

SALUTE E MEDICINA DI GENERE CLINICA

ORGANIZZAZIONE DEI SERVIZI E BILANCIO DI GENERE



Ictus: fattori di rischio in ottica di genere

Gino Volpi, MD

Direttore S.O.C.Neurologia

Ospedale San Jacopo Pistoia

7 novembre 2023

ore 8.30-17.00

AULA MARINO MARINI – UNISER

Pistoia, Via Sandro Pertini 358

Genere femminile

Quali differenze?



- Anatomia?
- Genetica?
- Ormoni?
- Bilancia dell'emostasi?
- Bilancia ossidanti/antiossidanti?
- L'endotelio femminile è meno reattivo sotto stress rispetto al maschile?

Physiol Behav 2009

Fattori di rischio associati? Differenze di impatto

Condizioni psicosociali e comportamentali: **arrivano dopo alla trombolisi
peggior compliance per DM e ipertensione**

The background of the slide is a light, textured grey. In the top-left and bottom-right corners, there are decorative elements consisting of several parallel, diagonal stripes in a rainbow color palette (red, orange, yellow, green, blue, purple, pink).

Ictus e genere femminile

Alcuni dati

Epidemiologia

Ictus incidenza maggiore nei maschi in tutte le
eta' fino a 80 anni

Incidenza maggiore nelle donne nella fascia di
eta' maggiore di 80 anni



- Dal 2030 negli USA ci saranno 72 milioni di **persone >65 anni (22% della popolazione)** e le donne supereranno gli uomini
- Questi dati suggeriscono un incremento di stroke nelle donne
- Circa la metà dei sopravvissuti ha esiti invalidanti e questo si traduce in 200.000 donne più disabili

  **Vivono di più**
hanno una peggior presentazione e recupero dall'ictus *AF più frequen*
sole e vedove prima dell'ictus
più istituzionalizzate dopo l'ictus

Alcuni dati

Dei 795 000 nuovi ictus stimati o recidivati in USA ogni anno, **53.3%** compare nelle donne

Nel 2020: morti legate a ictus nelle **F/M - 60/40%**

Sopravvivenza: 3.8 milioni di donne, 3 milioni di uomini in USA dopo ictus

INCIDENZA ICTUS ZONA ZONA PISTIESE: 2021

<i>POPOLAZIONE PROVINCIALE</i>	<i>290000</i>
<i>POPOLAZIONE PT</i>	<i>90000</i>
<i>Donne 52.5%</i>	<i>Uomini 47.5 %</i>
<i>NUMERO ICTUS ANNO</i>	<i>628</i>
<i>INCIDENZA/100.000</i>	<i>220</i>

MORTALITA' PER MALATTIE CEREBROVASCOLARI ZONA PISTOIESE

MASCHI	CARDIOPATIA ISCHEMICA 18.3% MALATTIE CEREBROVASCOLARI 11.2% TUMORI DEL POLMONE 11%
FEMMINE	MALATTIE CEREBROVASCOLARI 18.7% CARDIOPATIA ISCHEMICA 14.9% TUMORE DELLA MAMMELLA 4.8%

Identificare la popolazione femminile a rischio

- Pianificare appropriate strategie di prevenzione

Scale specifiche di rischio per le donne con fattori genere specifici riproduttivi e menopausali

Linee Guida

l'American Heart Association/ American Stroke Association (AHA/ASA)

ha pubblicato delle linee guida per la prevenzione dell'ictus specificatamente per le ***donne***

Linee Guida

Le linee guida, riassumono i ***fattori di rischio esclusivi*** per il genere femminile, influenzati da:

- Ormoni
- Ciclo riproduttivo
- Gravidanza
- Adolescenza

E provvedono a fornire **raccomandazioni** per trattarle in base alle evidenze scientifiche disponibili

Table 3. Stroke Risk Factors, Categorized by Those That Are Sex-Specific, Stronger or More Prevalent in Women, or Similar Between Women and Men

Risk Factor	Sex-Specific Risk Factors	Risk Factors That Are Stronger or More Prevalent in Women	Risk Factors With Similar Prevalence in Men and Women but Unknown Difference in Impact
Pregnancy	X		
Preeclampsia	X		
Gestational diabetes	X		
Oral contraceptive use	X		
Postmenopausal hormone use	X		
Changes in hormonal status	X		
Migraine with aura		X	
Atrial fibrillation		X	
Diabetes mellitus		X	
Hypertension		X	
Physical inactivity			X
Age			X
Prior cardiovascular disease			X
Obesity			X
Diet			X
Smoking			X
Metabolic syndrome			X
Depression		X	
Psychosocial stress		X	

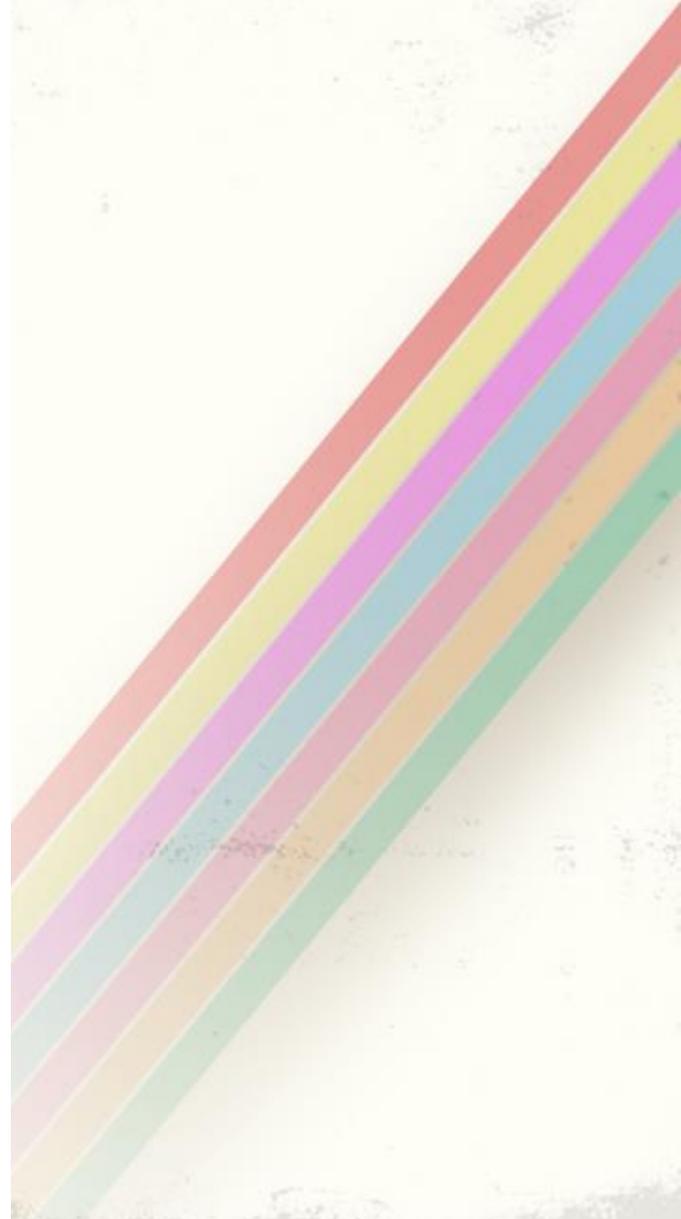
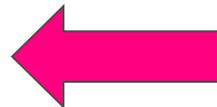


Linee Guida

Le linee guida sottolineano anche che fattori di rischio evidenziati per entrambi i sessi tendono ad avere ***maggior rilievo nelle donne*** (ipertensione, emicrania con aura, fibrillazione atriale, diabete, stress emotivo)

Table 3. Stroke Risk Factors, Categorized by Those That Are Sex-Specific, Stronger or More Prevalent in Women, or Similar Between Women and Men

Risk Factor	Sex-Specific Risk Factors	Risk Factors That Are Stronger or More Prevalent in Women	Risk Factors With Similar Prevalence in Men and Women but Unknown Difference in Impact
Pregnancy	X		
Preeclampsia	X		
Gestational diabetes	X		
Oral contraceptive use	X		
Postmenopausal hormone use	X		
Changes in hormonal status	X		
Migraine with aura		X	
Atrial fibrillation		X	
Diabetes mellitus		X	
Hypertension		X	
Physical inactivity			X
Age			X
Prior cardiovascular disease			X
Obesity			X
Diet			X
Smoking			X
Metabolic syndrome			X
Depression		X	
Psychosocial stress		X	



Fattori di rischio emergenti nella donna

- ***Adiposità centrale*** e adipocitochinesi
(grasso viscerale metabolicamente attivo)
insulinoresistenza e meccanismi infiammatori
Estrogeni endogeni e adiposità centrale
- ***Depressione e antidepressivi***

Basi biologiche per differenze di genere nella predisposizione alla trombosi

Importanti differenze riguardo **l'età di presentazione** delle malattie cardiovascolari tra uomini e donne, che in parte riflette la sottostante differenza nella propensione alla trombosi

Gli ormoni sessuali alterano i livelli delle *proteine procoagulanti, la funzione piastrinica e la parete vasale*



differenze nei fenomeni trombotici genere-relate

Fattori di rischio

- Età
- Ormoni: contraccettivi, gravidanza
- Fibrillazione atriale
- Diabete
- Ipertensione Arteriosa
- Altro

Fattori di rischio

- Età
- • Ormoni: contraccettivi, gravidanza
- Fibrillazione atriale
- Diabete
- Ipertensione
- Altro

Ormoni sessuali

contraccettivi orali

- I contraccettivi orali aumentano il rischio di TEV: x 3-6 rispetto a no contraccettivi *(WHO 2004)*
- Rischio > nel primo anno: ma rischio aumentato per tutto il periodo di utilizzo
- Contraccettivi basse dosi di estrogeni transdermici (≤ 50 mcg) non sembra incrementare il rischio di stroke
- Fattori di rischio associati :età,fumo,ipertensione arteriosa, DM2,obesità,emicrania ,ipercolesterolemia,mutazioni protrombotiche VL,MTHFR,Lupus anticoagulant

La differenza nel rischio è reale e dipende da effetti sul sistema dell'emostasi

Ormoni sessuali *contraccettivi orali*

Segnalati episodi subito dopo l'introduzione nei primi anni '60

- Trombosi venosa cerebrale (4 volte più probabile)
- Embolia polmonare
- Stroke ischemico o emorragico
- Infarto del miocardio

Ormoni sessuali *contraccettivi orali*

Dato il numero di donne che utilizzano ormoni anche un piccolo aumento del rischio diventa rilevante, ma deve essere messo in rapporto con i benefici, la storia clinica e l'anamnesi della paziente

Gravidanza

- Cambiamenti fisiologici (stasi venosa, edema, ipercoagulabilità dovuta a APCr, bassi livelli di proteina S, > fibrinogeno, aumento portata cardiaca)
- ***Iperensione gravidanza-correlata*** (compare usualmente al termine senza altri segni e sintomi di preeclampsia-eclampsia) è associata ad incremento del rischio stroke:

il rischio maggiore si verifica tra il periodo pre partum, 2 giorni prima ed un giorno dopo il parto ma persiste per più di 6 settimane nel post partum

durante la gravidanza , immediatamente dopo la nascita

- - ***anni dopo la nascita***

Gravidanza

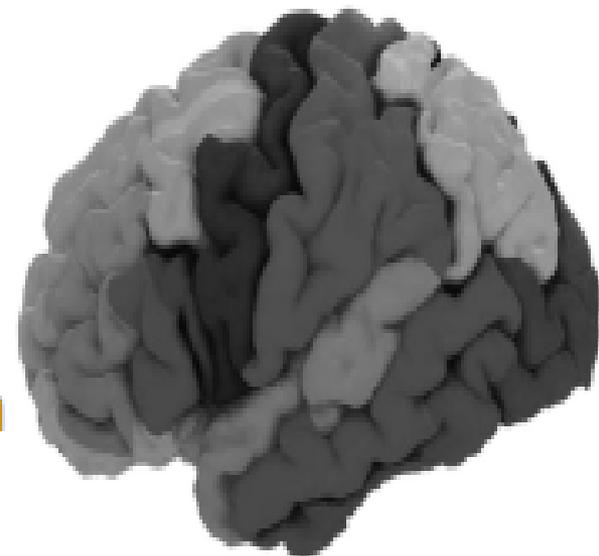
- ***Ipertensione gestazionale***
- ***Preeclampsia***: ipertensione in progressione e proteinuria > 300mg in un campione di 24 ore
 - disordine multisistemico che può portare a CID, IRA, IMA e stroke dovuto a ipotetico fattore placentare che entra in circolazione materna
- ***Eclampsia***: progressione a epilessia

.....the neurologic involvement sometimes observed in preeclampsia is broader than **seizures** when they occur alone and may also involve **headache** and **focal neurologic deficits** associated with....

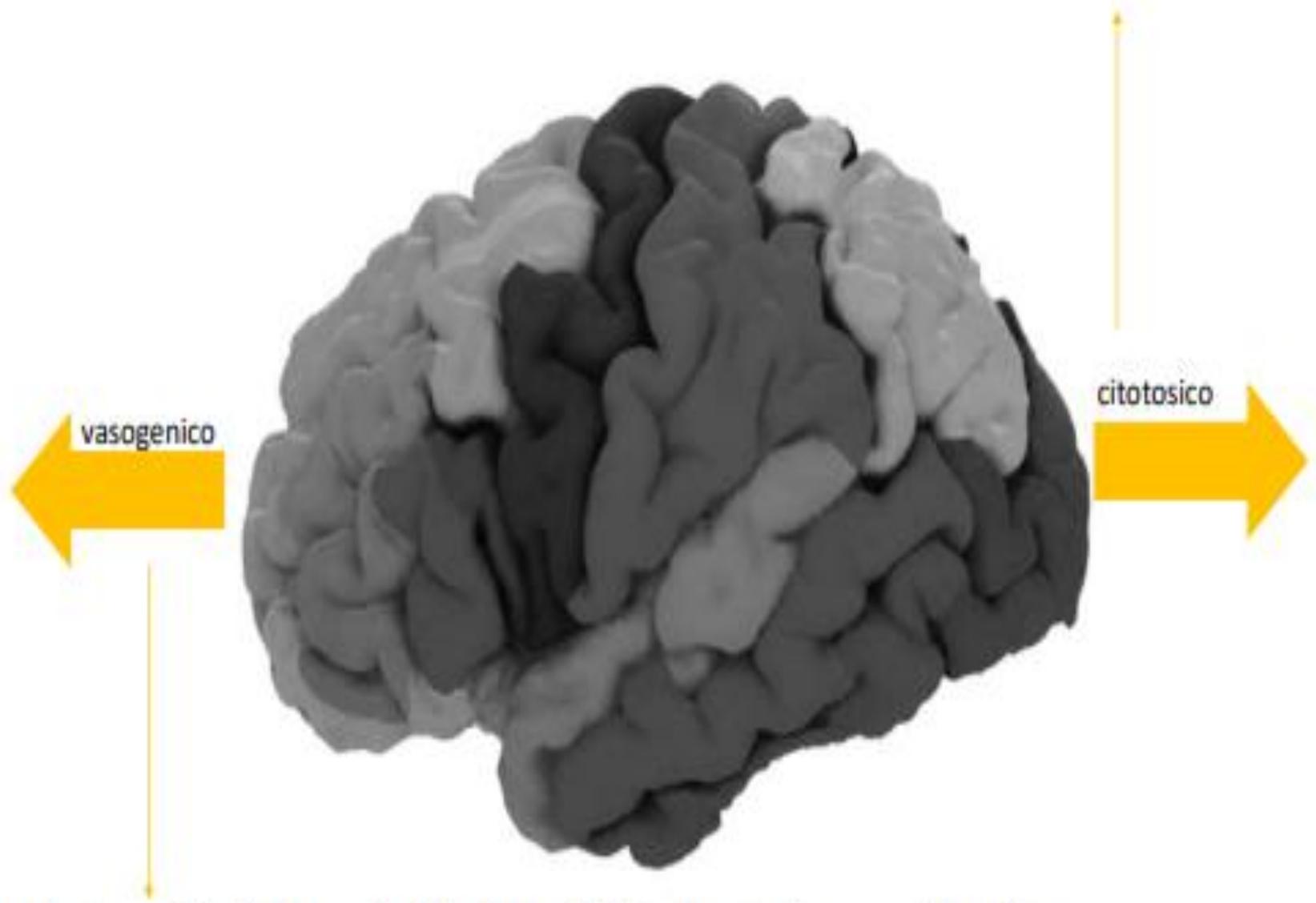
- **posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)**
- **cerebral edema**
- **infarction**
- **hemorrhage**

PRES

up to 98% of patients with eclampsia



seizures in patients with eclampsia are more likely related to overperfusion than vasospasm or ischemia

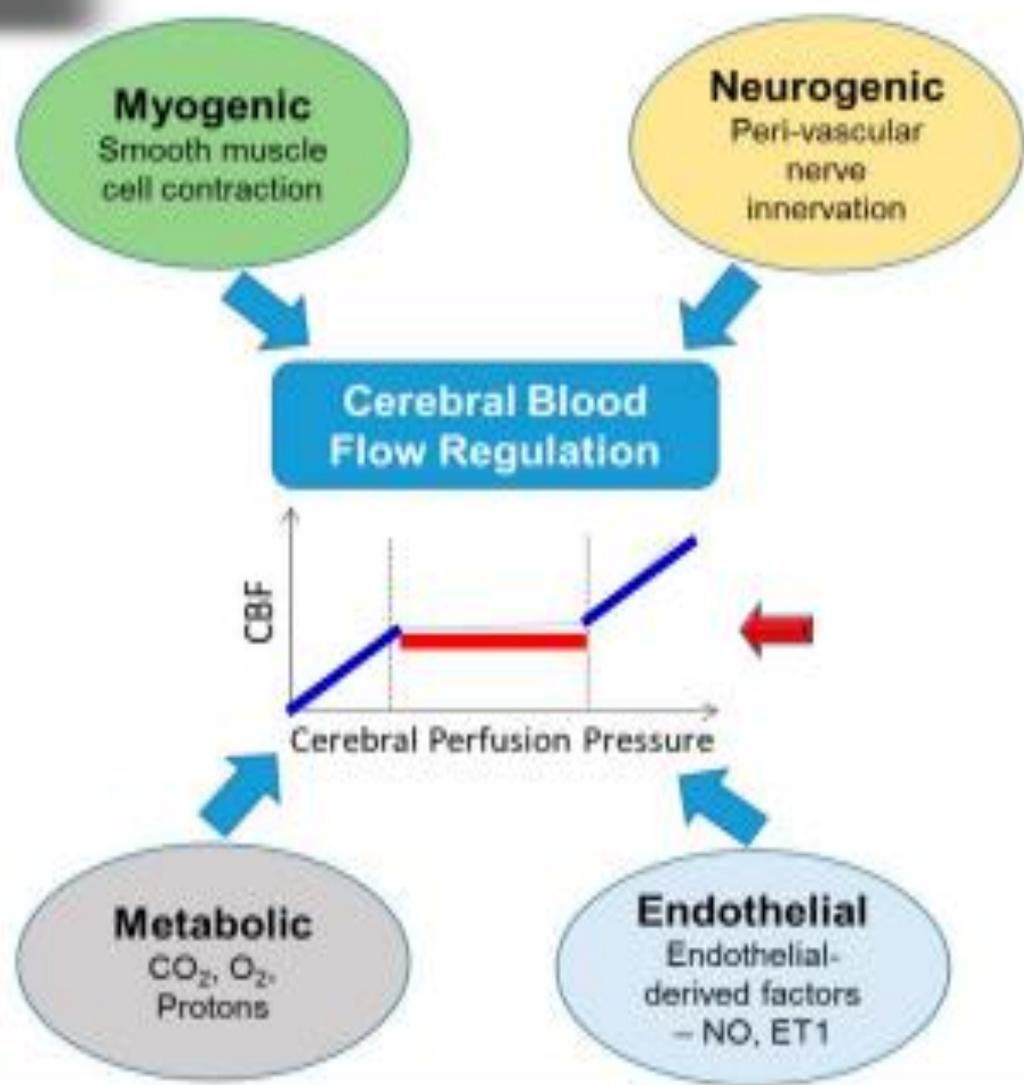


alteration of autoregulation in the cerebral circulation similar to hypertensive encephalopathy with blood-brain barrier (BBB) disruption and passage of fluid, ions, and plasma proteins into the brain parenchyma

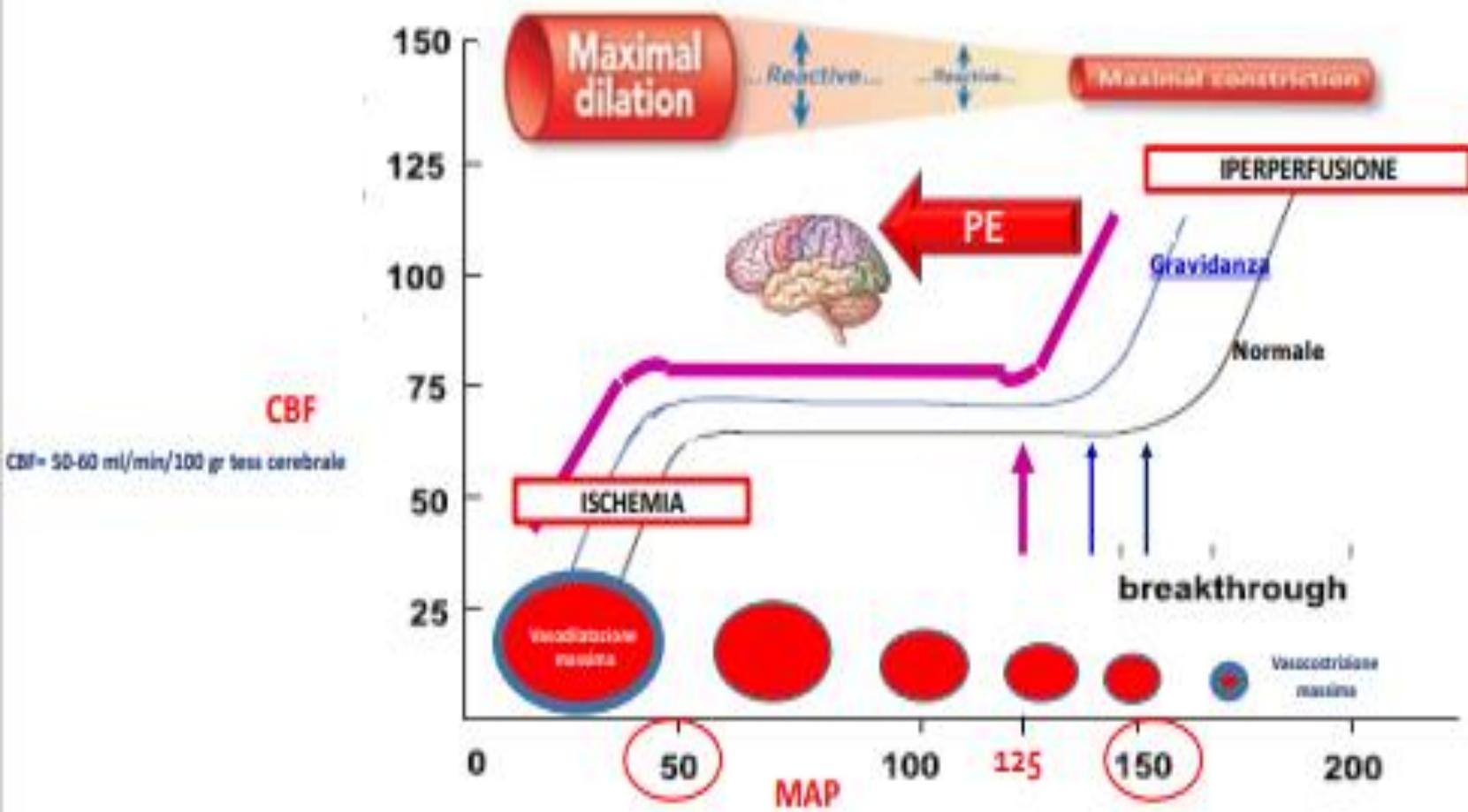
Fisiopatologia dell'Edema cerebrale

TIPO	localizzato	Fisiopatol.	causa
Citotossico	Intracellul.	Inattiv.Pom pa Na-K	Anossia
Vasogenico	Estracellul.	Rottura B.B.B.	Ischemia focale
Osmotico	Intra de estra	Gradiente osmotico	Iperidrataz ione
Idrostatico	Estracellul.	Gradiente idrostatico	Ipertensio ne

Con aumento volemia e CO durante gravidanza, l'adattamento circolazione del cervello è unica rispetto gli altri organi per la necessità di mantenere un flusso costante (50-60ml/min/100gr tessuto cerebrale) mentre altri organi subiscono aumenti sostanziali del flusso sanguigno



$$CBF = PPC/RVC$$
$$CBF = (PAM-PIC)/RVC$$
$$PPC = PAM$$



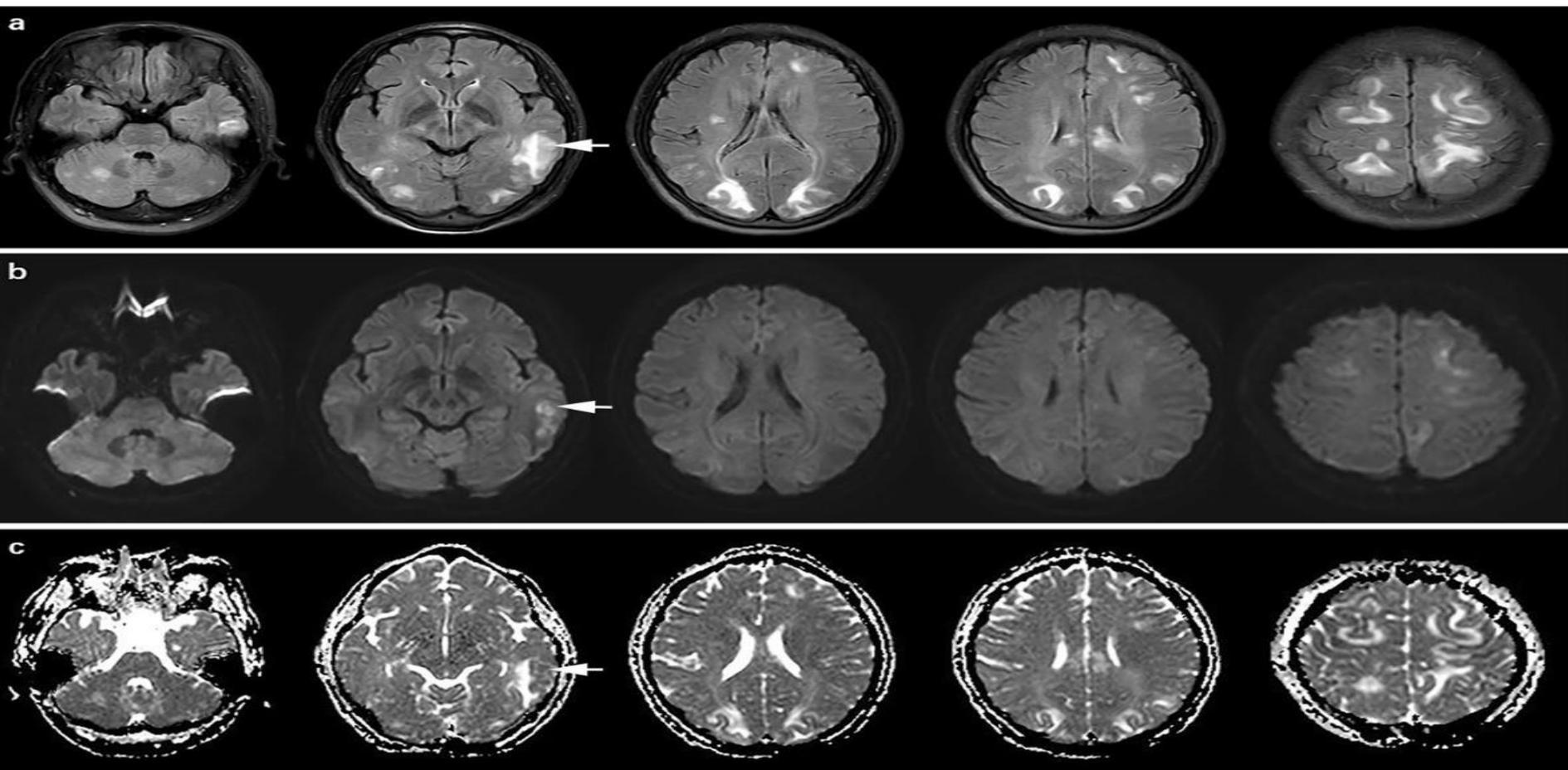
RESEARCH ARTICLE

Open Access

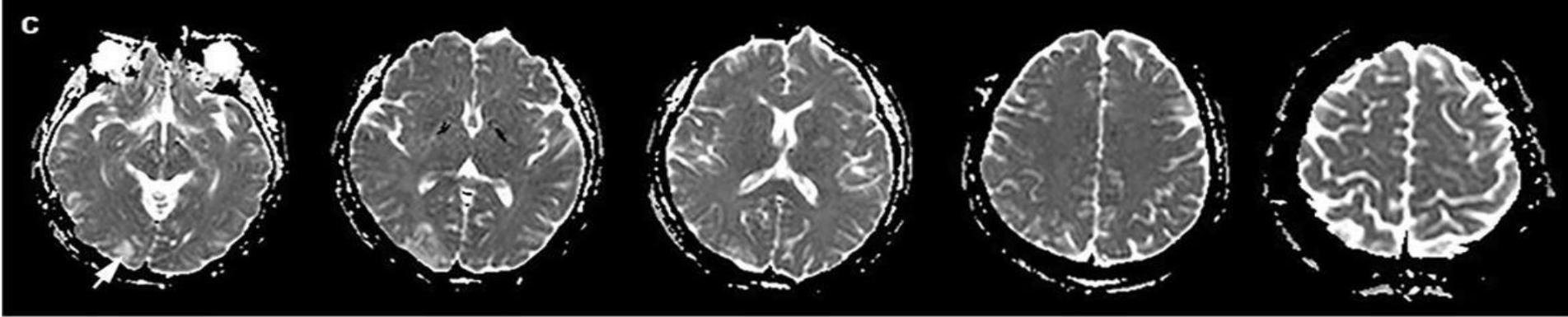
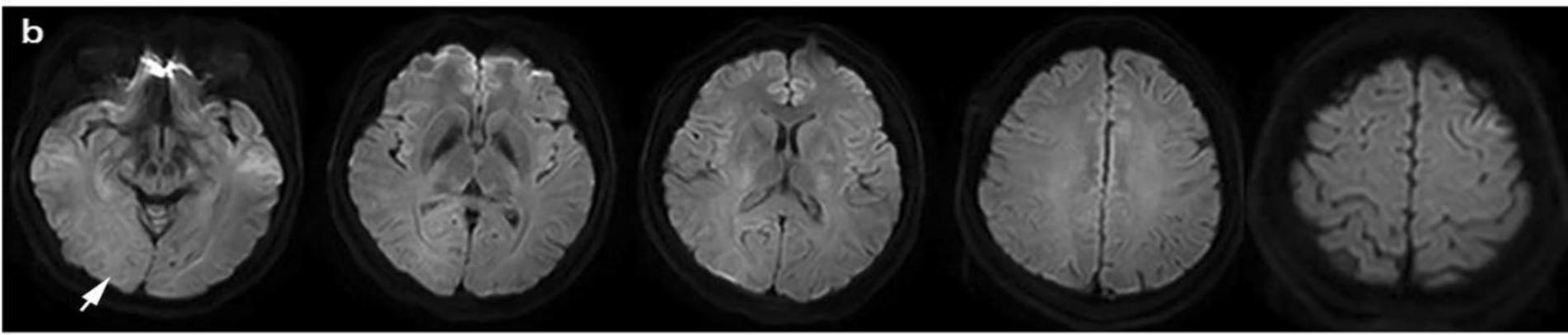
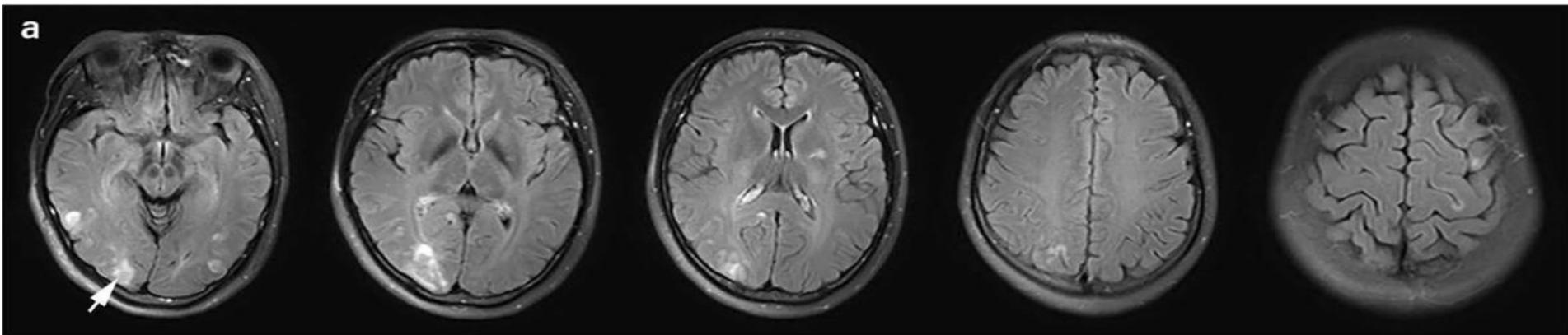


MRI characteristics of brain edema in preeclampsia/eclampsia patients with posterior reversible encephalopathy syndrome

Hui Mai^{1†}, Zhiyu Liang^{1,2†}, Zhanhang Chen¹, Zhaoran Liu¹, Yaxi Xu¹, Xuting Chen¹, Xiujian Du¹, Yuling Peng¹, Yonglu Chen¹ and Tianfa Dong^{1*}



Eclampsia



Pre-Eclampsia

Distribuzione Edema Vasogenico

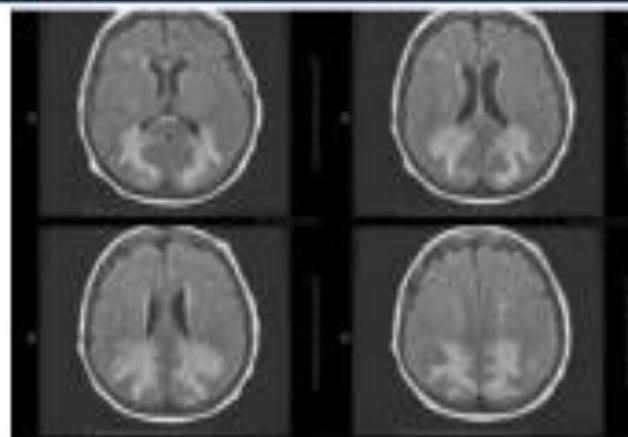
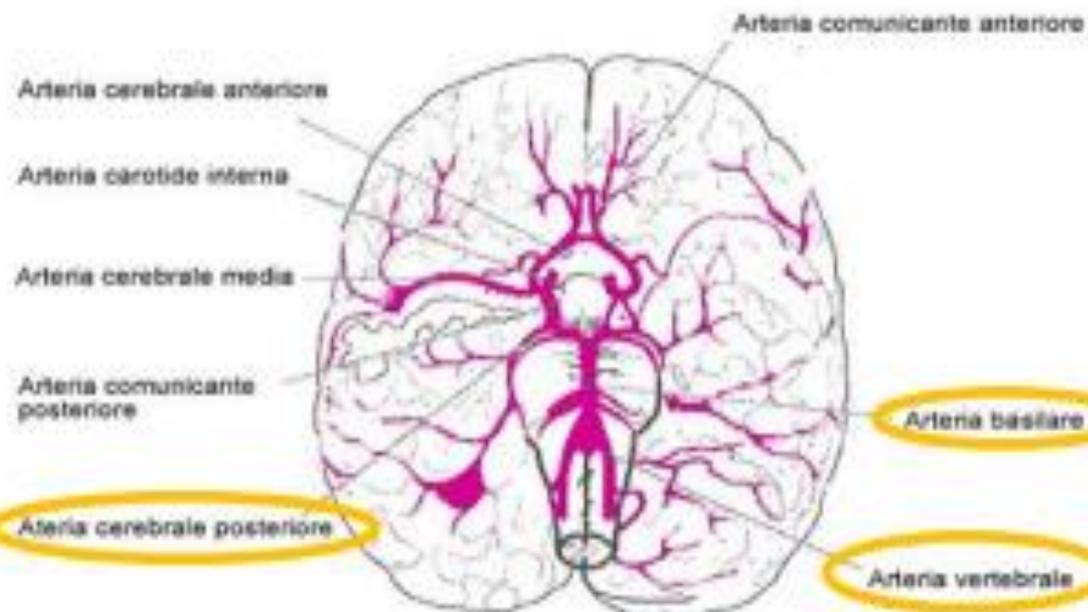
a. vertebrali

a. basilare

a. cerebrali posteriori

branche che irrano
**talamo, lobi occipitali,
lobi temporali mediali
cervelletto, tronco encefalico**

...branche con parziale mancanza di innervazione simpatica



• Sintomi Principali: cefalea e disturbi visivi (PERCHE'?)

➤ **Interessamento** di 3 aree ben distinte:

- corpi genicolati laterali
- area visiva corteccia lobo occipitale

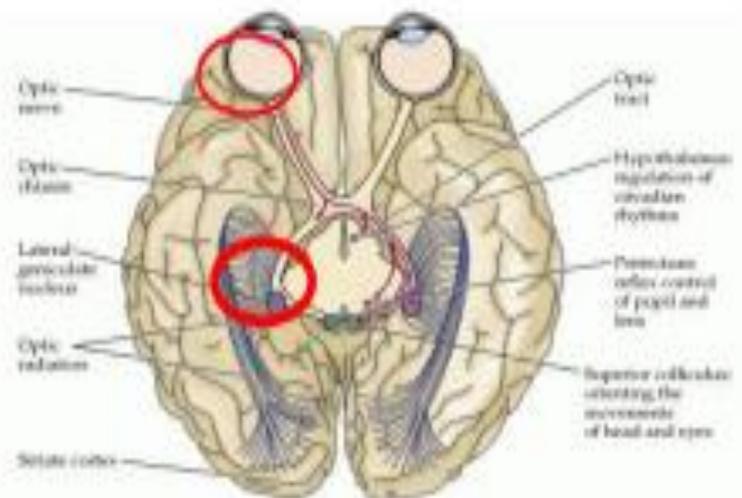
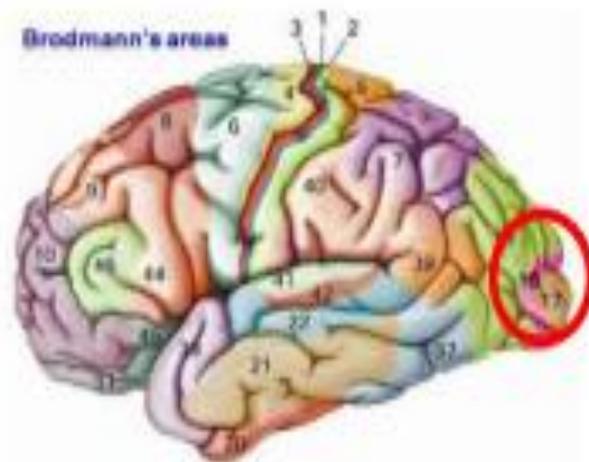


Image of visual pathway.

- retina



Gravidanza complicata e rischio futuro

- > rischio CVD < 50 anni
- Perdita del vantaggio premenopausale
- > lesioni della sostanza bianca sottocorticale indipendenti da ipertensione



Fattori genetici



Slatentizzazione sottostanti
fattori metabolici o vascolari



Induzione di anomalità vascolari
persistenti

Gravidanza

- Documentare la storia di preeclampsia-eclampsia come **fattore di rischio indipendente**
- Considerare un follow-up a sei mesi 1 anno
- Valutare e trattare i fattori di rischio più frequentemente associati (***ipertensione, obesità, fumo, dislipidemia***)



REVIEW

Pregnancy complications and later life women's health

Catherine McNestry¹ | Sarah L. Killean¹ | Rachel K. Crowley^{1,2} |
 Fiannuala M. McAuliffe¹

Heart failure	RR 3.62 (95% CI: 2.25–5.85) ¹²
Coronary heart disease	RR 2.11 (95% CI: 1.60–2.77) ¹²
Composite cardiovascular disease	RR 1.65 (95% CI: 1.36–2.21) ¹²
Cerebrovascular morbidity	OR 2.95 (95% ICI: 1.10–7.90) ¹⁴
Vascular dementia	HR 3.46 (95% CI: 1.05–1.99) ¹⁵
Stroke	RR 1.71 (95% CI: 1.38–2.11) ¹²
Venous thromboembolism	aHR 2.3 (95% CI: 1.3–4.2) ¹⁹
Diabetes	RR 2.37 (95% CI: 1.37–4.10) ²²
Chronic kidney disease	HR: 1.82 (95% CI: 1.27–2.62) ¹⁷
End stage renal disease	HR 3.01 (95% CI: 1.92–4.70) ¹⁷

Note: Statistics quoted as per reporting study.

Abbreviations: aHR, adjusted hazard ratio; HR, hazard ratio; OR, odds ratio; RR, relative risk.

Key message

Experiencing an adverse pregnancy outcome increases a woman's risk of noncommunicable disease in later life. We summarize associations between hypertensive pregnancy, gestational diabetes, placental abruption, low birthweight, stillbirth, miscarriage and later health problems.

Trombosi venosa cerebrale

- Evidente differenza di genere (>70% dei casi sono donne dai 31 ai 50 anni).
- Fattori di rischio:

Contraccettivi orali e gravidanza

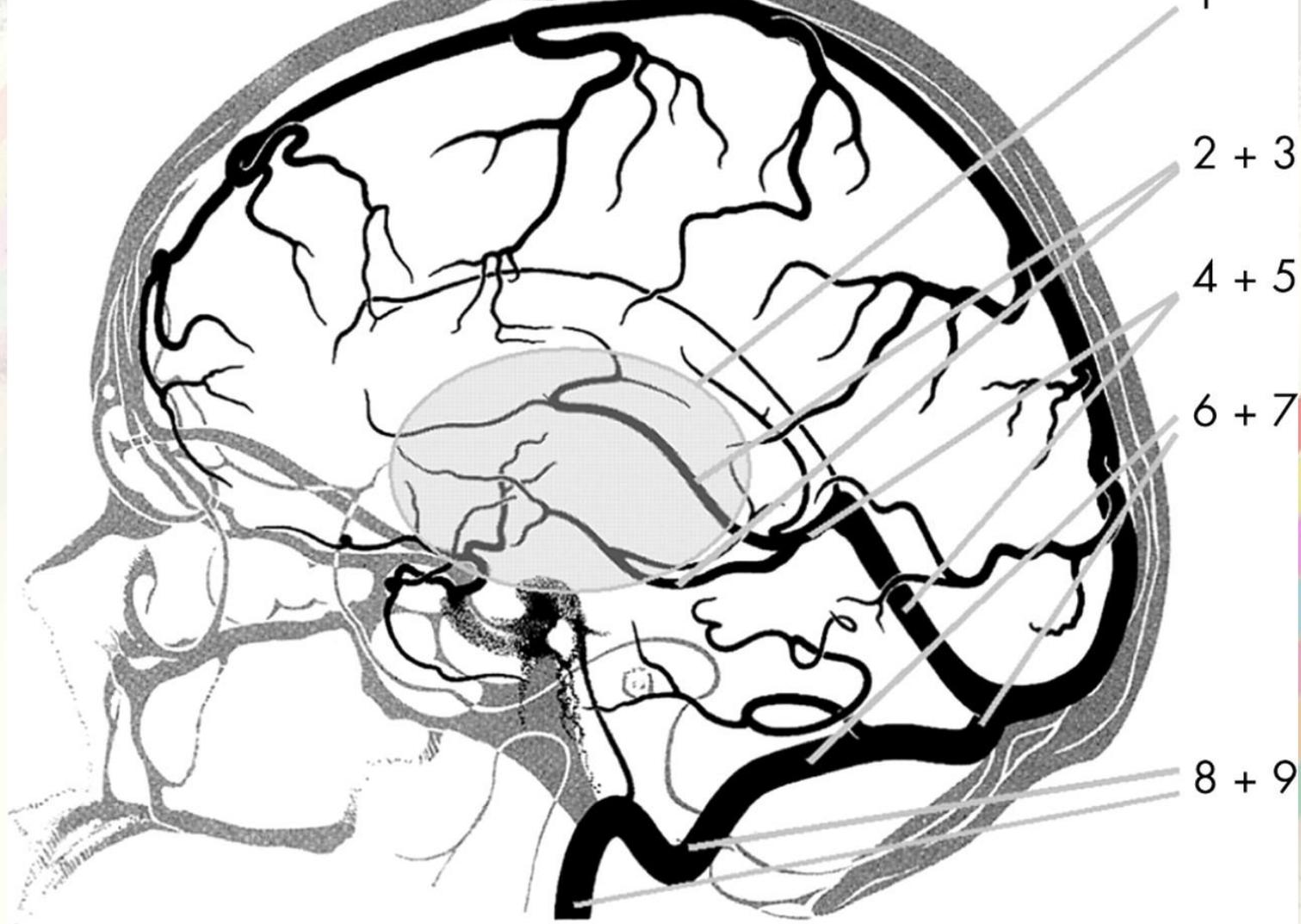
8 volte più probabile nelle donne gravide rispetto alle non gravide

significativamente incrementato da sottostanti

fattori ereditari protrombotici

(deficienza di antitrombina III, proteina

C e S, fattore V Leiden, mutazione della



Schematic drawing of the venous drainage pathways for the mesiotemporal region (1). The blood drains through the paired basal vein of Rosenthal and internal cerebral veins (2 + 3) into the unpaired vein of Galen and the straight sinus (4 + 5). The straight sinus may drain unilaterally into one or equally into both transverse sinus (7) and from there through the sigmoid sinus (8) into the internal jugular vein (9). (6) Confluens sinuum. (Figure adapted from Feneis H. *Anatomische Bildnomenklatur*. 2nd edition. Stuttgart: Thieme

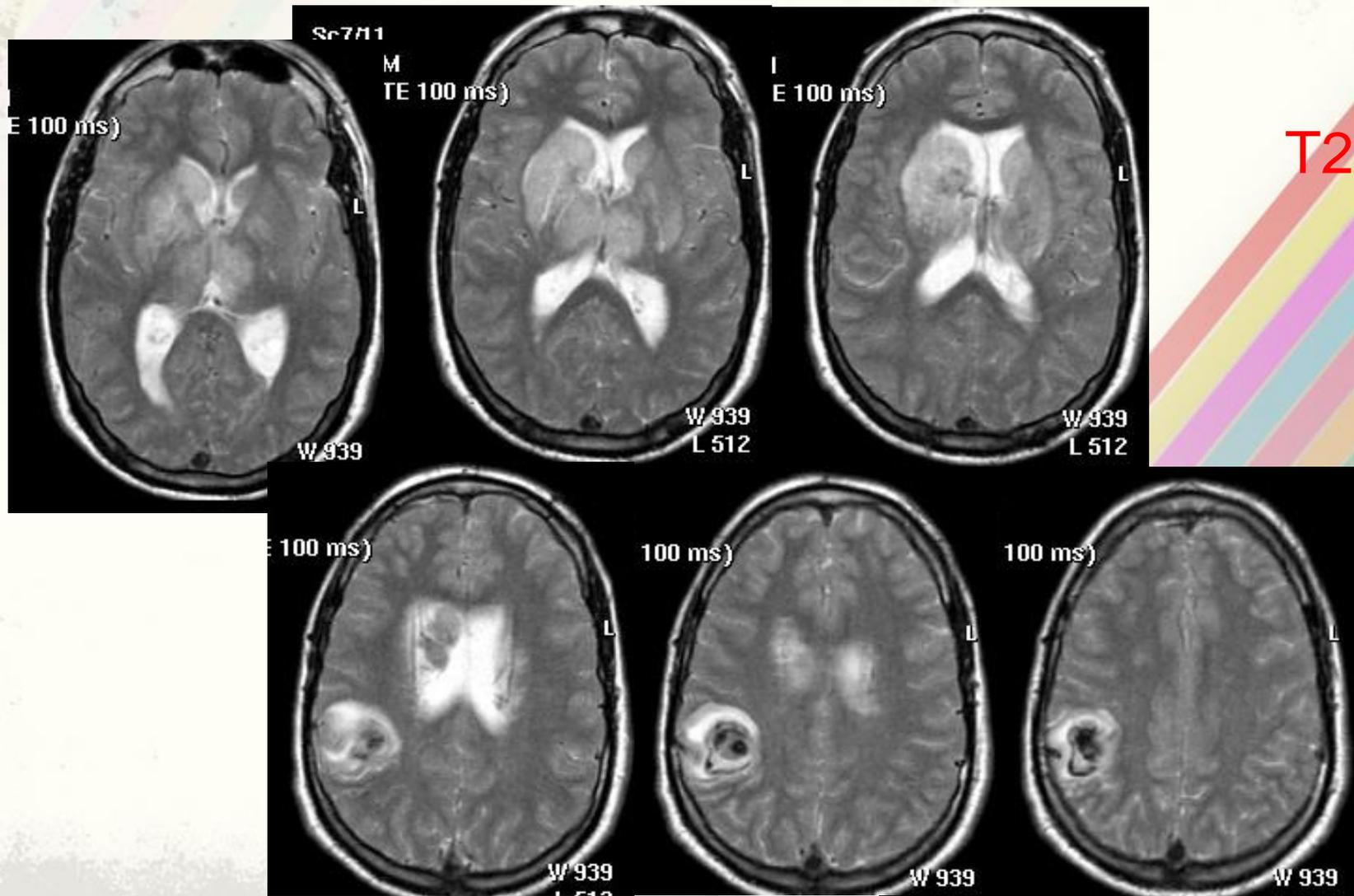
TROMBOSI VENOSA CEREBRALE SUPERFICIALE E PROFONDA

F, 21 aa

Cefalea per 3 gg

Poi agitazione e coma

Edema dei nuclei della base e dei talami
Ematoma sottocorticale in sede atipica
Accumuli emosiderinici in vene striatali



Trombosi venosa cerebrale

insorge nel III trimestre gravidanza e nel puerperio

Outcome favorevole (fattori di rischio transitori)in questa popolazione genere specifica (gravidanza e OC)

Non controindicazioni a futura gravidanza

Ictus nella donna

- Donne: piu' ictus cardioembolici
- Maggior presenza di Fibrillazione atriale
- Minor presenza di infarti lacunari ed infarti aterotrombotici

Fattori di rischio

- Età
- Ormoni: contraccettivi, gravidanza
- • Fibrillazione atriale
- Diabete
- Ipertensione
- Altro

Fibrillazione atriale

Il rischio individuale di trombosi sistemica e cerebrale nei soggetti con fibrillazione atriale è legato alle caratteristiche del soggetto, ed è stato definito dall'analisi retrospettiva di grandi studi clinici controllati (**AFI, SPAF I-II-III**)

I fattori di rischio identificati sono

Età elevata

Genere femminile

Precedente ictus o TIA

Iperensione arteriosa

Diabete mellito

Scompenso cardiaco congestizio

Cardiopatía ischemica

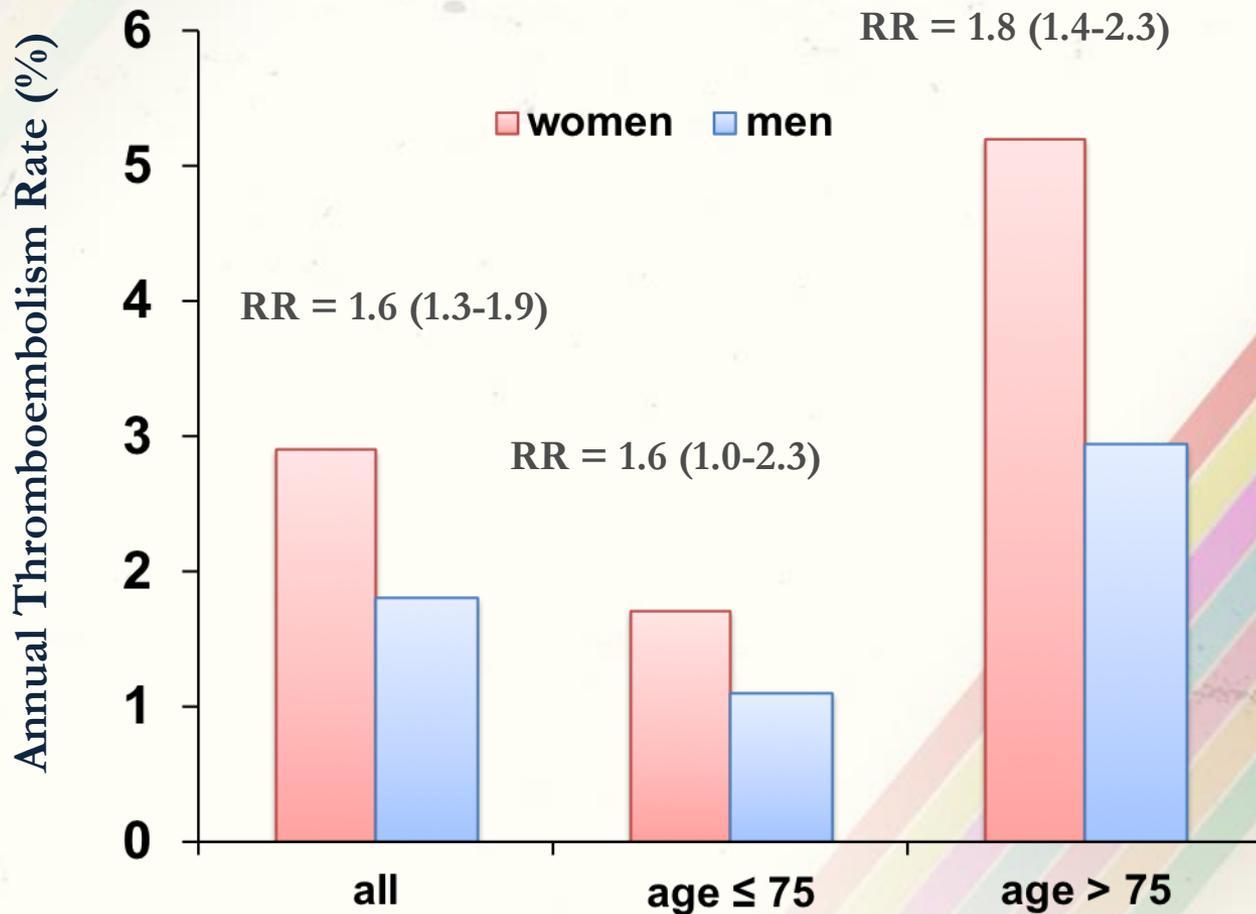
Fibrillazione atriale nelle donne

- Atrio femminile ha una differente struttura
- Differenti disfunzioni endoteliali nelle donne

Physiol Behav 2009, May 25

- Differenti markers di attivazione piastrinica nelle donne
- Più alti livelli di **vWF** nelle donne

Differenze di genere nel rischio di ictus ed embolismo periferico nella fibrillazione atriale: the ATRIA study



Fattori di rischio

- Età
- Ormoni: contraccettivi, gravidanza
- Fibrillazione atriale
- • Diabete
- Familiarità
- altro

Diabete

Il diabete è associato ad un aumentato rischio di stroke, recidive e mortalità

Secondo lo UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) le donne con diabete hanno **rischio 2 volte maggiore per stroke fatale**

Davis T et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Arch Intern Med 1999

Diabete

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



Sanne A E Peters, Rachel R Huxley, Mark Woodward

Lancet Neur. Marzo 2014

**Il rischio di ictus associato a diabete è
significativamente > nelle donne,
indipendentemente dalla differenza di sesso degli altri
F.R. cardiovascolari maggiori**

Diabete

Storicamente, gli uomini con diabete e malattie cardiovascolari ricevono la diagnosi e quindi il trattamento (antiaggreganti, statine, antipertensivi..) più precocemente delle donne



raggiungimento del target del trattamento del F.R.

Fattori di rischio

- Età
- Ormoni: contraccettivi, gravidanza
- Fibrillazione atriale
- Diabete
- • Ipertensione
- altro

Ipertensione

- *Prevale nelle donne > 55 anni postmenopausa*
- Rischio più elevato di un primo ictus legato a ipertensione
- L'uso di antipertensivi è più alto nelle donne ma ottiene un minor controllo



Meccanismi fisiologici
(obesità centrale, reattività vascolare, controllo autonomico, col)



Inadeguata intensità
di trattamento



Peggior compliance

Terapia dell'ictus acuto nelle donne

Does the sex of acute stroke patients influence the effectiveness of rt-PA?

Fawaz Al-hussain^{1*}, Muhammad S Hussain², Carlos Molina³, Ken Uchino², Ashfaq Shuaib⁴, Andrew M Demchuk⁵, Andrei V Alexandrov⁶, Maher Saqqur⁴ and CLOTBUST Investigators

Al-hussain et al. BMC Neurology 2014

Il sesso non è un fattore predittivo significativo del tasso di ricanalizzazione, tempo di ricanalizzazione a 3 mesi e outcome nei pazienti con stroke trattati con r-TPA

La trombolisi

La decisione di somministrare la terapia fibrinolitica nello stroke acuto e' complessa, difficile e soprattutto deve essere veloce .In ogni situazione ed in ogni caso e' fondamentale una bilancia nel senso che bisogna valutare attentamente i rischi ed i benefici che sono diversi perche le situazioni e soprattutto le persone sono diverse . Nella gravidanza poi tutto diventa piu difficile

Yes, Intravenous Thrombolysis Should Be Administered in Pregnancy
When Other Clinical and Imaging Factors Are Favorable

Andrew M. Demchuk

Originally published 7 Feb

2013 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000134>

Dovremmo quindi somministrare rTPA in gravidanza?

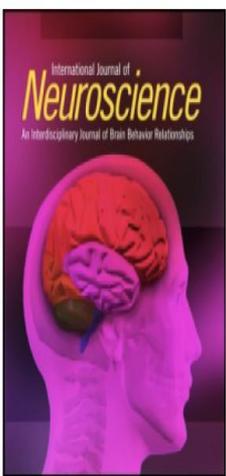
- – rTPA molecola che non attraversa la placenta
- – FDA categoria C
- stesso rischio di sanguinamento nella popolazione generale
- Teorico aumentato rischio di sanguinamenti uterini ma
- non quantificato (non controindicato)

• 2018 AHA/ASA Guidelines

- – IV TPA administration may be considered in pregnancy when the
- anticipated benefits of treating moderate or severe stroke outweighs
- the anticipated increased risks of uterine bleeding

la gravidanza e la trombolisi

- la decisione in caso di stroke acuto ed il trattamento deve essere basata sulla gravità dei sintomi , sulla condizione clinica del paziente e deve tenere conto anche dei voleri / desideri della paziente e dei familiari
- le opzioni di trattamento per una donna gravida con uno stroke acuto dovrebbe essere prontamente considerato in accordo con un team interdisciplinare con esperti neurologi , ostetriche e ginecologici radiologic interventisti
- E' ragionevole considerare la terapia con rTPA) Altaplaste), in una donna incinta con uno stroke acuto e severo che incontra i criteri per la trombolisi
- Il rischio benefico puo essere complesso nel setting della gravidanza



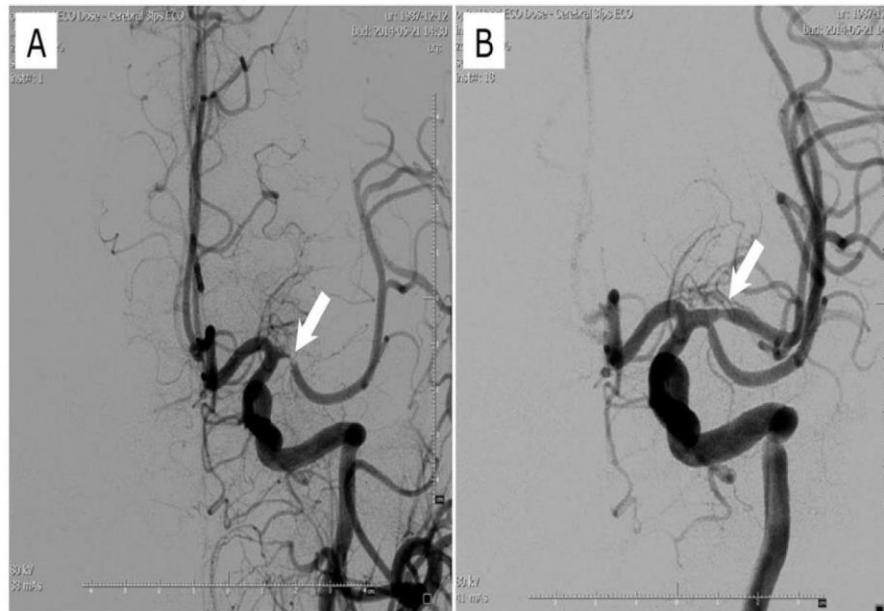
Acute ischemic stroke in a third trimester of pregnancy - cesarean section followed by mechanical thrombectomy

Marcin Wiącek, Rafał Kaczorowski, Antonina Oboz-Adaś, Katarzyna Kuźniar & Halina Bartosik-Psujek

Donna di 27 anni alla 35a settimana gestazionale veniva ricoverata presso la Clinica Neurologica a causa di una lieve disartria e di una paresi facio-brachiale destra (NIHSS 3) All'esame TC cranio diretta iperdensità dell'arteria cerebrale media sinistra => per deficit neurologico lieve non ulteriori accertamenti

Dopo 30 minuti di osservazione, significativo peggioramento neurologico con comparsa di afasia motoria, emianopia parziale destra ed emiparesi con un punteggio NIHSS di 15 All'esame Angio-TC documentazione di occlusione del tratto M1 dell'ACM di sinistra

In relazione ad età gestazionale avanzata, veniva presa la decisione di eseguire prima un parto con taglio cesareo, decorso senza complicanze. Successivamente si procedeva a trombectomia meccanica con ricanalizzazione completa. A 5 ore e 25 minuti dall'inizio dei sintomi si otteneva una ricanalizzazione completa con punteggio TICl 3.



A distanza di 24 ore viene descritto un significativo miglioramento con NIHSS 15 >>7
A 16 giorni dall'evento ischemico, la paziente veniva dimessa con NIHSS di 1
A 3 mesi di follow-up non veniva documentato alcun deficit neurologico con NIHSS 0, mRS 0
Il bambino veniva seguito fino all'età di 5 anni senza evidenza di alterazione dello sviluppo

Discussione

Necessità fondamentale della **prevenzione**

- **Stile di vita**
- Fumo
- Attivita' fisica
- Mantenimento peso forma



Campagne informative con
indirizzo specifico

Discussione

Necessità tuttavia anche della **diagnosi precoce**
e dell'individuazione dei fattori di rischio
cardiovascolari



Screening territoriali,
educazione dei MMG

Discussione

- **Il genere femminile è stato arruolato in meno della metà di tutti i soggetti** nei clinical trial di prevenzione per stroke degli ultimi 10 anni (34% circa di media). In parte è dovuto alla prevalenza di malattia ed età di esordio nella donna
- I clinical trial condotti dai neurologi sono quelli di maggior successo nell'arruolamento delle donne (45% circa)

CHA₂DS₂-VASc Score

Risk factor	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥75	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2
Vascular disease ^a	1
Age 65–74	1
Sex category (i.e. female sex)	1
Maximum score	9

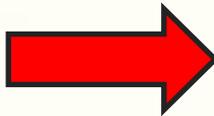
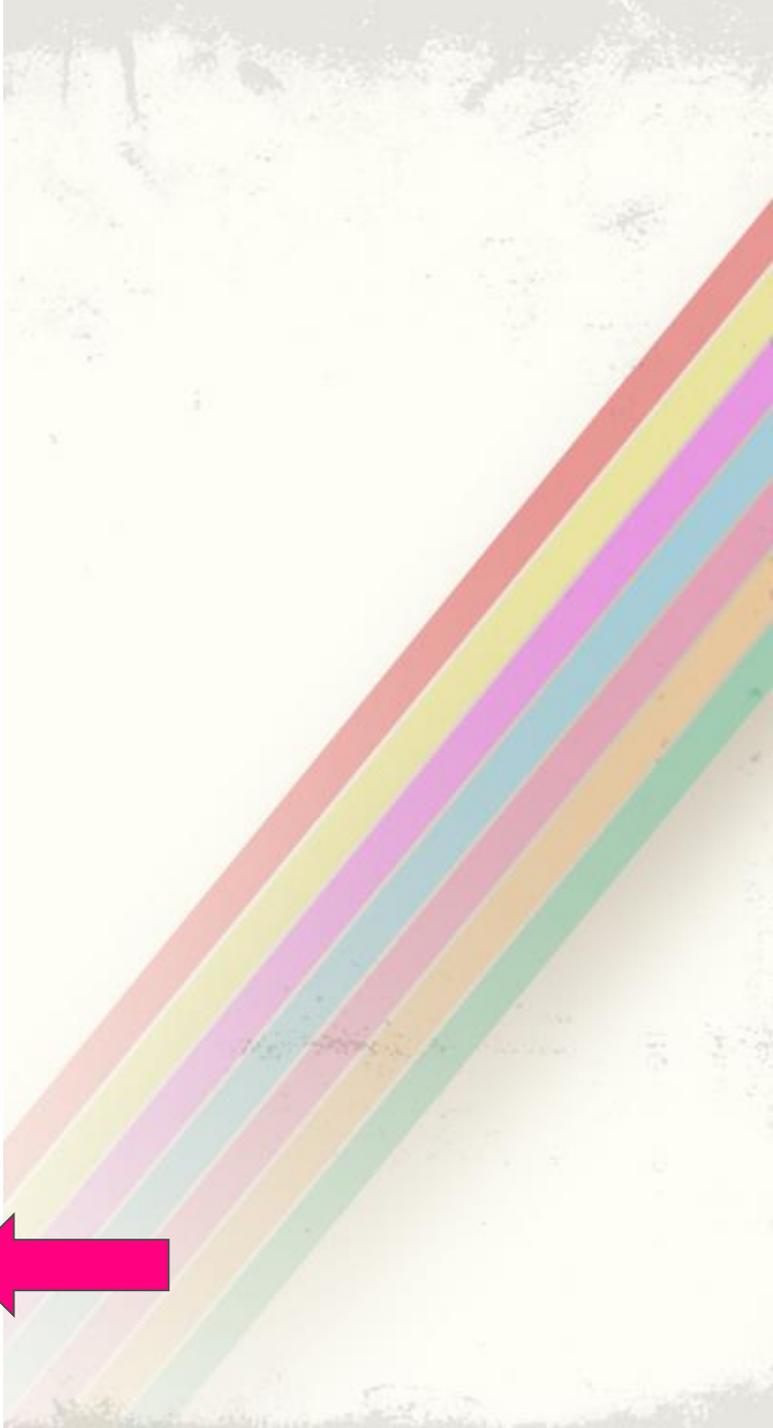


Table 3. Stroke Risk Factors, Categorized by Those That Are Sex-Specific, Stronger or More Prevalent in Women, or Similar Between Women and Men

Risk Factor	Sex-Specific Risk Factors	Risk Factors That Are Stronger or More Prevalent in Women	Risk Factors With Similar Prevalence in Men and Women but Unknown Difference in Impact
Pregnancy	X		
Preeclampsia	X		
Gestational diabetes	X		
Oral contraceptive use	X		
Postmenopausal hormone use	X		
Changes in hormonal status	X		
Migraine with aura		X	
Atrial fibrillation		X	
Diabetes mellitus		X	
Hypertension		X	
Physical inactivity			X
Age			X
Prior cardiovascular disease			X
Obesity			X
Diet			X
Smoking			X
Metabolic syndrome			X
Depression		X	
Psychosocial stress		X	

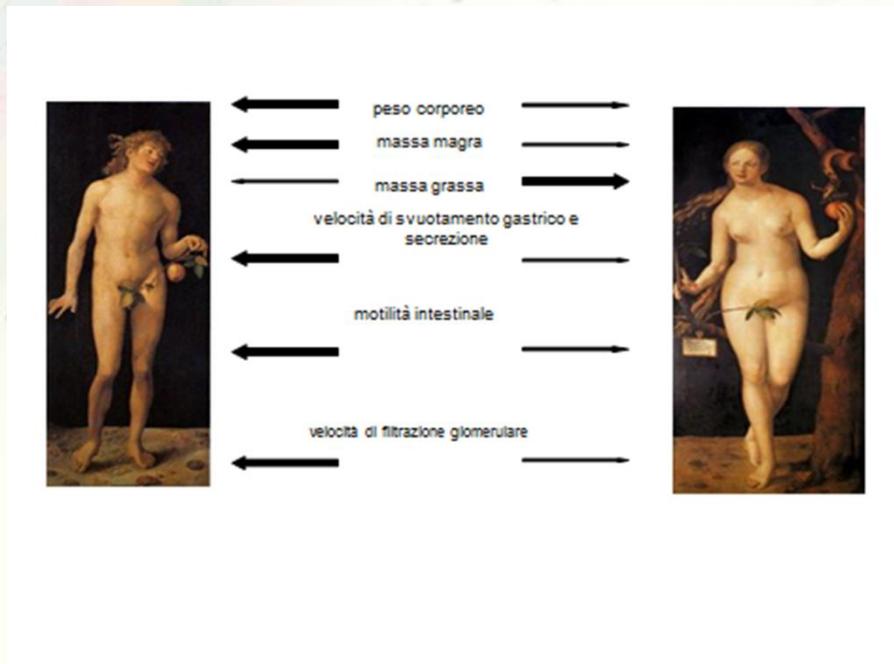


Conclusioni

Ictus:

- ♀ Le donne sono più anziane
- ♀ Sono più «malate»
- ♀ La patogenesi è più frequentemente il cardioembolismo
- ♀ Ci sono fattori di rischio tipici del sesso (gravidanza, parto, terapia ormonale, autoimmunità)
- ♀ Possono avere sintomi di presentazione atipici
- ♀ Un fattore di rischio è la sottostima del rischio e la minor prevenzione primaria che ne consegue (più frequente nel sesso femminile)
- ♀ Alcune terapie forse non hanno uguale distribuzione tra i sessi
- ♀ Hanno outcome peggiori (sia clinici che socio-assistenziali)

Perché sono diverse



Fattori biologici

Fattori socio-culturali



«Donne non si nasce, si diventa»