Research
<http://www.lungusa.org/site/pp.asp?c=dvLUK9O0E&b=36285>

⁹⁵ [http://www.dent.ohio-state.edu/postdocgd/Residents/Lymphangiomyomatosis%20\(LAM\)-handout.pdf](http://www.dent.ohio-state.edu/postdocgd/Residents/Lymphangiomyomatosis%20(LAM)-handout.pdf)

⁹⁶ Sullivan EJ. Lymphangiomyomatosis: a review. Chest 1998;114: 1689-1703 ⁹⁶

Dal momento che la LAM è una malattia devastante che colpisce giovani donne, la prima raccomandazione che viene data è rappresentata dall'evitare la gravidanza in quanto vi è un rischio elevato di progressione della malattia. Poi sono indicati come terapie l'ovariectomia e il progesterone o da soli, o in combinazione.^{97 98}

➡ *Prognosi*

La storia naturale della LAM dipende da diversi fattori:

- Età di insorgenza in quanto questa può essere correlata ad una maggiore o minore attività estrogenica;
- Intervallo tra i primi sintomi e la diagnosi che può variare in rapporto ad una esatta valutazione del primo sintomo;
- Il trattamento che oggi è definito in termini di totale soppressione dell'attività estrogenica e somministrazione di progesterone sulla scorta dell'andamento delle curve di sopravvivenza.⁹⁹

➡ *Osservazioni*

La LAM rappresenta la sola malattia nota che colpisce esclusivamente le donne pur senza interessamento dell'apparato riproduttivo. Per questo motivo molte ricerche sulle cause e il trattamento della LAM si sono focalizzate esclusivamente sugli estrogeni e sui trattamenti efficaci a ridurre i livelli circolanti degli stessi ormoni sessuali.¹⁰⁰

Vale la pena ricordare che in pazienti con LAM allo stadio terminale sottoposte a trapianto polmonare bilaterale vi è un alto rischio di recidiva nei polmoni di donatori maschi il che fa ipotizzare che fattori circolanti o mitogeni possano essere coinvolti. Se questi mitogeni siano o meno rappresentati da ormoni sessuali o siano la risultanza di uno squilibrio tra i geni oncosoppressori non è noto e si sottolinea la necessità di ulteriori approfondimenti.

Va osservato poi come l'uso di terapie mutilative dell'apparato riproduttivo sia un comportamento medico storicamente fondato sul pregiudizio che associa acriticamente patologie e fisiologia riproduttiva femminile. Altro caso emblematico presente nella storia della medicina è il trattamento della isteria con l'ablazione delle ovaie.

⁹⁷ Kitaichi M, Nishimura K et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 527-533⁹⁷

⁹⁸ Adamson D, Heinrichs W et al. Successful treatment of pulmonary lymphangioleiomyomatosis with oophorectomy and progesterone. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:916-921⁹⁸

⁹⁹ Corrin B, Liebow A, Friedman P. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. A review. *Am J Pathol* 1975; 79: 348-367

¹⁰⁰ The Centre for Research in Women's Health, University of Toronto, Lam Study <http://www.crwh.org/lam.php>

5. TUMORE DEL POLMONE

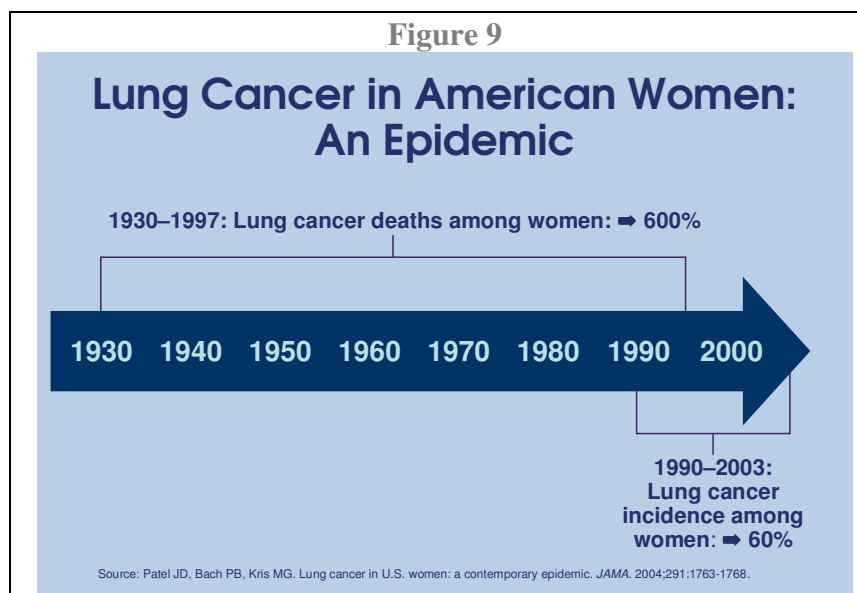
5.1 DATI EPIDEMIOLOGICI

☐ Negli Stati Uniti

Nel mondo intero, il cancro del polmone risulta essere la forma di tumore più frequente ,rappresentando il 12% di tutti i nuovi tumori diagnosticati in entrambi i sessi.¹⁰¹

L'incidenza di questo tumore nelle donne però è aumentato in maniera consistente. Dal 1950 le percentuali di cancro del polmone sono incrementate del 500% nelle donne e dagli anni '60-'80 le morti per cancro del polmone nei fumatori rispetto ai non fumatori sono aumentate da 12 a 22 volte nei maschi e da 3 a 11 nelle donne.^{102 103}

Basti pensare che fino alla prima metà del XX secolo il tumore del polmone colpiva raramente il sesso femminile. In seguito, lentamente me inesorabilmente ,esso ha incominciato ad accrescere la sua diffusione anche in campo femminile nei paesi più industrializzati, finchè nel 1996 il cancro del polmone ha superato il cancro della mammella come principale causa di mortalità nelle donne ed oggi è colpevole del 25% dei decessi femminili a fronte del 16% relativo alla mortalità da tumore al seno.¹⁰⁴ Fig 9,10,11



¹⁰¹ Franceschi S, Bidoli E. The epidemiology of lung cancer. *Ann Oncol* 1999; 10(Suppl 5):S3-S6

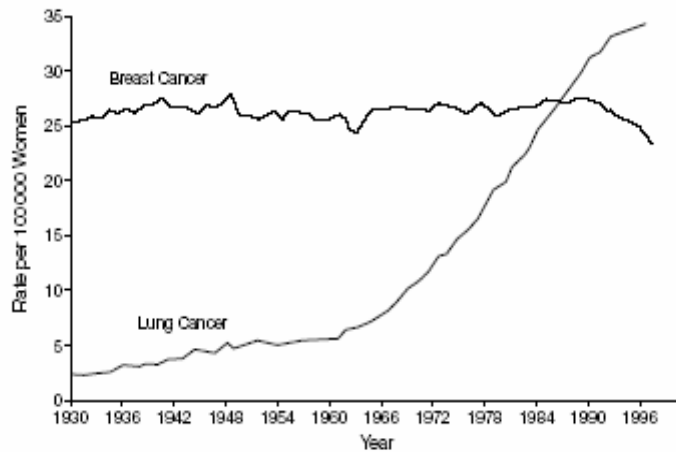
¹⁰² American Cancer Society. Cancer facts and figures- 1994, Atlanta, GA: American Cancer Society;1994, pp.1-28¹⁰²

¹⁰³ Patel JD, Bach PB, Kris MG. Lung cancer in US women: a contemporary epidemic. *JAMA*. 2004;291:1763-1768. http://www.pulmonaryreviews.com/jul04/pr_jul04_lungcancer.html¹⁰³

¹⁰⁴ Cancer Statistics 2004, ©2004, American Cancer Society, Inc¹⁰⁴

Figure 10

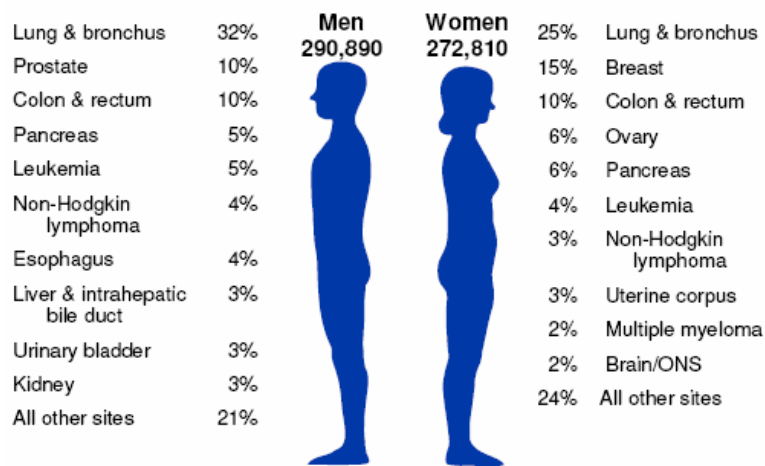
Figure. Age-Adjusted Death Rates for Lung Cancer and Breast Cancer Among Women, United States, 1930-1997



Adapted from a recent Surgeon General's report.²

Figure 11

2004 Estimated US Cancer Deaths*



ONS=Other nervous system.
Source: American Cancer Society, 2004.

➡ *I tassi di mortalità crescono solo nel cancro del polmone*

Nel 1997, 44.000 donne sono morte per cancro alla mammella mentre 66.000 per tumore del polmone. Per gli altri tipi di tumori nelle donne si registra o un declino della mortalità o una stabilità durante le ultime decadi.¹⁰⁵

¹⁰⁵ Carolyn M. Dresler, The Lung Cancer Epidemic in Women, WOMEN'S HEALTH in Primary Care, Vol. 1, No. 1/FEBRUARY 1998. http://www.womenshealthpc.com/2_98/pdf/085LungCancer2_98.pdf

□ Dati europei

In Europa la valutazione epidemiologica ha dimostrato un progressivo decremento dei tassi di morbilità per tutte le neoplasie ad eccezione del tumore del polmone nella donna che è salito dall'8,9% del quinquennio 1985-89 al 9,6% del periodo 1990-94.

In tutta Europa, nel periodo dal 1970 al 1990 si è registrato un incremento costante nella donna ad eccezione della Spagna e della Grecia.¹⁰⁶¹⁰⁷

➡ *Come si spiegano questi dati epidemiologici*

L'aumento epidemico del tumore del polmone nella donna è almeno in parte da attribuire alla diffusione tabagica nella popolazione femminile. A riprova di questo si è diffusa prima nei paesi del Nord Europa, emancipati più precocemente, dove la prevalenza è attualmente al suo acme e si allarga lentamente ai paesi mediterranei in cui aumenta la diffusione del fumo fra le giovani generazioni.

Tuttavia lo studio della epidemiologia femminile è limitato dal fatto che la quasi totalità degli studi è stata eseguita in campo maschile, riducendo quindi il potere statistico predittivo. Sono comunque emersi dati che hanno evidenziato differenze di genere non solo legate all'abitudine tabagica, ma anche alla suscettibilità dell'ospite e agli aspetti istologici del tumore del polmone.¹⁰⁸

5.2 DIFFERENZE DI GENERE NELLA ISTOLOGIA DEL CANCRO POLMONARE

Oltre ai dati epidemiologici, anche la istologia del tumore polmonare fornisce ulteriori dati a favore della esistenza di una differenza di genere. Negli anni '80, l'adenocarcinoma è diventato il tipo prevalente di tumore polmonare.¹⁰⁹

Dagli anni 1973-1994 il rischio relativo per le donne di sviluppare l'adenocarcinoma del polmone è aumentato da 1.5 a 8.1 volte e per i maschi da 4.6 a 19 volte.¹¹⁰

Tra il 1973 e il 1992, pazienti di età inferiore ai 50 anni si presentano più spesso con un quadro di malattia avanzata e sebbene non siano state rilevate differenze nella sopravvivenza globale, tempo di progressione della malattia e stato di fumatore, sorprendentemente una più elevata percentuale di soggetti giovani era rappresentata da donne.

¹⁰⁶ Cancer mortality in Europe, 1995-1999, and an overview of trends since 1960. Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C., Int J Cancer. 2004 Jun 10;110(2):155-69

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15069676
<http://www.mrw.interscience.wiley.com/suppmat/0020-7136/suppmat/2004/110/v110.page.html>

¹⁰⁷ Agado A, Ahrens W et al. Lung cancer and cigarette smoking in women: a multicenter case-control study in Europe. Int J Cancer 2000; 88:820-827

¹⁰⁸ Wilson CM, Tobin S, Young RC. The exploding worldwide cancer burden: the impact of cancer on women. Int J Gynecol Cancer 2004;14:1-11

¹⁰⁹ Charloux A, Quoix E, Wolkove N et al. The increasing incidence of lung adenocarcinoma: reality or artifact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. Int J Epidemiol 1997;26:14-23

¹¹⁰ Travis WD, Travis LB, Devessa SS. Lung cancer. Cancer 1995;75:191-202¹¹⁰

Inoltre più del 26% di esse non aveva mai fumato, suggerendo che altri fattori di rischio diversi dal fumo attivo possono essere coinvolti nello sviluppo dell'adenocarcinoma polmonare nelle donne.¹¹¹

Studi sulla progressione del tumore polmonare condotti su una popolazione di 3312 pazienti in Giappone, tra il 1977 e il 1996 hanno mostrato che solo il 3.9% delle donne era costituita da fumatrici e che il 73.6 % aveva un adenocarcinoma; dei 2369 maschi affetti invece, il 95% di essi era fumatore e solo il 42% sviluppava il tipo istologico adenocarcinoma .

Il rischio relativo di progressione della malattia e di riduzione della sopravvivenza erano più alti per le donne con adenocarcinoma che per quelle con altri tipi di tumore ed in stretta relazione con una storia di fumo

Questa relazione non è stata riscontrata nelle donne con altri tipi istologici di tumore ed era più debole nei maschi, suggerendo che i diversi effetti del fumo sul cancro del polmone dipendono dal genere e dal tipo istologico di tumore.¹¹²

In uno studio condotto su 1000 volontari di età superiore ai 60 anni , di cui il 46% donne, con un consumo minimo di 10 pack/year arruolati in uno studio di screening per la diagnosi precoce di cancro del polmone mediante una TC del torace, solo due fattori si sono dimostrati predittivi del rischio di sviluppare il tumore del polmone: la dimensione dei noduli e il sesso femminile.¹¹³

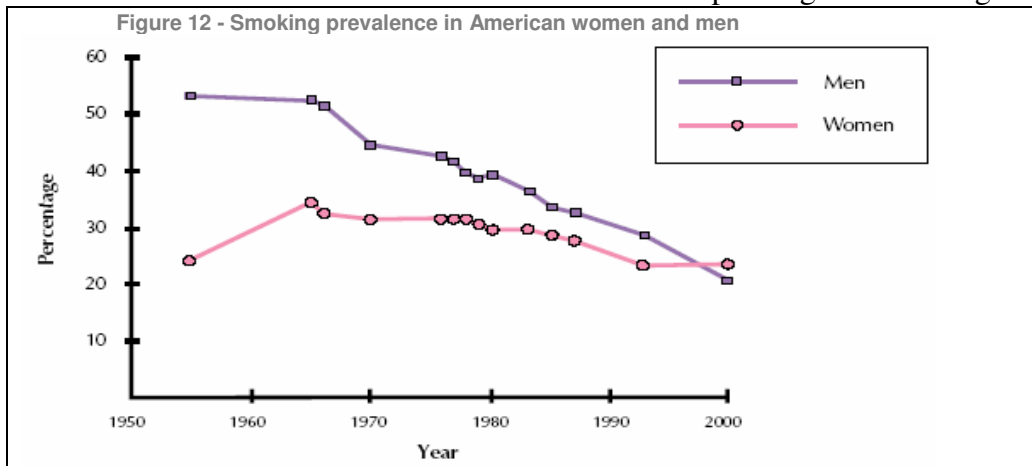
5.3 EZIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

☐ Fumo

➡ Fumo attivo

Il fumo è considerato il primo fattore di rischio per il cancro del polmone per uomini e donne ed anche il primo fattore di rischio chiamato in causa per spiegare l'incremento della patologia tra le donne.

Già dal 2000 in America le donne fumatrici hanno superato gli uomini. Fig 12



¹¹¹ Liu n, Spitz MR, Kemp BL, et al. Adenocarcinoma of the lung in young patients. The M.D. Anderson Experience. Cancer 2000;88:1837-1841¹¹¹

¹¹² Sekine I, Nagai K et al. Association between smoking and tumor progression in Japanese women with adenocarcinoma of the lung. Jpn J Cancer Res, 1999;90(2): 129-135

¹¹³ Henschke CI, Mc Cauley DI et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from vaseline screening. Lancet 1999; 354: 99-105

Attualmente negli USA fuma il 21% delle donne e il rischio relativo di cancro del polmone del tipo non a piccole cellule è da 1.7 a 2.9 volte quello dei maschi con analoga storia di fumo.¹¹⁴

Circa il 90% di tutti i tumori del polmone nelle donne che continuano a fumare sono attribuibili al fumo. Il rischio aumenta con la quantità, durata e la intensità del fumo ed è circa 20 volte più alto nelle donne che fumano due o più pacchetti di sigarette al giorno rispetto alle non fumatrici.¹¹⁵

Specifici fattori di rischio per l'inizio della abitudine tabagica nelle giovani donne sono legate al basso stato socio economico associato ad un basso livello di istruzione, al livello educativo dei genitori, spesso alla convivenza con un solo genitore e alla presenza di parenti ed amici che fumano.¹¹⁶

L'incremento del numero delle giovani fumatrici, che subiscono maggiormente la pressione del condizionamento ambientale al fumo, sembra giustificare la presenza di una popolazione a così alto rischio e la aumentata incidenza nel tempo, del cancro del polmone nelle donne.

Inoltre vi sono aspetti diversi uomo-donna anche quando si considera la persistenza dell'abitudine tabagica: se paragonate ai maschi che hanno smesso di fumare, nelle donne si nota un maggior tasso di ricaduta. Questo può essere dovuto a differenze fisiologiche come la risposta alla nicotina genere-correlata, differenti sensazioni di sazietà/astinenza legate al fumo, diversa percezione della frequenza cardiaca e dello stato di rilassamento muscolare come pure ad altre variabili, come una diversa attenzione al controllo del peso corporeo, minori aspettative sulla capacità di smettere, e più alte percentuali di depressione rispetto agli uomini.¹¹⁷

Un aspetto specifico riguarda appunto la relazione tra maggiori livelli di depressione ed ansia nelle donne e l'abitudine al fumo.

La donna esorcizza molto più frequentemente dell'uomo, con il fumo, lo stress sociale ed emozionale e soffrendo molto più dell'uomo, di depressione anche in forma lieve, cerca appunto nel fumo un conforto ai suoi problemi.¹¹⁸

➡ *Fumo passivo (Secondhand smoke)*

Molti studi condotti su donne non fumatrici concordano sul fatto che costituisce un rischio altrettanto grave il fumo passivo ed in particolare la condivisione dello spazio abitativo con un partner forte fumatore, con un rischio pari a circa il 25% di sviluppare il tumore del polmone a causa della sola esposizione al fumo ambientale.¹¹⁹

¹¹⁴ Jyoti D. Patel, MD, Peter B. Bach, MD, Mark G. Kris, MD "Lung Cancer in US Women A Contemporary Epidemic" **1768** JAMA, April 14, 2004—Vol 291, No. 14 (Reprinted) ©2004 American Medical Association. <http://www.inwat.org/pdf/Patel%20-%20women%20and%20Lung%20cancer.pdf>

¹¹⁵ Women and Smoking: A Report of the Surgeon General, 2001

¹¹⁶ <http://www.cancerhelp.org.uk/help/default.asp?page=2962>

¹¹⁷ CDC, MMWR, Women smoking, *Recommendations and Reports* August 30,,2002 /51 <http://www.edwardtufte.com/tufte/women-smoking>

Ernster VL. Female lung Cancer. *Annu Rev public Health* 1996; 17:97-114

¹¹⁸ Payne S. Smoke like a man, die like a man? A review of the relationship between gender, sex and lung cancer. *Social Science and Medicine* 2001; 53. 1067-1080

¹¹⁹ A K Hackshaw, M R Law, N J Wald, *The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke* **BMJ** 1997;315:980-988 <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/315/7114/980>

➤ *Il maggior rischio relativo per il fumo*

La ricerca epidemiologica sembra suggerire che la donna presenti una maggiore suscettibilità biologica nei confronti del carcinoma broncogeno. Ad esempio è stato documentato come l'età di inizio del fumo costituisca un fattore di rischio indipendente dal tipo e dalla quantità di sigarette fumate.¹²⁰ Mentre l'uomo cioè presenta un fattore di rischio aumentato se inizia a fumare prima dei 19 anni, la donna sposta questo termine di sei anni, ai 25 anni; pertanto le donne che iniziano a fumare prima dei 25 anni corrono un rischio più alto di contrarre la malattia. Gli uomini, in genere iniziano a fumare più precocemente, hanno una modalità di aspirazione del fumo più profonda e fumano generalmente un maggior numero di sigarette rispetto alle donne. Tuttavia il rapporto dose /risposta in relazione alla esposizione cumulativa al fumo di sigaretta appare più alto di 1.2-1.7 volte nelle donne rispetto agli uomini per tutti e tre i principali tipi istologici del tumore del polmone in maniera più pronunciata per il carcinoma a piccole cellule e l'adenocarcinoma e meno evidente per il carcinoma epidermoide.

Queste differenze di genere ovviamente non possono essere spiegate dalle differenze di esposizione di base, nè dalla storia di fumo nè dalla taglia corporea ma piuttosto da una diversa suscettibilità nelle donne ai carcinogeni del tabacco.¹²¹

Nonostante vi siano molti studi che indichino una maggiore suscettibilità delle donne all'azione cancerogena del fumo, questa questione resta controversa, e studi maggiormente mirati devono essere ancora condotti.¹²²

☐ **Fattori ambientali ed occupazionali**

➤ *Inquinamento indoor*

Tra gli inquinanti degli ambienti interni (indoor) il fumo passivo è il principale responsabile di danni alla salute. Esso è responsabile di circa 20.000 morti all'anno per patologie cardiovascolari e circa un migliaio di morti per tumore del polmone in non fumatori esposti (principalmente donne) in 15 paesi Europei.¹²³

➤ *Esposizione a materiali cancerogeni*

Sono maggiormente implicati i seguenti materiali :
il radon, l'arsenico, l'asbesto, il cromo, nickel, silicio, i gas o il cherosene delle cucine, inquinanti nell'ambiente esterno e sostanze petrolchimiche.

Maggiore attenzione è stata data dai ricercatori al radon e all'asbesto.

¹²⁰ Hegmann KT, Fraser AM et al. The effect of the age at smoking initiation on lung cancer risk. *Epidemiology* 1993;4(5): 444-448

¹²¹ Zang EA, Wynder EL. "Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence" *J Natl Cancer Inst.* 1996 Feb 21;88(3-4):183-92.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8632492&dopt=Abstract

¹²² Jyoti D. Patel, MD, Peter B. Bach, MD, Mark G. Kris, MD "Lung Cancer in US Women A Contemporary Epidemic" *JAMA*, April 14, 2004—Vol 291, No. 14 (Reprinted) ©2004 American Medical Association <http://www.inwat.org/pdf/Patel%20-%20women%20and%20Lung%20cancer.pdf>

¹²³ WHO, The European Health Report, 2002. <http://www.euro.who.int/document/ehr/E76907L.pdf>

“Radon. E’ un gas presente nel terreno e nelle rocce. Donne che lavorano nelle miniere o vivono in abitazioni in cui è presente il radon hanno un rischio elevato di sviluppare tumore del polmone.

Asbesto. E’ un gruppo di minerali usati nella costruzione delle navi ,presente nei materiali isolanti e in molti pezzi di ricambio delle auto. Donne esposte all’amianto hanno un rischio elevato di sviluppare il cancro polmonare ed il rischio incrementa notevolmente in presenza di abitudine al fumo.¹²⁴

Uno studio europeo condotto in tredici paesi ha messo in evidenza il rischio radon, considerato il secondo rischio per lo sviluppo di tumore del polmone dopo il fumo.e responsabile del 2% di tutte le morti per cancro in Europa.¹²⁵ In termini assoluti i rischi connessi al radon sono più alti nei fumatori.

➡ *Rischio occupazionale*

I rischi occupazionali per cancro sono generalmente sottostimati per gli uomini e tanto più per le donne, che in passato non erano considerate a rischio per questa patologia. Tab.6

Table 6
Estimates and recognition of occupational cancers.
Selected European data (1999-2000)

	Population (million)	New cancers/year	Estimated occupational cancers	Cancers recognized as occupational diseases	% asbestos-related cases
France	57.3	250,000	10,000	900	83
United Kingdom	57.5	241,875	9,670	806	82
Germany	79.1	367,641	14,700	1,889	75
Belgium	10.2	46,339	1,850	149	70
Denmark	5.1	29,657	1,180	79	76
Finland	5.2	22,201	890	110	-

La percentuale di tumori riconosciuti come malattie professionali nei paesi Europei varia dal 5 al 12% della forza lavoro e rappresenta circa il 4% di tutti i tumori. Dei due milioni di tumori che si verificano ogni anno su una popolazione europea di 450 milioni di abitanti si calcola che circa 100.000 siano collegati all’ambiente di lavoro.¹²⁶ Gli scarsi dati disponibili al riguardo mascherano il reale impatto sulla salute pubblica dei tumori professionali e rendono conto anche della scarsa attenzione pubblica nei confronti delle misure preventive.

Dal 15 al 20 % di questi tumori sono di origine broncopolmonare e sono connessi alla inalazione di sostanze cancerogene nell’ambiente di lavoro

¹²⁴ Women’s Cancer Network

<http://www.wcn.org/interior.cfm?pagetype=detail&diseaseid=7&contentid=10287&featureid=1&ContentTypeID=1>

¹²⁵ Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies, BMJ, doi:10.1136/bmj.38308.477650.63 (published 21 December 2004)

<http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/abstract/bmj.38308.477650.63v1>

¹²⁶ Jacques Brugère, Claire Naud “ Recognition of occupational cancers in Europe European Trade Union. Technical Bureau for Health and Safety, TUTB Newsletter June 2003 N.21

<http://tutb.etuc.org/uk/newsletter/files/2003-21p38-39.pdf>

Sostanze pericolose sono state identificate in molti luoghi di lavoro incluso l'ambiente agricolo, nei negozi di acconciatore, nei negozi di riparazione di motoveicoli, negli ospedali, negli stabilimenti chimici. Circa il 16% dei lavoratori europei riferiscono di maneggiare prodotti pericolosi e il 22% risulta esposto a fumi e vapori tossici per almeno un quarto dell'orario lavorativo.¹²⁷

I rischi per le donne sono ancor più sottostimati di quelli maschili che comunque sono più studiati ed ottengono più ampi riconoscimenti sia scientifici che medico-legali.

Gli studi di genere sono infatti insufficienti a chiarire il rischio occupazionale nelle donne. Due fattori in particolare complicano la comparazione dei rischi professionali nei due sessi. Innanzitutto studi condotti sulle sostanze carcinogene raramente hanno incluso un numero sufficiente di donne per fornire stime affidabili del loro potenziale cancerogeno. In secondo luogo le comparazioni di genere sono spesso complicate dai diversi livelli di esposizione.

Allo stato attuale delle conoscenze e degli studi sono state comunque individuate alcune connessioni tra professioni femminili ed il rischio di contrarre la malattia .

*“ Il tumore del polmone è stato osservato in donne con esposizione potenziale all'asbesto in lavori di assemblaggio di maschere antigas ,lavori nel settore tessile o delle costruzioni Tumori del polmone si sviluppano anche in donne esposte ad idrocarburi policiclici aromatici e ad olii minerali impiegati nell'industria di fabbricazione e rifinitura dei metalli come pure nell'industria di assemblaggio di motori veicolari. Il fumo di tabacco e gli idrocarburi policiclici aromatici possono essere chiamati in causa per spiegare l'elevato numero di tumori del polmone osservati nelle cameriere,bariste e cuoche.”*¹²⁸

Infine occorrono più studi su particolari professioni che includono le donne e dove è presumibile vi sia un alto rischio di agenti cancerogeni in azione.

“Esiste un numero elevato di associazioni tra cancro e specifiche occupazioni per le quali l'evidenza riguardo alla cancerogenicità non è chiara e dove lo/gli agente/i specifico/i non sono stati identificati. Alcune di queste occupazioni includono un numero cospicuo di donne come agricoltori architetti,artisti,, panificatori,chimici, addetti alle lavanderie,parrucchieri, lavoratori dell'industria tessile e camerieri.

*Ulteriori ricerche sono necessarie per chiarire i rischi di tumore connessi a tali occupazioni e le donne dovrebbero di diritto esserne incluse.”*¹²⁹

Molti studi infine attestano l'effetto moltiplicatore che il fumo ha associato al rischio occupazionale, per cui lavoratori che fumano rispetto ai lavoratori non fumatori vedono almeno raddoppiato il loro rischio individuale di contrarre il cancro del polmone. L'esposizione a eccessivo fumo ambientale in ambiente lavorativo(in bar o

¹²⁷ idem

¹²⁸ European Agency for Safety and Health at Work “ The practical Prevention of risk from dangerous substance at work”. November 2003 ¹²⁸
<http://agency.osha.eu.int/publications/reports/106/en/GoodPracBookEN.PDF>

¹²⁹ Aaron Blair, PhD,* Shelia Hoar Zahm, ScD, and Debra T. Silverman, ScD “Occupational Cancer Among Women: Research Status and Methodologic Considerations” American Journal Of Industrial Medicine 36:6–17 (1999) <http://dceg.cancer.gov/pdfs/blair3661999.pdf>

club per esempio) può incrementare il rischio di sviluppare un cancro del polmone, del 17%.¹³⁰

I ricercatori hanno sottolineato l'esistenza di una interazione sinergica tra il fumo di sigaretta e l'esposizione all'asbesto. I lavoratori esposti all'asbesto e con una storia di fumo sviluppano un rischio per tumore del polmone otto volte più alto di quello di fumatori non esposti, e circa 50 volte più elevato rispetto a quello di non fumatori non esposti.¹³¹

Se questi studi si riferiscono agli uomini possiamo solo ipotizzare quello che succede alle donne, di cui si valuta il maggior rischio da fumo di sigaretta, se esposte anche ad occupazioni rischiose, e considerare che il rischio da doppia esposizione nelle donne possa anche essere più elevato.

5.4 DIFFERENZE DI GENERE NELLA CLINICA DEL CANCRO DEL POLMONE

Sono state segnalate differenze associate al genere nella presentazione clinica, nella prognosi e nel trattamento del cancro polmonare non a piccole cellule (NSCLC). Uno studio retrospettivo di 208 casi di NSCLC ha dimostrato che la sintomatologia prevalente negli uomini affetti era rappresentata da dolore, emottisi e tosse mentre le donne lamentavano dolore, tosse e dispnea. Tuttavia non erano evidenziate differenze nello stadio di presentazione, nella terapia o nella sopravvivenza.¹³²

In studi simili, le donne tendevano ad essere più giovani, più asintomatiche, mostravano un tipo istologico di adenocarcinoma più spesso del tipo epidermoide, più spesso venivano diagnosticate in stadio I e mostravano solo un lieve vantaggio di sopravvivenza rispetto agli uomini.^{133 134}

Non venivano segnalate differenze nella terapia o nella mortalità perioperatoria ed operatoria; tuttavia venivano eseguite indagini diagnostiche invasive, come la broncoscopia nel 90% dei maschi vs. l'80% delle donne con un contributo alla diagnosi nel 69% dei maschi vs. 49% delle donne, mentre la tecnica dell'agospirato sotto controllo radiologico veniva effettuato nel 17% delle donne vs. il 7% nei maschi. Gli interventi di pneumonectomia erano più frequenti nei maschi.¹³⁵

5.5 GENERE ED ONCOGENESI NEL CANCRO DEL POLMONE

Mentre il fumo di sigaretta rappresenta il maggiore fattore di rischio per il tumore del polmone, solo il 10% di tutti i forti fumatori sviluppano un cancro ed un

¹³⁰ <http://www.cancerhelp.org.uk/help/default.asp?page=2962>

¹³¹ <http://www.oncologychannel.com/lungcancer/environmental.shtml>

¹³² Ouellette D, Desbiens G, Edmond C, et al. Lung cancer in women compared with men: stage, treatment, and survival. *Ann Thor Surg* 1998; 66: 1140-1144.¹³²

¹³³ Ferguson MK, Wang J et al. Sex-associated differences in survival of patients undergoing resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000;69: 245-250

¹³⁴ Bouchardy C, Fioretta G, et al. Determinants of long term survival after surgery for cancer of the lung: a population-based study. *Cancer* 1999; 86:2229-2237

¹³⁵ De Perrot M, Licker M et al. Sex differences in presentation, management, and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119:21-26

ulteriore 10% di casi di tumore del polmone sono riscontrati in non fumatori.¹³⁶ Studi di aggregazione familiare hanno dimostrato l'esistenza di influenze di tipo genetico. Il cancro del polmone è il risultato di una interazione tra esposizione a mutageni ambientali e la suscettibilità genetica ad alterazioni molecolari. Queste alterazioni si sviluppano nell'arco di tempo di diversi anni in maniera graduale, determinando alla fine la comparsa di un tumore del polmone in individui suscettibili nei quali l'insulto iniziale (es. fumo di sigarette) determina alterazioni molecolari attraverso varie vie.¹³⁷

La suscettibilità genetica o la predisposizione al rischio possono aumentare quando vi siano differenze nel livello di enzimi come il glutatione S-transferasi e la attività del citocromo p450 che possono alterare la detossificazione dei carcinogeni e dei metaboliti dei carcinogeni. Questi metaboliti possono interagire direttamente e legarsi al DNA formando gli addotti.

Gli addotti del DNA nei leucociti del sangue periferico e nel normale tessuto polmonare di pazienti con cancro del polmone sono più elevati nelle donne, per tutti i livelli di fumo, rispetto agli uomini e i livelli di addotti si sa sono correlati direttamente al rischio di cancro.¹³⁸ Se falliscono i processi di riparazione del DNA, la persistenza di mutazioni nonché l'accumulo delle stesse può determinare alla fine lo sviluppo del cancro del polmone. Altri elementi che possono subire alterazioni da parte delle mutazioni sono ad esempio il ciclo cellulare che può favorire la proliferazione sulla normale senescenza cellulare e apoptosi.¹³⁹

Mentre la prevalenza del fumo e la tendenza all'incremento dello stesso nelle donne spiega in parte l'incrementata incidenza del cancro del polmone nelle stesse, un crescente numero di studi su base molecolare suggerisce che le donne sia fumatrici che non fumatrici sono più suscettibili a sviluppare il cancro del polmone rispetto alla controparte maschile.

5.6 GENERE E MUTAZIONI ONCOGENICHE

Il Glutatione-S-transferasi M1 (GSTM1), ritenuto essere un marker di suscettibilità al cancro, catalizza la detossificazione metabolica degli idrocarburi aromatici policiclici(stirene) e degli ossidi di etilene presenti nel fumo di sigaretta. Il gene GSTM1 è assente nel 40-50% della popolazione degli USA e questa delezione omozigotica può portare ad un aumento della incidenza di addotti del DNA con gli idrocarburi aromatici e di mutagenicità. Il rischio relativo di tumore del polmone è pari a 3 nelle donne fumatrici vs. 1.4 nei maschi fumatori.¹⁴⁰ Nelle donne non fumatrici esposte a fumo ambientale, quelle che sviluppano cancro del polmone sono più frequentemente deficitarie nell'attività del GSTM1 con un rischio relativo rispetto alle donne non esposte a fumo ambientale di 2.6. Questi dati supportano la teoria di una

¹³⁶ Landis S, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 1999. CA Cancer J Clin 1999; 49: 8-31

¹³⁷ Ryberg D, Hewer A, Phillips DH, et al. Different susceptibility to smoking-induced DNA damage among male and female lung cancer patients. Cancer Res 1994; 54(22): 5801-5803

¹³⁸ Mollerup S, Ryberg D, Hewer A et al. Sex differences in Lung CYP1A1 expression and DNA adduct levels among lung cancer patients. Cancer Res 1999; 59:3317-3320

¹³⁹ Hecht SS. Tabacco smoke carcinogens and lung cancer. J Natl Cancer Inst 1999; 91:1194-1210

¹⁴⁰ Tang DL, Rundle A et al. Associations between both genetic and environmental biomarkers and lung cancer: evidence of a greater risk of lung cancer: evidence of a greater risk of lung cancer in women smokers. Carcinogenesis 1998; 19(11): 1949-1953

maggiore suscettibilità genetica delle donne agli effetti carcinogenetici del fumo di sigaretta rispetto agli uomini e che il polimorfismo genico può giocare un ruolo importante nella patogenesi del cancro del polmone nelle donne esposte a fumo passivo. Il K-ras è un proto-oncogene in cui la maggior parte delle mutazioni occorrono nei fumatori (80% delle quali si verifica nel codone 12. Wang e al. hanno studiato le mutazioni del K-ras in 84 donne, di Taiwan, in predominanza non fumatrici, con adenocarcinoma in stadio I, resecato, ed hanno trovato che solo il 6% di esse presentava mutazioni.¹⁴¹

Le mutazioni riscontrate nella popolazione maschile invece avvenivano solo in fumatori, suggerendo una differenza nella patogenesi tra maschi e donne in questa popolazione di pazienti. Nelson et al. hanno esaminato le correlazioni tra fumo, sopravvivenza e mutazioni del K-ras in pazienti con adenocarcinoma del polmone. Le mutazioni erano associate con adenocarcinoma del polmone solo in fumatori ed era più frequentemente ritrovato nelle donne che negli uomini, con un rischio relativo di 3.3, suggerendo un'incrementata suscettibilità a questa mutazione e agli effetti del fumo nelle donne.¹⁴²

Questi due studi condotti su differenti popolazioni evidenziano in ultima analisi un incremento generale nel K-ras nelle donne fumatrici, che può essere causato da una incrementata suscettibilità delle stesse agli effetti del fumo di tabacco. Gli studi suggeriscono anche che la patogenesi dell'adenocarcinoma nei maschi non fumatori e nelle donne può svilupparsi seguendo differenti vie. Kure et al. hanno riportato un incremento nelle mutazioni nel p53, gene onco-soppressore, nelle donne rispetto agli uomini.¹⁴³ In un altro studio al contrario veniva segnalato che la frequenza di mutazioni era la stessa in entrambi i sessi mentre variava il tipo di mutazione.¹⁴⁴

5.7 GENERE ED INFLUENZE SULLO SVILUPPO DEL CANCRO DEL POLMONE

Il GRPR (recettore per il Gastrin-Releasing Peptide) è un peptide bombesina-simile noto come fattore di crescita. Esso può determinare una stimolazione alla crescita nel tumore del polmone ed agisce attraverso i recettori della bombesina accoppiati alla proteina G e ai recettori della bombesina di tipo 3. Può essere attivato precocemente nelle donne in risposta alla esposizione al fumo di tabacco. La presenza di due copie espresse del gene può essere un fattore di aumentata suscettibilità nelle donne allo sviluppo del cancro del polmone.¹⁴⁵

Una incrementata espressione dei recettori è stata riportata nelle donne, per tutti i livelli di fumo, con un incremento anche dell'espressione del GRPR mRNA nei tessuti

¹⁴¹ Wang YC, Lee HS, et al. Analysis of K.ras gene mutations in lung carcinomas: correlation with gender, histological subtypes, and clinical outcome. *J cancer Res Clin Oncol* 1998; 124(9): 517-522

¹⁴² Nelson Hh, Christiani Dc, et al. Implications and prognostic value of k-ras mutation for early-stage lung cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(23):2031-2038

¹⁴³ Kure EH, Ryberg D et al. P53 mutations in lung tumours: relationship to gender and lung DNA adduct levels. *Carcinogenesis* 1996; 17(10): 2201-2205¹⁴³

¹⁴⁴ Gealy R, Zhang L, et al. Comparison of mutations in the p53 and K-ras genes in lung carcinomas from smoking and non-smoking women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8(4):297-302¹⁴⁴

¹⁴⁵ Shriver SP, Bourdeau Ha, Gubish CT, et al. Sex-specific expression of gastrin-releasing peptide receptor: relationship to smoking history and risk of lung cancer. *J Natl cancer Inst* 2000; 92(1): 24-33

polmonari e nelle cellule in coltura, suggerendo sia la duplicazione del gene che un incremento della trascrizione.

5.8 GENERE ED ORMONI

Si è ipotizzato che gli estrogeni possano spiegare l' incrementata suscettibilità delle donne al cancro del polmone. Studi condotti su animali, hanno dimostrato un rischio di adenocarcinoma del polmone rispetto alle pazienti con menopausa precoce e questo rischio è additivo con quello legato al fumo .^{146 147}Tab 7

Table 7. Estrogen replacement and the risk of lung cancer

Patient history	Odds ratio
Nonsmoker; no ERT	1.0
Nonsmoker; ERT	1.0
Smoker; no ERT	13.1
Smoker; ERT	32.4

ERT, estrogen replacement therapy.
Data extracted from Taioli and Wynder. *J Natl Cancer Inst.* 1994.

Taioli and Wynder hanno suggerito un qualche ruolo per gli estrogeni nello sviluppo del tumore del polmone nelle donne. L'ipotesi si basa sulle osservazioni di interazioni tra impiego della terapia sostitutiva estrogenica e fumo di sigaretta sul rischio di cancro. Si specula che l'uso di estrogeni possa influenzare i processi di carcinogenesi agendo come promotore.

Modelli di tumori estrogeno dipendenti come quelli della mammella e dell'utero sono stati ben studiati. Con il ritrovamento dei recettori alfa e beta degli estrogeni sia nei tessuti polmonari normali che in quelli tumorali grazie alle tecniche di immunoistochimica, le tecniche di affinità di legame e la PCR (Polymerase Chain Reaction), pare oggi verosimile che gli estrogeni possano giocare un ruolo nella patogenesi del cancro del polmone e questo potrebbe in parte spiegare l'incrementata incidenza di questa patologia nelle donne. Dato che è stata sottolineata l'importanza delle differenze funzionali tra i recettori alfa e beta degli estrogeni si è ipotizzato che tipi differenti di recettori o variazione della struttura degli stessi possano giocare ruoli differenti nella patogenesi del cancro del polmone.¹⁴⁸

L'ipotesi patogenetica più semplice ed intuitiva ovvero quella legata alla influenza dei fattori ormonali ed in particolare all'uso terapeutico degli estrogeni nel periodo menopausale. In realtà non hanno mai trovato particolari conferme biologiche ed in Cina ad esempio, le correlazioni epidemiologiche hanno messo in relazione il tumore polmonare alla menopausa tardiva ed al ciclo mestruale più corto^(cfr. nota 120). In realtà sappiamo che il fumo può indurre alterazioni del ciclo e quindi quello che è stato considerato un fattore causale o almeno un elemento caratterizzante potrebbe in realtà essere una conseguenza.

¹⁴⁶ Taioli E, Wynder EL. Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women (letter). *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 869-870¹⁴⁶

¹⁴⁷ Taioli E, Wynder EL. 1994. Re: endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst* 86:869-870. In: Carolyn M. Dresler, *The Lung Cancer Epidemic in Women, WOMEN'S HEALTH in Primary Care*, Vol. 1, No. 1/FEBRUARY1998
http://www.womenshealthpc.com/2_98/pdf/085LungCancer2_98.pdf

¹⁴⁸ Moore JT, McKee DD et al. Cloning and Characterization of human estrogen receptor β isoforms. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 247: 75-78¹⁴⁸

Queste spiegazioni comunque hanno un valore euristico sempre se le variazioni ormonali sono studiate in relazione all'esposizione ad altri rischi e servono a spiegare meglio i meccanismi patogenetici nelle donne e non, come spesso succede i meccanismi eziologici delle malattie.

5.9 SINTESI DELLE CONDIZIONI ATTUALI DELLO SVILUPPO DEL CANCRO DEL POLMONE E PROSPETTIVE FUTURE

➡ Il tumore del polmone rappresenta la principale causa di morte per cancro negli Stati Uniti ed è responsabile di più morti di quelle causate dal cancro della mammella e da tutti i tumori della sfera genitale. Il maggiore responsabile dello sviluppo di questa malattia è il fumo di sigaretta e nonostante molto sia conosciuto circa gli effetti devastanti sulla salute del fumo stesso, un quarto delle donne americane continua a fumare. Seguendo l'incremento del fumo nella popolazione femminile la mortalità per tumore del polmone è incrementata nelle donne del 600% dal 1930 al 1997. Le donne potrebbero essere più suscettibili alle proprietà carcinogenetiche del fumo di sigarette. Inoltre esistono differenze tra i due sessi per quanto riguarda la biologia del tumore polmonare con formazione di più alti livelli di addotti del DNA incremento di espressione di *CYP1A1*, ridotta capacità di riparazione del DNA, e aumentata incidenza di mutazioni del gene *K-ras* nelle donne, identificazione di recettori estrogenici _ riscontrati nel tumore polmonare suggerendo che i segnali ormonali estrogenici possono avere un qualche ruolo biologico nel processo di tumorigenesi. Date queste differenze ed in considerazione dell'alto costo che questa malattia ha nella popolazione femminile si ritiene sia cruciale intraprendere specifiche ricerche di genere. Inoltre la diffusione delle informazioni circa questa epidemia può prevenirne di simili in altre parti del mondo dove le donne stanno per avvicinarsi al consumo abituale di tabacco.

➡ Studi sulle esposizioni professionali e il rischio di cancro del polmone nelle donne sono utili per molte ragioni. Studi epidemiologici sono necessari per determinare la grandezza del rischio di determinate cause, per chiarire le cause sospette, per identificare nuovi pericoli e per comprendere i meccanismi della carcinogenesi. Non vi sono ragioni perché le donne debbano essere escluse da studi che si pongono questi obiettivi. Differenze tra le donne e gli uomini sia nella risposta alla esposizione professionale che nel decorso della malattia suggeriscono in maniera chiara che possono esistere effetti genere specifici.¹⁴⁹

¹⁴⁹ Aaron Blair, PhD,* Shelia Hoar Zahm, ScD, and Debra T. Silverman, ScD "Occupational Cancer Among Women: Research Status and Methodologic Considerations" American Journal Of Industrial Medicine 36:6-17 (1999) <http://dceg.cancer.gov/pdfs/blair3661999.pdf>