

Differenze di genere nel tabagismo e sue conseguenze

Liana Fattore

In Italia, dei 12,2 milioni di fumatori stimati nel 2018, la maggioranza è di sesso maschile, ma le maggiori difficoltà a smettere di fumare le incontrano le donne. Il rischio di cardiopatia coronarica e patologie respiratorie è più alto nelle donne che negli uomini, anche se l'astensione dal fumo migliora la funzionalità polmonare nelle donne più che negli uomini ex-fumatori. I danni del fumo di sigaretta sulla cute (perdita di elasticità, distrofia, discromia, invecchiamento cutaneo) insorgono più precocemente e sono più evidenti nella donna che nell'uomo. Nelle donne, il fumo influen-

sce negativamente sulla fertilità, determina disfunzioni mestruali, aumenta il rischio di tumore della cervice uterina e osteoporosi e anticipa la menopausa [1]. L'OMS ha stimato in 603.000 il numero di morti premature provocate nel 2017 dal fumo passivo, delle quali il 28% sono bambini, il 26% sono uomini e il 47% sono donne. Donne per le quali l'incidenza del carcinoma polmonare, una delle principali patologie correlate al fumo, è aumentata divenendo attualmente la terza causa di morte per neoplasia, dopo il tumore al seno e al colon-retto.

È ben noto, anche semplicemente osservandosi intorno nella propria quotidianità, che uomini e donne differiscono notevolmente tra loro per inclinazioni, abitudini, abilità, sensibilità ed emotività. Meno evidente è invece la loro differenza nel bere, fumare o fare uso di sostanze, nella vulnerabilità a sviluppare una dipendenza patologica e nella percentuale di successo delle terapie di disassuefazione/disintossicazione. A un occhio più attento però il tabagismo, al pari delle altre dipendenze comportamentali incluso il gioco d'azzardo patologico e la dipendenza da Internet [2],

Gender differences in smoking habit and its consequences

Liana Fattore

Most of the 12.2 millions of smokers estimated in Italy in 2018 are males, but for females quitting smoking results more difficult. The risk for coronary heart and respiratory diseases is higher in women than in men, although smoking abstinence improves pulmonary function at a greater extent in women than in men. Cigarettes induced damages on the skin (loss of elasticity, dystrophy, dyschromia, skin aging) arise earlier and are more evident in women than in men. In women, smoking negatively affects fertility, determines menstrual dysfunction, increases the risk of cervical cancer and osteoporosis and anticipates meno-

pause [1]. The WHO has estimated 603,000 premature deaths caused by passive smoking in 2017, of which 28% are children, 26% are men and 47% are women. Women for whom the incidence of lung cancer, one of the main smoking-related diseases, has increased and is now the third leading cause of cancer death after breast and colorectal cancer.

It is well known, even simply by looking around in one's daily life, that men and women differ greatly from each other through inclinations, habits, abilities, sensitivities and emotions. Less obvious is the difference in drinking, smoking or using substances, in the vulnera-

bility to develop a pathological dependence and in the success rate of cessation/detoxification therapies. To a closer eye, however, smoking, like other behavioral addictions including pathological gambling and Internet addiction [2], reveals interesting gender differences, ranging from the motivations that lead to light a cigarette to the risk of become dependent on it, from the intensity of the perceived pleasure to the response to therapies. If men smoke more for the rewarding effects of nicotine, women also smoke to manage weight and to regulate the negative mood and stress; if men smoke more cigarettes per day, women are more

rivela interessanti differenze di genere, che vanno dalle motivazioni che spingono ad accendersi una sigaretta al rischio di diventarne dipendente, dall'intensità del piacere percepito alla risposta alle terapie. Se gli uomini fumano più per gli effetti gratificanti della nicotina, le donne fumano anche per gestire il peso e per regolare lo stato d'animo negativo e lo stress; se gli uomini fumano più sigarette al giorno, le donne sono più inclini a sviluppare dipendenza fisica e psicologica. Seppur con *pattern* di consumo inizialmente meno gravi, nelle tabagiste è possibile osservare il cosiddetto meccanismo di "telescoping" diffuso anche in chi assume alcool, oppioidi e marijuana, fenomeno per il quale la progressione dal consumo occasionale di sigarette a forme severe di dipendenza è più veloce. Una più veloce "degenerazione" dell'abitudine al fumo implica che al momento della prima richiesta di aiuto le donne possano presen-



Prevalenza e frequenza: M>F
 Sensibilità agli effetti gratificanti della nicotina: M>F
 Intensità di *craving*: F>M
 Rischio di ricadute: F>M
 Rischi per la salute: F>M

inclined to develop physical and psychological dependence. Although with patterns of consumption initially less severe, female smokers show the so-called "telescoping" mechanism evident also in those who consume alcohol, opioids and marijuana, a phenomenon according to which the progression from the occasional consumption of cigarettes to severe forms of addiction is faster. A faster "degeneration" of smoking habit implies that at the time of the first request for help, women may present more worrying clinical conditions than males, often characterized by a more intense craving. Female adolescent smokers experience a nicotine withdrawal syndrome very similar to that of their male peers but have a greater craving, more evident in girls who do not use hormonal contraceptives [3]. Unfortunately, a more intense craving implies a greater difficulty to remain abstinent and, consequently, a greater risk of relapse. Stress and prolonged or too intense emotional burdens are the

main reasons why people usually continue to smoke or, if they manage to remain abstinent for long periods, resume smoking. It is no secret that stress has a greater impact upon females than males: under stress, women look for cigarettes much faster than men and smoke more intensively, inhaling more deeply and more frequently [4]. We know that those suffering from anxiety or depression have more difficulty quitting, and that mood disorders are more common in women than in men. We also know that the level of craving in women is influenced more by sensory factors, such as the sight and smell of a cigarette or the noise of the opening of the package, than by pure nicotine [5]. Imaging studies conducted at Yale University (CT, USA) have shown that smoking increases the levels of dopamine (the neurotransmitter of "pleasure" and reward) in a specific brain region, the ventral striatum, associated with the positive "reinforcement" induced by the substances of abuse, while in women the levels

of dopamine increase in the dorsal striatum, typically associated with the formation of "habits", suggesting that smoking is maintained in the male population by the positive reinforcing (rewarding) properties of nicotine and in the female population by factors mainly associated with mood, gestures or routine [6]. Other clinical studies conducted in abstinent smokers motivated to quit have shown that high levels of cortisol (the hormone of stress) are associated with relapses in women but not in men, further confirming the key role played by stress in female smokers [7]. But gender differences are not all here. Sex can also make the difference in terms of the effectiveness of smoking cessation therapies. Nicotine substitutes (NRT, Nicotine Replacement Therapy), for example, appear to be more effective in men than in women, for whom bupropion is more effective than for men. Varenicline is more effective in the short and medium term (3 and 6 months) in women but not in the

tare quadri clinici più preoccupanti dei maschi, spesso caratterizzati da un *craving* più intenso. Le ragazze adolescenti fumatrici sperimentano una sindrome d'astinenza da nicotina molto simile a quella dei loro coetanei maschi ma hanno un *craving* maggiore, ancora più evidente nelle ragazze che non fanno uso di contraccettivi ormonali [3]. Purtroppo, un *craving* più intenso implica una maggiore difficoltà a rimanere astinenti e, di conseguenza, un maggior rischio di ricadute. Lo stress e i carichi emotivi prolungati o troppo intensi sono i motivi principali per i quali le persone solitamente continuano a fumare o, se riescono a smettere per lunghi periodi, riprendono in mano la sigaretta. Non è un segreto che lo stress ha un impatto maggiore sulle donne piuttosto che sugli uomini: in condizioni di stress, le donne cercano la sigaretta molto più rapidamente rispetto agli uomini e la fumano più intensamente, inalando

più profondamente e con maggior frequenza [4]. Sappiamo che chi soffre di ansia o depressione ha più difficoltà a smettere, e che i disturbi dell'umore sono più frequenti nelle donne che negli uomini. Sappiamo anche che il livello di *craving* nelle donne è influenzato più da fattori sensoriali, quali la vista e l'odore di una sigaretta o il rumore dell'apertura del pacchetto, che dalla nicotina vera e propria [5]. Studi di *imaging* condotti alla Yale University (CT, USA) hanno dimostrato che il fumo aumenta i livelli di dopamina (il neurotrasmettitore del "piacere" e della gratificazione) in una specifica regione cerebrale, lo striato ventrale, associata al "rinforzo" positivo indotto dalle sostanze d'abuso, mentre nella donna i livelli di dopamina aumentano nello striato dorsale, tipicamente associato alla formazione dei "comportamenti abituali", suggerendo che il tabagismo sia mantenuto nella popolazione maschile

dalle proprietà di rinforzo (*rewarding*) della nicotina e nella popolazione femminile da fattori prevalentemente associati all'umore, alla gestualità o alla consuetudine [6]. Altri studi clinici condotti in fumatori astinenti motivati a smettere di fumare hanno mostrato che alti livelli di cortisolo (l'ormone dello stress) sono associati alle ricadute nelle donne ma non negli uomini, a ulteriore conferma del ruolo chiave che lo stress gioca nelle tabagiste [7].

Ma le differenze di genere non finiscono qui. Il sesso può fare la differenza anche in termini di efficacia delle terapie di disassuefazione. I sostituti della nicotina (NRT, *Nicotine Replacement Therapy*), ad esempio, sembrano essere più efficaci negli uomini che nelle donne, per le quali il bupropione risulta invece più efficace che per gli uomini. La vareniclina ha maggior efficacia nel breve e medio termine (3 e 6 mesi) nelle donne ma non

long term (1 year), where its effectiveness is the same in both sexes [8]. In contrast, the combination of varenicline with bupropion proved to be less effective in women than in men [9]. In women NRT, bupropion and varenicline appears to have lower compliance than in men and induce more side effects, including depression.

What makes female smokers so different from male smokers? Genetic, social, environmental and metabolic factors surely play a very important role in determining gender differences, but it is equally true that the desire to smoke a cigarette in women is strongly influenced by ovarian hormones, and varies greatly depending on the levels of steroid hormones associated with the phases of the menstrual cycle [10]. In a recent Canadian clinical study, Adrianna Mendrek showed how the uncontrollable urge of smoking for women becomes more intense at the beginning of the follicular phase of the cycle, the one that begins immediately after menstruation, suggesting that the decrease in

estrogen and progesterone amplifies the withdrawal syndrome and increases the activity of neuronal circuits associated with craving [11]. Why not consider the menstrual cycle when starting a smoking cessation program for a woman? It may be easier for her to overcome the symptoms of abstinence during the luteal period, after ovulation, rather than during the follicular period when the craving is more intense. And what about the role of the brain sexual dimorphism according to which the male and female brains are differently responsive to substances of abuse and differently vulnerable to their rewarding and neurotoxic effects? Drugs of abuse induce in our brain profound changes, sometimes irreversible, but alter its morphology, connectivity and functionality often in a different manner in the two sexes. Since dopaminergic transmission is the one most involved in the action of substances of abuse on our brain, a sex-dependent dimorphism in the activation of the mesolimbic dopa-

minergic system can make the difference. The density of dopamine transporter binding sites (DAT) and DAT mRNA levels in dopaminergic neurons, for example, as well as the activity of DAT in striatal regions, is significantly lower in males than in females [12]. If we consider that ovarian hormones modulate the expression of DAT and D2 dopaminergic receptors, it is not surprising that men and women often show a different vulnerability to certain forms of addiction.

Tabagism is a pathological condition that should be studied and approached with a gender perspective, to appreciate its different susceptibility and clinical expression in men and women and to ensure fairness of treatment according to their respective needs. It is increasingly evident that in smokers gender influences patterns of consumption, comorbidity and response to treatments: medicine, biomedical research and specialized services cannot longer remain neutral and indifferent to gender differences.

nel lungo termine (1 anno), dove la sua efficacia è uguale nei due sessi [8]. Al contrario, la combinazione di vareniclina con bupropione si è rivelata meno efficace nelle donne che negli uomini [9]. Nelle donne NRT, bupropione e vareniclina sembrano determinare minore compliance al trattamento che negli uomini, e più effetti collaterali, tra cui depressione.

Che cosa rende le fumatrici tanto diverse dai fumatori? Sicuramente fattori genetici, sociali, ambientali e metabolici giocano un ruolo molto importante nel determinare differenze di genere, ma è altrettanto vero che il desiderio di fumare una sigaretta nelle donne è fortemente influenzato dagli ormoni ovarici, e varia notevolmente a seconda dei livelli di ormoni steroidei associati alle fasi del ciclo mestruale [10]. In un recente studio clinico canadese, Adrianna Mendrek ha dimostrato come l'incontrollabile urgenza di fumare per le donne sia più intensa all'inizio della fase follicolare del ciclo, quella che inizia subito dopo le mestruazioni, facendo ipotizzare che il calo di estrogeni e progesterone amplifichi la sindrome d'astinenza e aumenti l'attività dei circuiti neurali associati al *craving* [11]. Perché non tenere in considerazione anche il ciclo mestruale

quando si inizia un programma di disassuefazione dal fumo in una donna? Potrebbe essere più semplice per lei superare i sintomi dell'astinenza durante il periodo luteale, dopo l'ovulazione, piuttosto che durante il periodo follicolare quando il *craving* è più intenso.

E che dire poi del dimorfismo sessuale cerebrale che vede il cervello maschile e femminile diversamente responsivo alle sostanze d'abuso e diversamente vulnerabile ai loro effetti rinforzanti e neurotossici? Le droghe inducono nel nostro cervello delle profonde modificazioni, talvolta irreversibili, ma spesso ne alterano la morfologia, la connettività e la funzionalità in maniera diversa tra i due sessi. Essendo la trasmissione dopaminergica quella maggiormente coinvolta nell'azione delle sostanze d'abuso sul nostro cervello, un dimorfismo sesso-dipendente nell'attivazione del sistema dopaminergico mesolimbico non può non fare la differenza. La densità dei siti di legame per il trasportatore della dopamina (DAT) e i livelli di DAT mRNA nei neuroni dopaminergici, ad esempio, così come l'attività del DAT nelle regioni striatali, è significativamente minore nei maschi rispetto alle femmine [12]. Se si considera che gli ormoni ovarici modulano l'espressio-

ne del DAT e dei recettori dopaminergici D2 non sorprende che uomini e donne spesso mostrino una diversa vulnerabilità verso certe forme di dipendenza.

Il tabagismo è una condizione patologica che dovrebbe essere studiata e affrontata da una prospettiva di genere, per apprezzarne la diversa suscettibilità ed espressione clinica nell'uomo e nella donna e garantire l'equità del trattamento in base alle loro rispettive esigenze. È sempre più evidente che nei fumatori il genere influenza i pattern di consumo, la comorbilità e la risposta ai trattamenti; la medicina, la ricerca biomedica e i servizi specialistici non possono più rimanere neutrali e indifferenti alle differenze di genere.

[Tabaccologia 2019; 2:5-8]

Liana Fattore

Primo Ricercatore CNR, Istituto di Neuroscienze-Cagliari, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Cittadella Universitaria di Monserrato, Monserrato (CA);
Presidente della Società Mediterranea di Neuroscienze (MNS, Mediterranean Neuroscience Society)
✉ liana.fattore@in.cnr.it

► *Disclosure: l'autore dichiara l'assenza di conflitto d'interessi.*

Bibliografia

1. Franceschini A, Fattore L. Differenze di genere. In: In Sostanza: Manuale sulle dipendenze patologiche, a cura di Lugoboni F, Zamboni L. Verona: Edizioni CLAD, 2018.
2. Fattore L, Melis M, Fadda P, Fratta W. Sex differences in addictive disorders. *Front Neuroendocrinol* 2014;35:272-84.
3. Dickmann PJ, Mooney ME, Allen SS, Hanson K, Hatsukami DK. Nicotine withdrawal and craving in adolescents: effects of sex and hormonal contraceptive use. *Addict Behav* 2009;34:620-3.
4. Torres OV, O'Dell LE. Stress is a principal factor that promotes tobacco use in females. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016;65:260-8.
5. Field M, Duka T. Cue reactivity in smokers: the effects of perceived cigarette availability and gender. *Pharmacol Biochem Behav* 2004;78:647-52.
6. Cosgrove KP, Wang S, Kim SJ, McGovern E, Nabulsi N, Gao H, et al. Sex differences in the brain's dopamine signature of cigarette smoking. *J Neurosci* 2014;34:16851-5.
7. Perkins KA, Karelitz JL. Sex differences in acute relief of abstinence-induced withdrawal and negative affect due to nicotine content in cigarettes. *Nicotine Tob Res* 2015;17:443-8.
8. McKee SA, Smith PH, Kaufman M, Mazure CM, Weinberger AH. Sex differences in varenicline efficacy for smoking cessation: a meta-analysis. *Nicotine Tob Res* 2016;18:1002-11.
9. Rose JE, Behm FM. Combination treatment with varenicline and bupropion in an adaptive smoking cessation paradigm. *Am J Psychiatry* 2014;171:1199-205.
10. Fattore L. Fumo e alcol e loro conseguenze sulla salute. In: La salute della donna. Un approccio di genere. Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna (O.N.DA). Milano: Franco Angeli, 2010.
11. Mendrek A, Dinh-Williams L, Bourque J, Potvin S. Sex differences and menstrual cycle phase-dependent modulation of craving for cigarette: an fMRI pilot study. *Psychiatry J* 2014;723632.
12. Fratta W, Fattore L. Smettere di fumare. In: Dossier di Formazione per il farmacista. ECM in Farmacia. Milano: Masson Editore, 2005.