



Tamara De Lempicka "La ragazza in verde" 1930

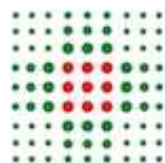
GENERE E APPROPRIATEZZA CLINICO-DIAGNOSTICA

EPATOLOGIA E GENERE

Loredana Simone

U.O. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva

24/09/2016

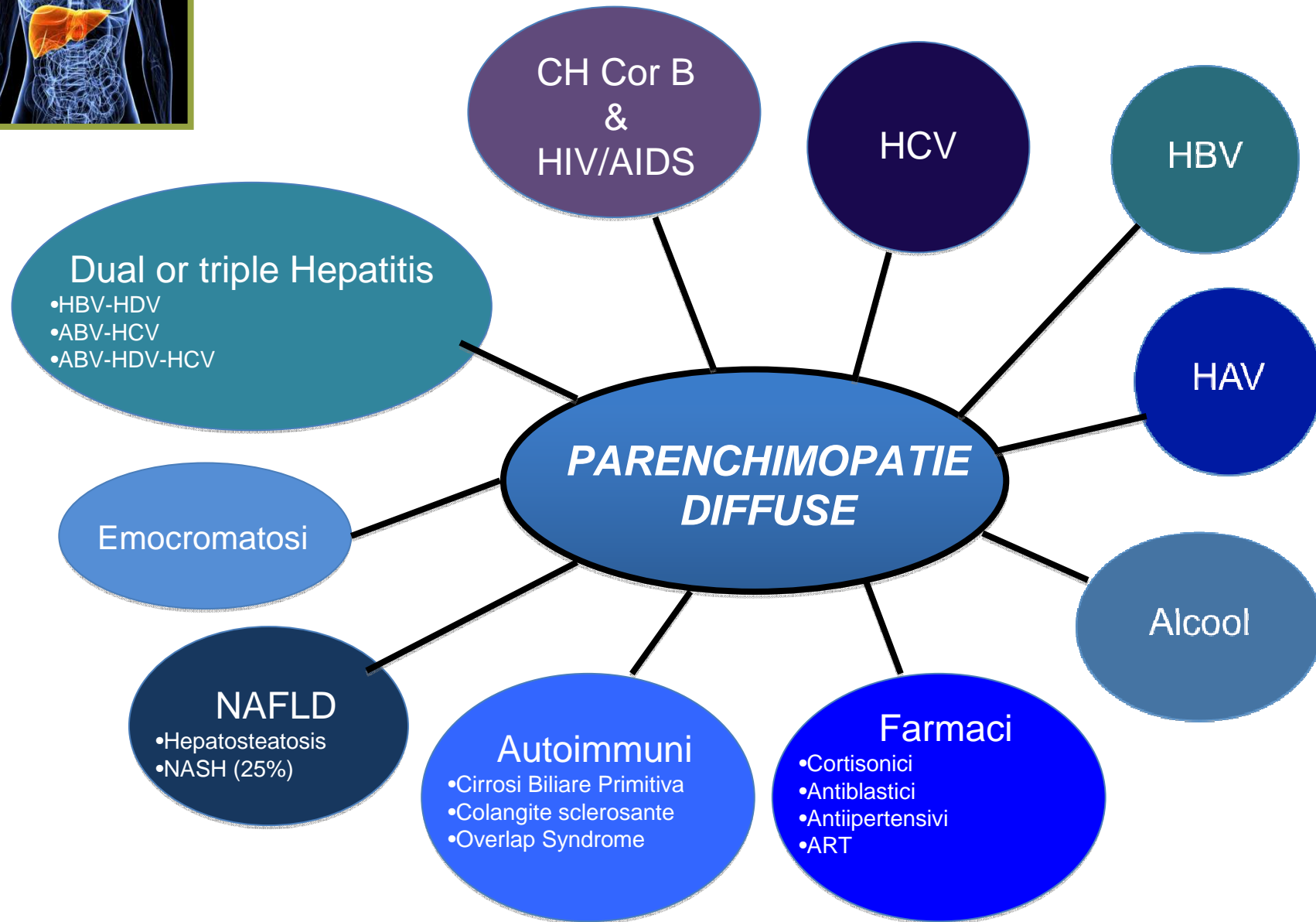


SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara





EPATOLOGIA E GENERE





a parità di eziologia le malattie epatiche hanno diverso decorso ed evoluzione a seconda del genere, che non dipendono solo dalle “note cause” di progressione di malattia:

- Durata
- rapporto ospite/virus
- BMI
- Steatosi avanzata
- Alcol
- Disordini metabolici

Reproductive Status Is Associated with the Severity of Fibrosis in Women with Hepatitis C

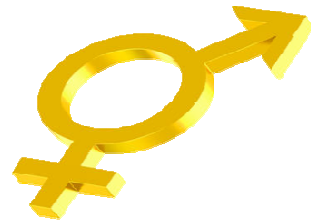
Erica Villa^{1*}, Ranka Vukotic^{1†}, Calogero Cammà², Salvatore Petta², Alfredo Di Leo³, Stefano Gitto¹, Elena Turola^{1†}, Aimilia Karampatou^{1†}, Luisa Losi^{4†}, Veronica Bernabucci^{1†}, Annamaria Cenci⁵, Simonetta Tagliavini⁵, Enrica Baraldi⁵, Nicola De Maria¹, Roberta Gelmini⁶, Elena Bertolini^{1†}, Maria Rendina^{3†}, Antonio Francavilla⁷

1 Department of Gastroenterology, Azienda Ospedaliero-Universitaria & University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy, 2 Sezione di Gastroenterologia, Di.Bi.M.I.S., University of Palermo, Palermo, Italy, 3 Department of Gastroenterology, University of Bari, Bari, Italy, 4 Department of Pathology, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Modena, Italy, 5 Department of Clinical Pathology, NOCSAE, Modena, Italy, 6 Department of General Surgery, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Modena, Italy, 7 Istituto di Ricovero e Cura "Saverio de Bellis", Castellana Grotte, Italy

Studi in vitro, su animali e umani hanno evidenziato il fondamentale ruolo degli estrogeni “Estradiolo” nel differente sviluppo della fibrosi.



EPATOLOGIA E GENERE

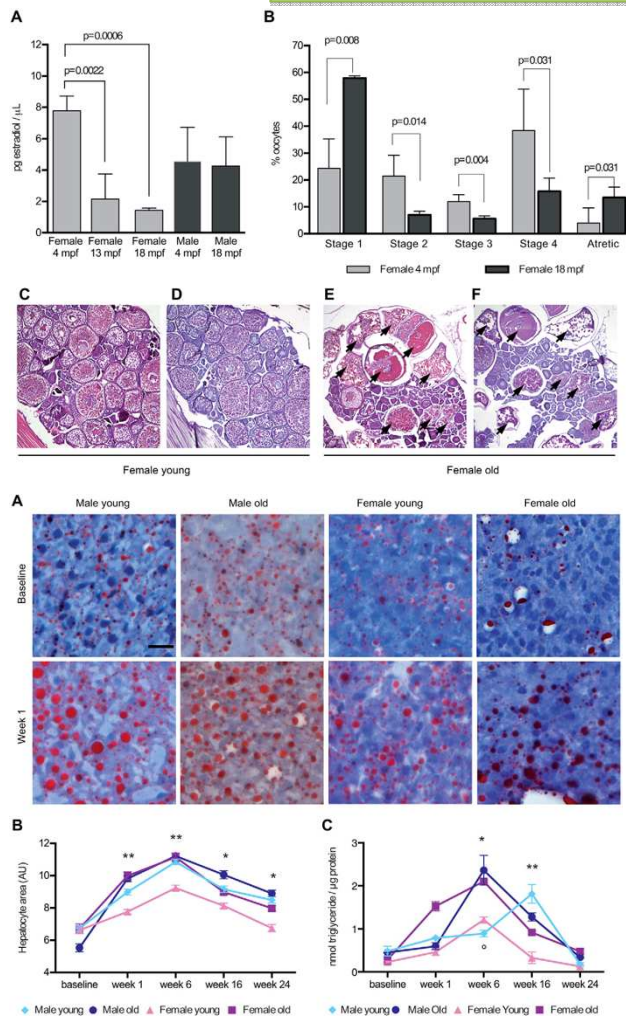


RESEARCH ARTICLE

Ovarian senescence increases liver fibrosis in humans and zebrafish with steatosis

Elena Turola^{1,*}, Salvatore Petta^{2,*}, Ester Vanni³, Fabiola Milosa¹, Luca Valenti⁴, Rosina Critelli¹, Luca Miele⁵, Livia Maccio⁶, Vincenza Calvaruso², Anna L. Fracanzani⁴, Marcello Bianchini¹, Nazarena Raos¹, Elisabetta Bugianesi³, Serena Mercorella¹, Marisa Di Giovanni⁶, Antonio Craxi², Silvia Fargion⁴, Antonio Grieco⁵, Calogero Cammà², Franco Cotelli⁷ and Erica Villa^{1,†}

Diversa evoluzione e decorso a parità di eziologia



Estrogeni “Estradiolo” (E2) hanno attività **anti-fibrogenica**

La severità della fibrosi peggiora con la deprivazione di E2 e con le modifiche del rapporto E2/T.

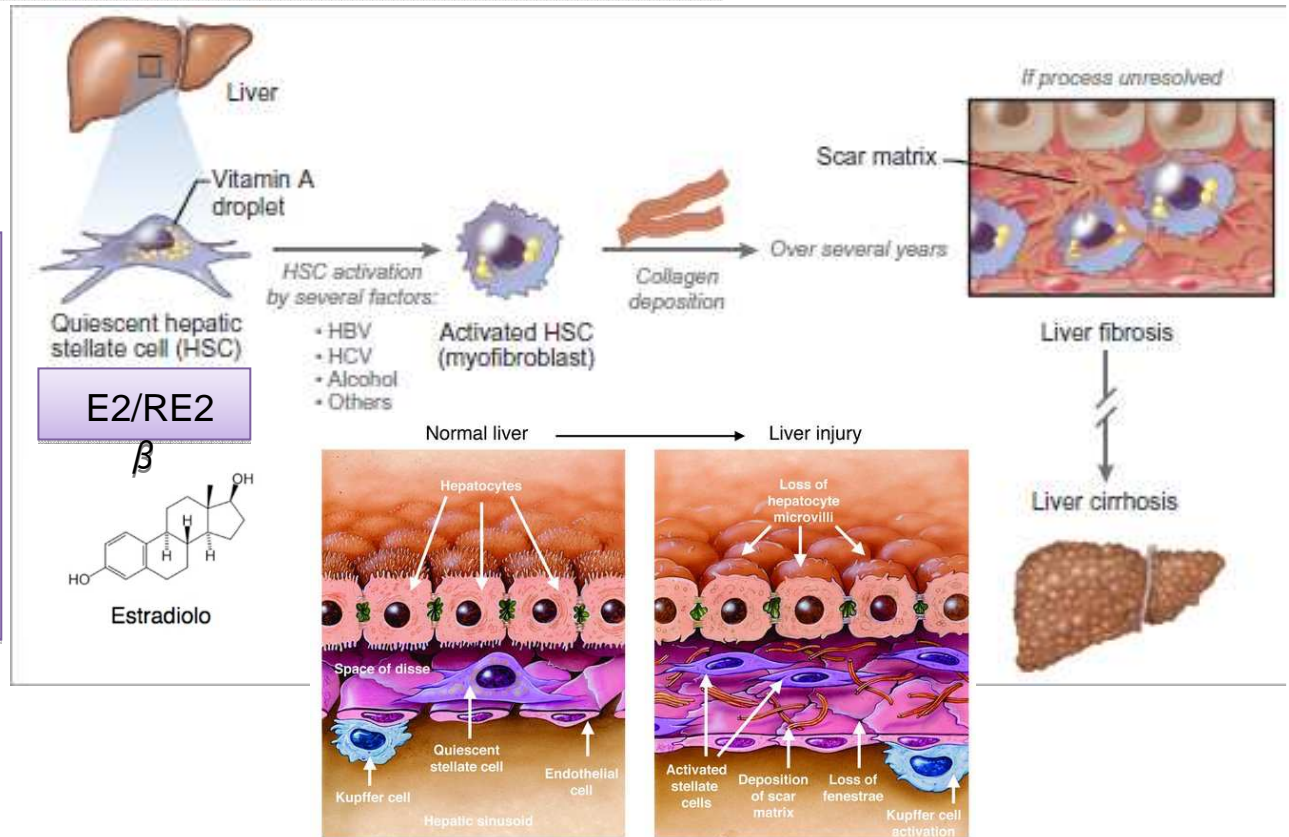
Come dimostrato dalla ↓ attività ovarica e ↓ concentrazione di E2 circolante, nelle condizioni fisiopatologiche:

- *Atresia Follicolare* (condizione che predispone alla steatosi e alla progressione della fibrosi paragonabile a quella maschile)
- *Senescenza Ovarica “Turner”* (che induce un aumento del rischio di fibrosi)
- *Menopausa* (che indice accelerazione nella progressione della fibrosi)



RUOLO DEGLI ESTROGENI NELLA FIBROSI EPATICA

L'Effetto antifibrotico degli **estrogeni** è determinato dall'azione inibitoria esercitata sulle "HSCs" (cellule stellate epatiche)



Inibiscono l'attivazione di HSCs e la produzione di TGF α , IL-6, IL-1

Inibiscono l'espressione di alcuni fattori di Crescita: TGF β , PDGf,

Regolano il microcircolo epatico con il controllo della sintesi di vasocostrittori dell'endotelina "ET1" Vasodilatatori ossido nitrico "NO"

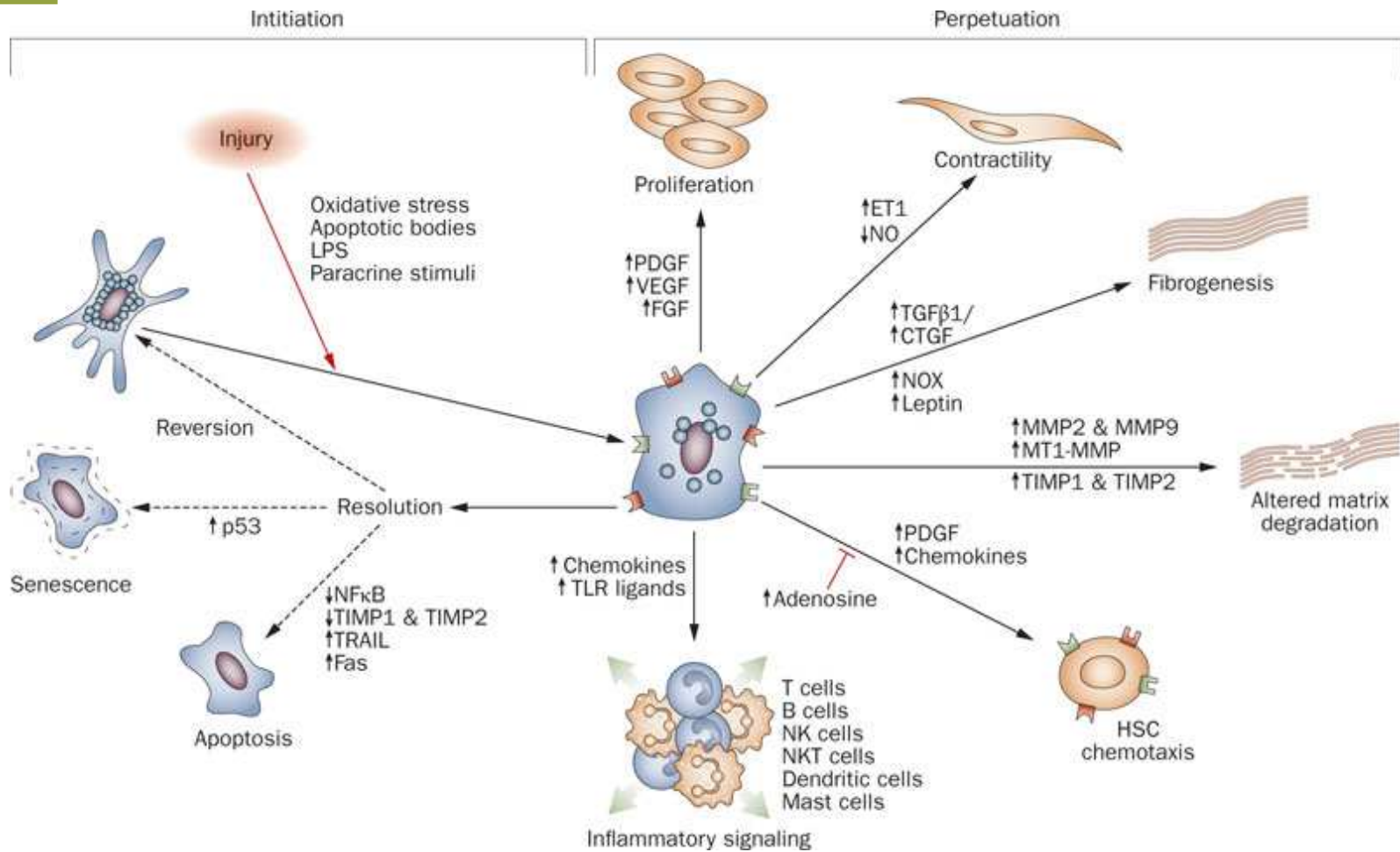
CONTROLLO DELLA NECROINFIAMMAZIONE E DELLA FIBROSI

CONTRAZIONE E RILASCIAMENTO DEI SINUSOIDI EPATICI REGOLAMENTANDO LE MOLECOLE IN INGRESSO E IN USCITA



RUOLO DEGLI ESTROGENI NELLA FIBROSI EPATICA

Figure 1 HSC activation



Friedman, S. L. (2010) Evolving challenges in hepatic fibrosis
Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. doi:10.1038/nrgastro.2010.97



RUOLO DEGLI ESTROGENI NELLA FIBROSI EPATICA

NECRO-
INFIAMMAZIONE
EPATICA

Rapida ↓ E2

Attivazione HSCs

Up-regulation di citochine
proinfiammatorie:

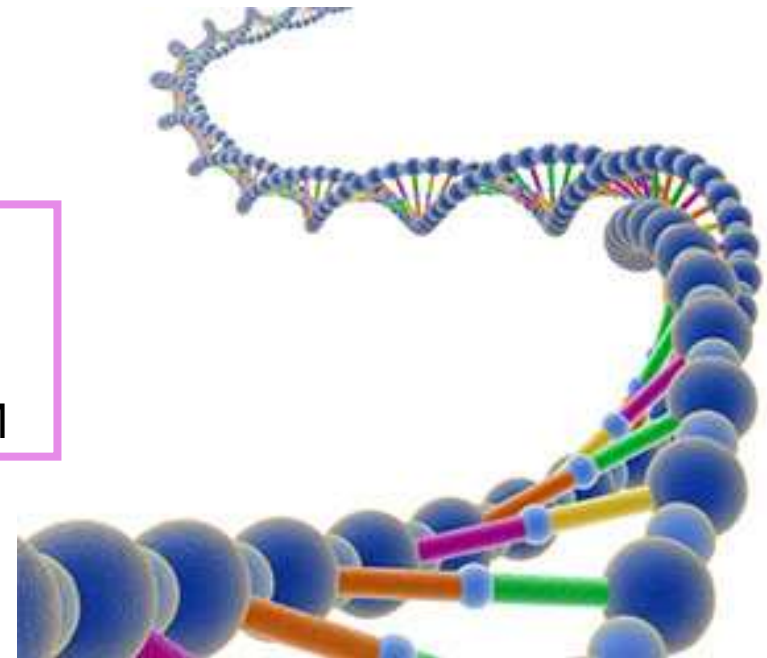
- IL-1
- IL-6
- TNF α
- TGF β



Potrebbero entrare in gioco anche alcuni geni:

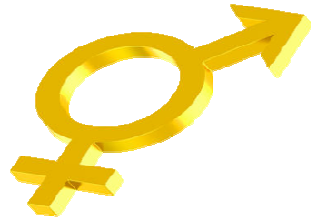
- Espresi: "pparg, srebp1c"
- Inibiti: "creb313"

che favoriscono lo sviluppo di steatosi nelle F=M

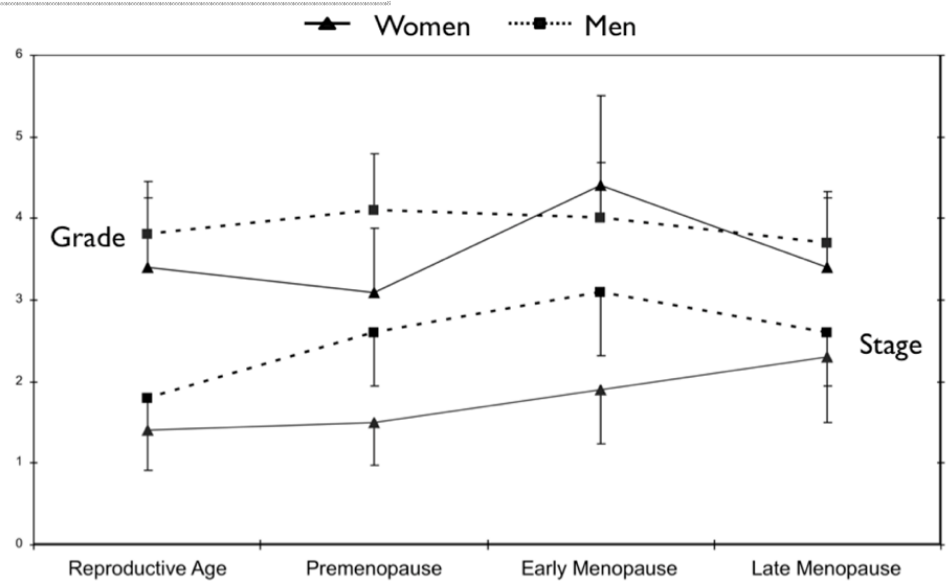




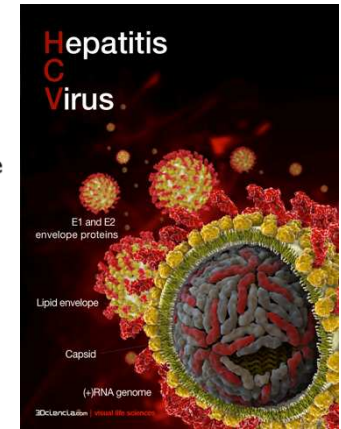
EPATOLOGIA E GENERE



Ishak Score
for grading



Ishak Score
for staging



L'infezione da HCV è la causa più comune di malattia epatica.

Lo sviluppo di cirrosi e ↑ mortalità sono strettamente legati allo sviluppo di fibrosi che non decorre in maniera lineare in M (decorso più veloce e severo) e F (decorso più indolente, con accelerazione nella menopausa).

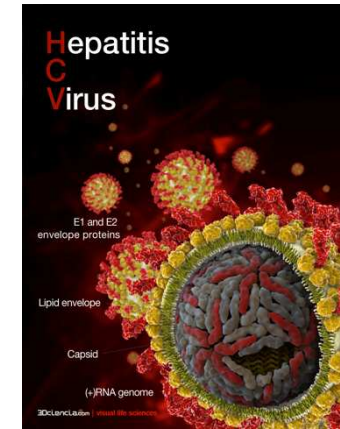
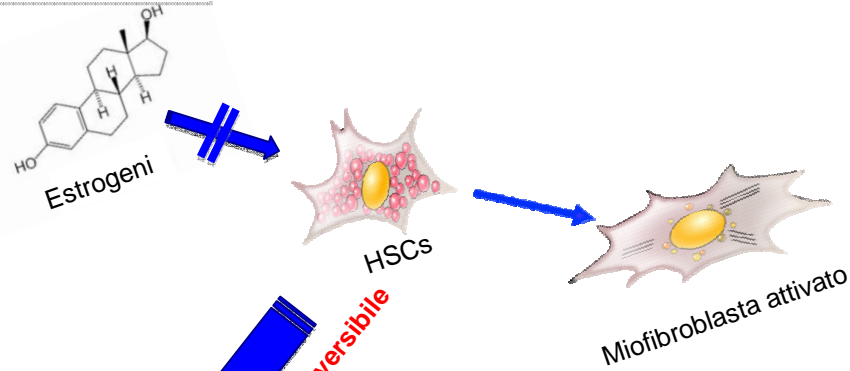
Effetto degli estrogeni sulle HSCs cellule stellate epatiche

Età fertile : antifibrotico

Menopausa: accelerazione dell'effetto pro-fibrotico



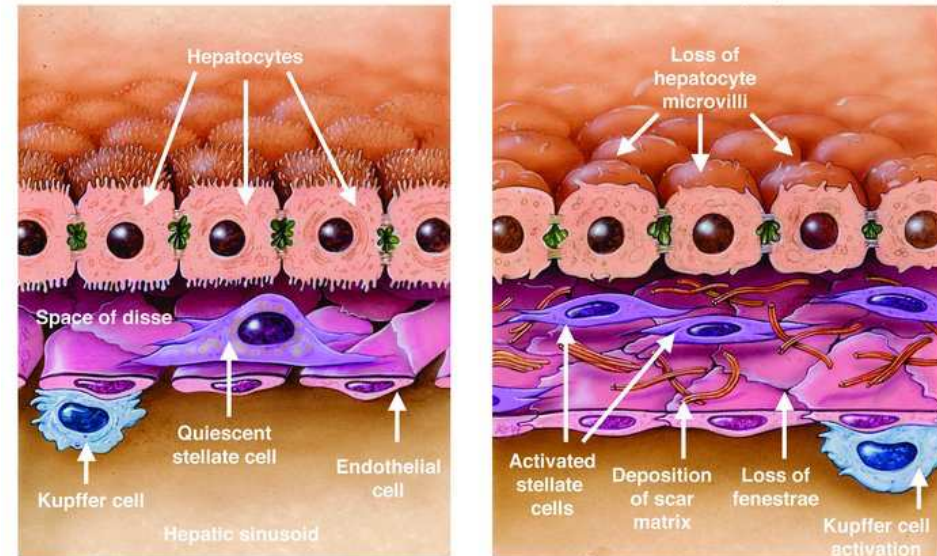
EPATOLOGIA E GENERE



Danno epatico da virus C non è diretto sull'epatocita, ma indotto dalla risposta immuno-mediata che HCV attiva cronicamente:
Linfociti T citotossici CD8+, e produzione di CK "TNF-IL1-6"

Effetto dose dipendente e reversibile

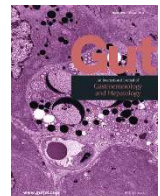
Normal liver → Liver injury



HCV si associa a steatosi per incremento della perossidazione lipidica e ROS negli epatociti

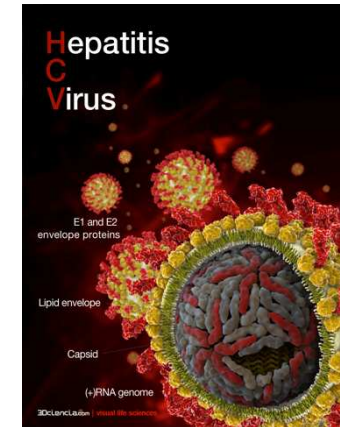
Liver fibrosis in women with chronic hepatitis C: evidence for the negative role of the menopause and steatosis and the potential benefit of hormone replacement therapy L Codes, T Asselah, D Cazals-Hatem, F Tubach, D Vidaud, R Paraná, P Bedossa, D Valla, P Marcellin

Volume 56 Number 3 March 2007





RISPOSTA VIROLOGICA (RVS) ALLA TERAPIA E GENERE



Oltre ai noti predittori di RVS (genotipo, razza, BMI, cirrosi, Sdr. Metabolica). **Maschi e femmine** presentano una \neq RVS, in parte condizionata dallo stato di pre-post menopausa.

- Le donne in età fertile rispondono meglio (20%) dei maschi e delle donne in menopausa.



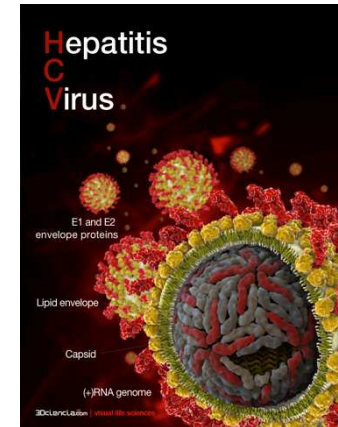
E. Villa, C. Cammà, A. Di Leo, et al.
"Peginterferon- A_2B plus ribavirin is more effective than peginterferon- A_2A plus ribavirin in menopausal women with chronic hepatitis C" J. Viral. Hepat. 2012
Sep.;19(9):640-649

Villa E, Karampatou A, Cammà C, Di Leo A, et al. "Early menopause is associated with lack of response to antiviral therapy in women with chronic hepatitis C" Gastroenterology 2011 Mar;140(3):818-29

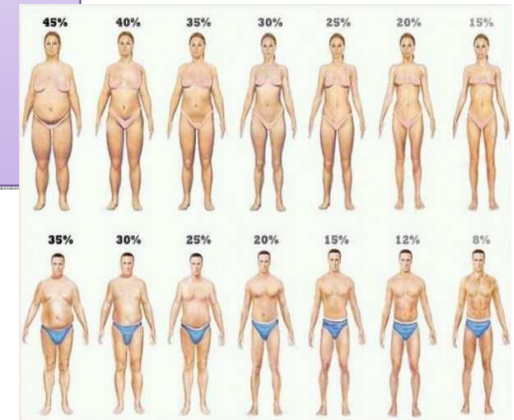




RISPOSTA VIROLOGICA (RVS) ALLA TERAPIA E GENERE



- La menopausa si associa autonomamente \downarrow RVS , per attivazione infiammatoria sistemica. L'ambiente Estrogeno privo attiva la risposta infiammatoria
- Effetti della menopausa sono anche \uparrow di peso, la steatosi e \uparrow del tess adiposo viscerale.
- Le donne in menopausa sembra rispondano meglio a PegINF 2β Vs 2α per farmacocinetica più favorevole in quanto raggiunge il grasso viscerale aggirando alla produzione di CK infiammatorie attive in menopausa.
- Età non si associa autonomamente a RVS



E. Villa, C. Cammà, A. Di Leo, et al.
"Peginterferon- A₂B plus ribavirin is more effective than peginterferon- A₂A plus ribavirin in menopausal women with chronic hepatitis C" J. Viral. Hepat. 2012
Sep.;19(9):640–649

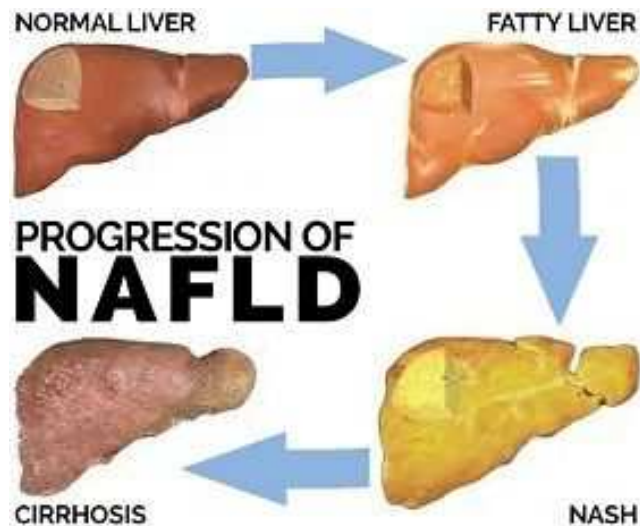
Villa E, Karampatou A, Cammà C, Di Leo A, et al. "Early menopause is associated with lack of response to antiviral therapy in women with chronic hepatitis C" Gastroenterology 2011 Mar;140(3):818-29





NAFLD/NASH E GENERE

- La NAFLD prevale nel sesso maschile con un elevato rischio di sviluppare cirrosi, HCC ed eventi cardio-vascolari.
- La prevalenza tende all'inversione, nelle donne in menopausa.



Fattori di progressione noti:

- Obesià
- Insulino Resistenza

Fattori di progressione emergenti:

- Background genetico
- Iperuricemia
- Menopausa**

Fattore di Rischio indipendente per la fibrosi da F2 → F4

Gender and Menopause Impact Severity of Fibrosis Among Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis

Ju Dong Yang,¹ Manal F. Abdelmalek,² Herbert Pang,³ Cynthia D. Guy,⁴ Alastair D. Smith,² Anna Mae Diehl,² and Ayako Suzuki^{1,2,5}

RESEARCH ARTICLE

Ovarian senescence increases liver fibrosis in humans and zebrafish with steatosis

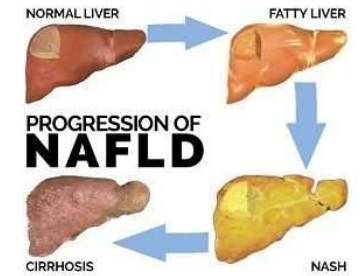
Elena Turola^{1,*}, Salvatore Petta^{2,*}, Ester Vanni³, Fabiola Milosa¹, Luca Valenti⁴, Rosina Critelli¹, Luca Miele⁵, Livia Maccio⁶, Vincenza Calvaruso², Anna L. Fracanzani⁴, Marcello Bianchini¹, Nazarena Raos¹, Elisabetta Bugianesi³, Serena Mercorella¹, Marisa Di Giovanni⁶, Antonio Craxi², Silvia Fargion⁴, Antonio Grieco⁵, Calogero Cammà², Franco Cotelli⁷ and Erica Villa^{1,†}



NAFLD/NASH E GENERE



INFLUENZA DEGLI
ORMONI SESSUALI
SUL METABOLISMO
DEL TESSUTO
ADIPOSO



- Distribuzione tessuto adiposo (viscerale Vs sottocutaneo)
- Adipochine
- Composizione struttura corporea (massa magra Vs massa grassa)
- Bilancio energetico

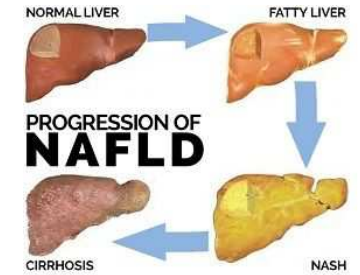
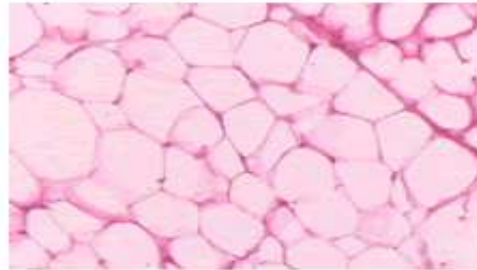
MENOPAUSA

- ↑ Insulino resistenza
- ↓ Sensibilità muscolare
- ↑ Citochine infiammatorie (TNF, IL-6)



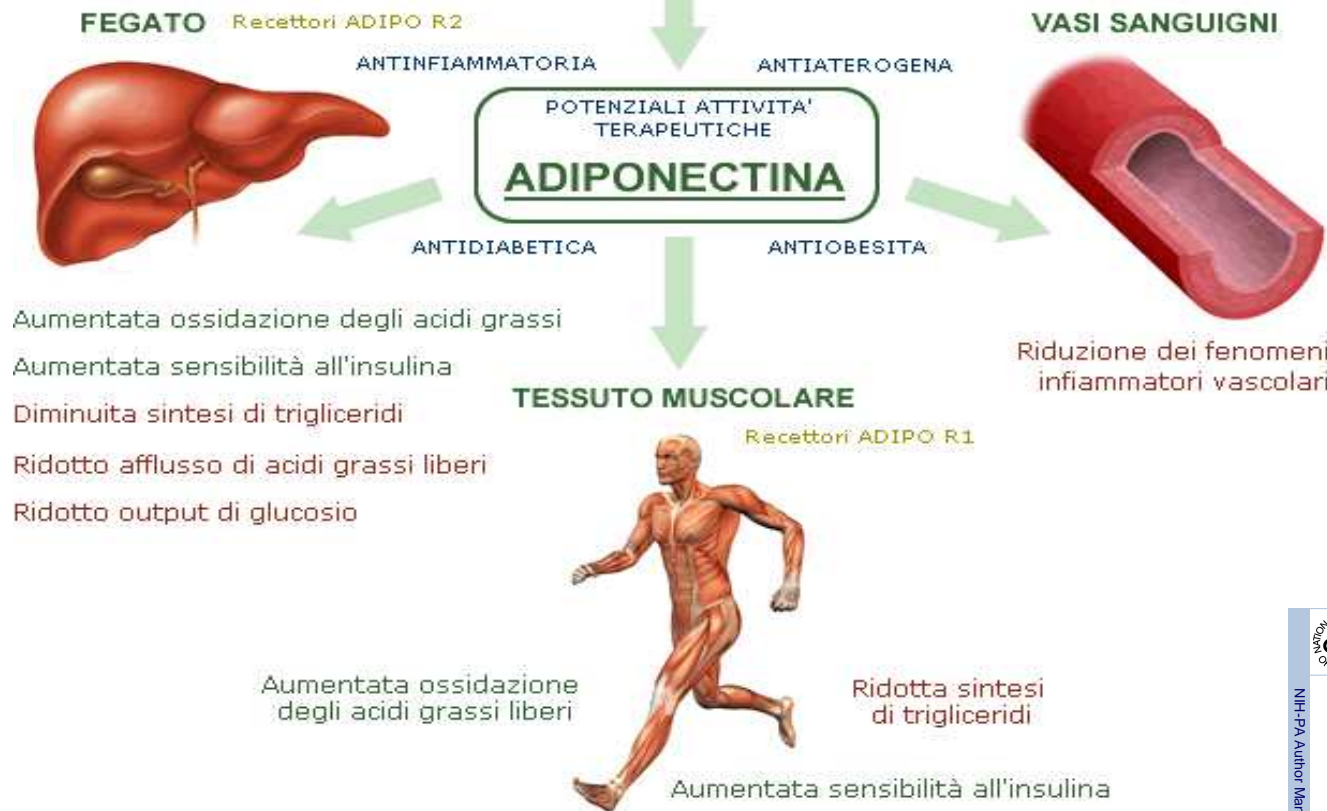
NAFLD/NASH E GENERE

TESSUTO ADIPOSO BIANCO



Azioni del 17-β estradiolo

- protegge dall'iperglicemia
- ↑ la sensibilità insulinica
- ↑ metabolismo lipidico durante l'esercizio fisico
- ↓ il glucosio epatico
- ↑ il trasporto muscolare
- Ha proprietà antiossidanti
- Interviene nella distribuzione del tessuto adiposo.
- Effetto anti-infiammatorio
- Effetto vascolare influenzando la produzione di ossido nitrico (NO)



NIH-PA Author Manuscript

NIH Public Access

Author Manuscript

Genet Med. Author manuscript; available in PMC 2010 July 22.

Published in final edited form as:
Genet Med. 2009; 6(Suppl 1): 60-75. doi:10.1016/j.genm.2009.02.002.

Gender Differences in Insulin Resistance, Body Composition, and Energy Balance

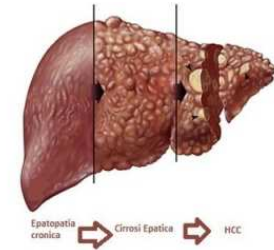
Eliza B. Geer, MD¹ and Wei Shen, MD²

¹ Division of Endocrinology, Department of Medicine, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York

² Obesity Research Center, St. Luke's-Roosevelt Hospital and Institute of Human Nutrition, Columbia University, New York, New York



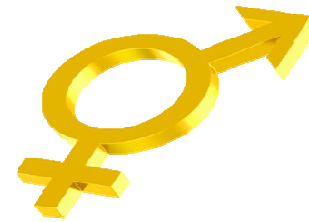
EPATOCARCINOMA E GENERE



FATTORI DI RISCHIO

- Alcol
- Infezioni HBV e HCV
- Fumo
- Razza
- Sesso
- BMI

Nei maschi è da 3 a 11 volte più frequente che nelle femmine e presenta peggior prognosi, minore risposta al trattamento e maggior frequenza di recidiva



Nelle femmine l'HCC presenta una diversa incidenza in base all'età e alle concentrazioni di estrogeni circolanti:

- Giovani fino a 49 aa incidenza del 15%
- Post menopausa incidenza del 30%

Why men are at higher risk for hepatocellular carcinoma?

Vincent W. Keng^{1,2,3}, David A. Largaespada^{1,2,3}, Augusto Villanueva^{4,5,*}

¹Masonic Cancer Center, University of Minnesota, MN 55455, USA; ²Department of Genetics, Cell Biology and Development, University of Minnesota, MN 55455, USA; ³Center for Genome Engineering, University of Minnesota, MN 55455, USA;

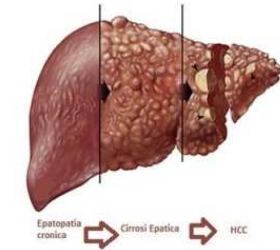
⁴HCC Translational Research Laboratory, Barcelona-Clinic Liver Cancer Group,

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Liver Unit, Hospital Clínic, Barcelona, Spain;

⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto Carlos III, Spain



EPATOCARCINOMA E GENERE



INFLUENZA ORMONALE

- **Testosterone** ha un'esuberante attività pro-infiammatoria
- I rec-And sono naturalmente presenti nel tessuto epatico sano, risultano iper-espressi e attivati nei noduli di HCC e nel restante fegato di pz HCC
- La presenza di rec-And si associa a > recidiva e < sopravvivenza
- L'effetto su HCC è rec-mediato: sostanze anti-androgeni che bloccano i recettori o la castrazione riducono lo sviluppo di HCC

Donne e Androgeni

Il testosterone favorisce HCC. Ciò è dimostrato dall'inibizione dell'ambiente estrogenico a favore di quello androgenico: ovariectomie e somministrazione esogena di testosterone.

LIVER TRANSPLANTATION 19:122-134, 2013

REVIEW

International Hepatology

EASL EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER | JOURNAL OF HEPATOLOGY

Influence of Age and Gender Before and After Liver Transplantation

Patrizia Burra,^{1*} Eleonora De Martin,¹ Stefano Gitto,² and Erica Villa^{2*}

¹Multivisceral Transplant Unit, Department of Surgery, Oncology, and Gastroenterology, Padua University Hospital, Padua, Italy; and ²Department of Gastroenterology, University Teaching Hospital/University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy

Why men are at higher risk for hepatocellular carcinoma?

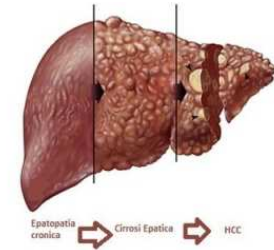
Vincent W. Keng^{1,2,3}, David A. Largaespada^{1,2,3}, Augusto Villanueva^{4,5,*}

¹Masonic Cancer Center, University of Minnesota, MN 55455, USA; ²Department of Genetics, Cell Biology and Development, University of Minnesota, MN 55455, USA; ³Center for Genome Engineering, University of Minnesota, MN 55455, USA;

⁴HCC Translational Research Laboratory, Barcelona-Clinic Liver Cancer Group, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Liver Unit, Hospital Clínic, Barcelona, Spain; ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto Carlos III, Spain



EPATOCARCINOMA E GENERE



INFLUENZA ORMONALE

iperEstrogenismo

Nel fegato di maschi con HCC si osserva una:

- Maggiore concentrazione di estrogeni
- Maggiore numero di rec-Est
- Migliore responsività H-rec, rispetto a soggetti cirrotici e/o sani.

Il fegato è un organo H sensibile, HCC è un tumore H sensibile: il doppio stimolo androgeni-estrogeni potrebbe contribuire allo sviluppo di epatocarcinoma.

Gli effetti degli H sessuali in molte neoplasie di genere sono chiare e ben documentate, nel fegato il meccanismo con cui androgeni, estrogeni e progesterone influenzano e alterano la proliferazione e l'epatocarcinogenesi non è ancora chiaro.

De Maria N, Manno M, Villa E. "Sex hormones and liver cancer"
Mol Cell Endocrinol. 2002 Jul 31;193(1-2):59-63.



MALATTIE EPATICHE AUTOIMMUNI E GENERE



- ✓ Più alta prevalenza
- ✓ Più gravi manifestazioni cliniche
- ✓ Peggior decorso
- ✓ Peggior risposta alla terapia
- ✓ Ridotta sopravvivenza.



FATTORI GENETICI

Cromosoma X contiene molti geni coinvolti nella risposta immunitaria. Nelle donne la trascrizione di geni presenti in entrambi i cromosomi X di tutte le cellule, viene evitata mediante l'inattivazione casuale di uno dei due. Il 15% dei cromosoma X sfugge a questa inattivazione, causando un'eccessiva attivazione del sistema immunitario che favorisce lo sviluppo di malattie autoimmuni.

WJ T World Journal of
Transplantation

Submit a Manuscript: <http://www.wjnet.com/esps/>
Help Desk: <http://www.wjnet.com/esps/helpdesk.aspx>
DOI: 10.5500/wj.v14.i12.229

World J Transplant 2014; December 24; 4(12): 229-242
ISSN 2220-3230 (online)
© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

www.wjnet.com

Maurizio Salvadori, Professor, Series Editor

Female gender in the setting of liver transplantation

Krystla Isabel Rodríguez-Castro, Eleonora De Martin, Martina Gambato, Silvia Lazzaro, Erica Villa, Patrizia Burra





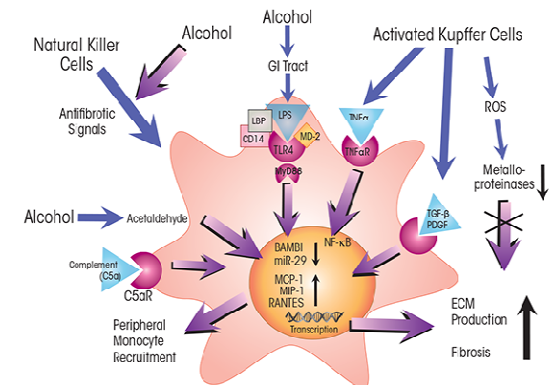
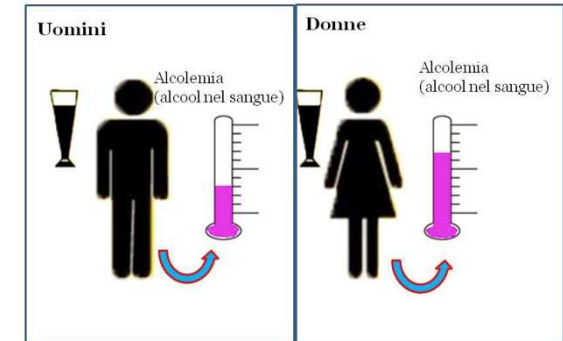
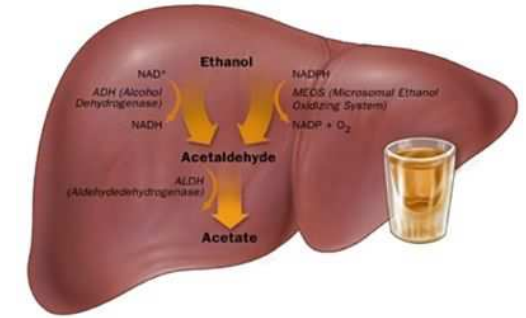
ALCOL E GENERE

Epatopatia alcolica

- ✓ Più precoce
- ✓ Più severa
- ✓ Anche per dosi inferiori



- Il minor contenuto di acqua corporea porta ad una maggiore concentrazione di alcool nel sangue.
- I bassi livelli di alcool deidrogenasi gastrica favoriscono una ridotta metabolizzazione
- Il metabolismo iniziale più lento porta ad un maggiore assorbimento di alcool nel sangue.
- L'etanolo incrementa l'espressione del TNF-alfa (causa di epatite acuta severa).
- Il maggior contenuto di recettori per estrogeni influenza e incrementa l'attività delle cell Kuppfer, con trascrizione di CK pro-infiammatorie e superossidi che determinano il danno epatico da alcool



LIVER TRANSPLANTATION 19:122-134, 2013

REVIEW

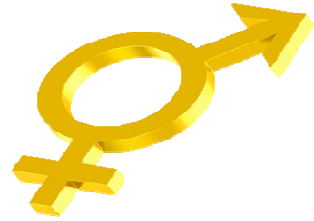
Influence of Age and Gender Before and After Liver Transplantation

Patrizia Burra,^{1*} Eleonora De Martin,¹ Stefano Gitto,² and Erica Villa^{2*}

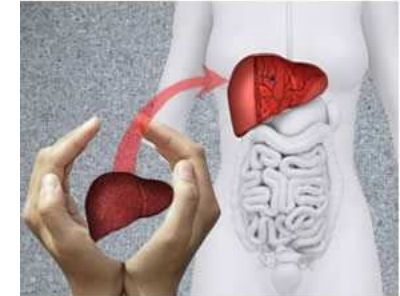
¹Multivisceral Transplant Unit, Department of Surgery, Oncology, and Gastroenterology, Padua University Hospital, Padua, Italy; and ²Department of Gastroenterology, University Teaching Hospital/University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy



TRAPIANTO E GENERE

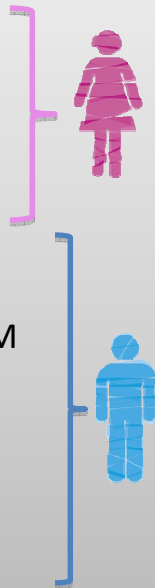


- Etiologia
- Età di scoppio
- Accessibilità "MELD"
- Allocations d'organi
- Sopravvivenza



CAUSE DI TRAPIANTO DAL 1988 al 2013

- Wilson 410 F vs 326 M
- CBP 4796 F vs 809 M
- EA farmaci 748 F vs 295 M
- Autoimmuni 3025 F vs 959 M
- Budd Chiari 441 F vs 233 M
- Criptogenetica 4245 F vs 5009 M
- NASH 1673 F VS 1875 M
- Cirrosi post etilica 3227 F vs 11195M
- Alcool + HCV 888 F VS 4938 M
- HCC 899 F vs 2768 M
- HCC e cirrosi 2099 F vs 77555 M
- HBV 651 F vs 2778 M
- HCV 8135 F vs 18187



- Diversa etiologia/sviluppo di fibrosi porta a inserimenti in lista trapianto più tardivi e spesso a limite di età nelle donne.
- HCC contribuisce ad ulteriore disparità: nei maschi accesso al trapianto con età inferiore e punteggi aggiuntivi in soggetti con funzionalità epatica ancora conservata.

LIVER TRANSPLANTATION 19:122-134, 2013

REVIEW



Submit a Manuscript: <http://www.wjnet.com/submit>
Help Desk: <http://www.wjnet.com/submit/helpdesk.aspx>
DOI: 10.5502/wjt.v4.i4.229

World J Transplant 2014; December 24; 4(4): 229-242
ISSN: 2220-3230 (online)
© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

TOPIC HIGHLIGHT

Maurizio Salvadori, Professor, Series Editor

Female gender in the setting of liver transplantation

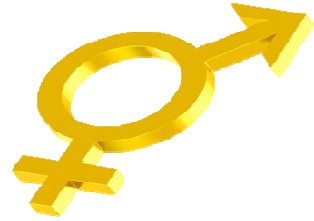
Kryssia Isabel Rodríguez-Castro, Eleonora De Martin, Martina Gambato, Silvia Lazzaro, Erica Villa, Patrizia Burra

Influence of Age and Gender Before and After Liver Transplantation

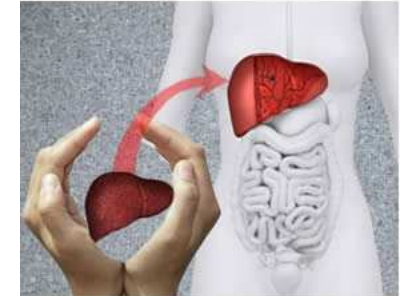
Patrizia Burra,^{1*} Eleonora De Martin,¹ Stefano Gitto,² and Erica Villa^{2*}
¹Multivisceral Transplant Unit, Department of Surgery, Oncology, and Gastroenterology, Padua University Hospital, Padua, Italy; and ²Department of Gastroenterology, University Teaching Hospital/University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy



TRAPIANTO E GENERE



- Etiologia
- Età di scoppio
- Accessibilità "MELD"
- Allocations d'organi
- Sopravvivenza



MELD è il predittore più oggettivo di mortalità (discrimina maschi e femmine con una distorsione sistematica nel punteggio):

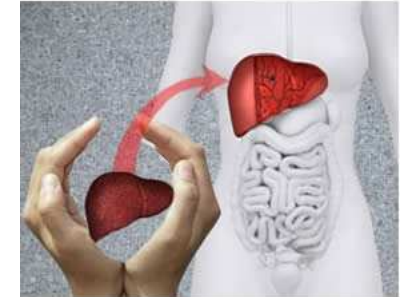
Model for End Stage Liver Disease (MELD) Score

$$\text{MELD} = 3.78 \times \log_e \text{ serum bilirubin (mg/dL)} + \\ 11.20 \times \log_e \text{ INR} + \\ 9.57 \times \log_e \text{ serum creatinine (mg/dL)} + \\ 6.43 \text{ (constant for liver disease etiology)}$$

- ✓ Non è un marcatore precoce di riserva funzionale.
- ✓ Ampie differenze individuali.
- ✓ Risulta influenzata da sesso, massa corporea, età, razza e dieta.



TRAPIANTO E GENERE



- La donazione M a F ha la peggiore allogenicità (anche tra padre e figlia).
- Rapporto donatore/ricevente, in base alle dimensioni del fegato, crea competizione con riceventi di età pediatrica.
- Sopravvivenza:
 - a 3 mesi è peggiore nelle donne (bassa qualità allogenica, l'acidosi lattica nell'ischemia calda)
 - a 20 anni è migliore nelle donne

Influence of Age and Gender Before and After Liver Transplantation

Patrizia Burra,^{1*} Eleonora De Martin,¹ Stefano Gitto,² and Erica Villa^{2*}
¹Multivisceral Transplant Unit, Department of Surgery, Oncology, and Gastroenterology, Padua University Hospital, Padua, Italy; and ²Department of Gastroenterology, University Teaching Hospital/University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy

