

## **LA MEDICINA DI GENERE: una emergente realtà nel nuovo Millennio**

Giovannella Baggio<sup>1,2</sup>, Mauro Bussolotto<sup>2</sup>, Stefania Basili<sup>3</sup>

### **Riassunto**

La Medicina di Genere è lo studio di come differiscono le malattie tra uomo e donna in termini di prevenzione, sintomatologia, approccio terapeutico, prognosi, impatto psicologico e sociale. E' una dimensione della medicina assai negletta. In quest'articolo rileviamo sinteticamente le differenze di genere in alcune patologie di grande importanza: malattie cardiovascolari, oncologiche, osteoartrosi, osteoporosi, demenze oltre ad alcune note di farmacologia. Presentiamo anche l'organizzazione italiana in questo campo: ci sono diverse società dedite alla Medicina di genere che hanno creato una rete. L'Istituto Superiore di Sanità ha un dipartimento di Medicina di Genere e fa molta attività di ricerca. Molte Regioni hanno inserito nel loro piano Socio Sanitario Regionale la medicina di genere. Infine il Parlamento Italiano ha votato all'unanimità una mozione sulla medicina di genere e sono state depositate due proposte di legge. In questa mozione e nelle proposte di legge è affermata la necessità che la medicina di Genere entri nel Core Curriculum della Scuola di Medicina in Italia ed anche nelle Scuole di Specialità.

### **Abstract**

Gender-specific medicine is the study of how diseases differ between men and women in terms of prevention, clinical signs, therapeutic approach, prognosis, psychological and social impact. It is a neglected dimension of medicine. In this article we point out synthetically some major issues in some important field of medicine: cardiovascular diseases, cancers, osteoarthritis and osteoporosis, dementia and pharmacology. At the end we present the Italian organization in this field. Numerous Societies on Gender medicine have created a network, the Italian National Institute of Health has focused on Gender medicine research protocols. Also at political level Gender-specific medicine is now in the for coming social and medical plan of many Regions and in the Italian Parliament a Legislative Decree on Gender Medicine has been presented where it is stated that Gender Medicine has to enter in the Curriculum of the Medical School and in all postgraduate Medical Schools.

## **INTRODUZIONE**

La Medicina di genere non è una nuova specialità, è una necessaria e doverosa dimensione interdisciplinare della medicina che vuole studiare l'influenza del sesso e del genere su fisiologia, fisiopatologia e patologia umana, vale a dire su come si instaurano, quali sono i sintomi, come si fa la prevenzione, come si curano le malattie negli uomini e nelle donne. All'inizio del terzo millennio sembra impossibile porsi queste domande, eppure tutta la prassi medica ormai codificata da importanti Linee Guida è basata su prove ottenute da grandi sperimentazioni condotte quasi esclusivamente su un solo sesso, prevalentemente quello maschile. Quindi, non si tratta di studiare o approfondire solo le malattie che hanno una prevalenza di genere, queste hanno ricevuto attenzione sufficiente (esempio malattie reumatologiche, sclerosi multipla, depressione), oppure di aumentare la conoscenza delle patologie legate alle funzioni riproduttive dell'uomo della donna. E' necessario invece, studiare le patologie che affliggono uomini e donne nel quotidiano: malattie cardiovascolari, tumori, malattie metaboliche, neurologiche, infettive (1). La Medicina di genere riguarda quindi tutte le specialità del sapere medico.

La donna ha una aspettanza di vita di 5 anni superiore all'uomo, ma i 5 anni di vantaggio sono prevalentemente di malattia e disabilità, causate dalle conseguenze delle malattie cardiovascolari,

osteoarticolari e neurologiche (demenza e depressione) (2). Questo ha un'enorme influenza sulla qualità della sua vita e sulla spesa sanitaria. La donna inoltre soprattutto con età superiore ai 65 anni è molto più sola dell'uomo, ha un livello culturale inferiore e un situazione economica molto più fragile.

Nel 1991 Bernardine Healy, cardiologa americana, descrisse una malattia che chiamò "Sindrome di Yentl". Yentl, l'eroina di una storia del Premio Nobel I.B. Singer, dovette rasarsi i capelli e vestirsi da uomo per poter accedere alla scuola ebraica e studiare il Talmud, uno dei testi sacri dell'Ebraismo. La Healy descrisse quindi sul *New England Journal of Medicine* (3), la discriminazione che aveva constatato nell'Istituto di Cardiologia che dirigeva: le donne erano meno ospedalizzate, meno sottoposte a indagini diagnostiche (coronarografie) e terapeutiche (trombolisi, stent, bypass) rispetto agli uomini; le donne inoltre erano per nulla o poco rappresentate nelle sperimentazioni per introdurre nuovi farmaci e nuove tecnologie diagnostiche e terapeutiche. L'articolo suscitò molto scalpore in tutto il mondo, ma fu un buon punto di partenza per dare forza alla Medicina di Genere.

## **Genere e Malattie**

### ***Malattie Cardiovascolari***

Nelle donne le malattie cardiovascolari costituiscono un frequente motivo di mortalità e morbilità. Negli ultimi 40 anni la mortalità per malattie cardiovascolari (Infarto del miocardio, ictus) è diminuita fortemente nell'uomo e in modo molto poco significativo nelle donne, non è diminuita affatto nelle donne diabetiche (4). Il genere femminile è poco rappresentato nei trial epidemiologici che hanno descritto i fattori di rischio e quindi la prevenzione, i sintomi, la terapia dell'infarto.

Nella donna i fattori di rischio per l'aterosclerosi sembrano avere un impatto diverso. Un esempio è il diabete che è più pericoloso per il cuore della donna che dell'uomo. Inoltre a fronte di una maggiore frequentazione della donna degli ambulatori medici, la donna diabetica e in genere la donna cardiopatica è meno trattata sia farmacologicamente che con mezzi di rivascolarizzazione coronarica.

L'età di insorgenza della patologia coronarica è più elevata nella donna, e l'aterosclerosi è più recente e quindi ha meno circoli collaterali, vi è una prevalenza rispetto all'uomo del coronaropatia monovasale, inoltre dopo un infarto si ha una maggiore compromissione emodinamica con frequente deficit della cinetica ventricolare, e più frequenti aritmie maligne (1).

Nella donna la sintomatologia dell'infarto può essere molto differente e si parla di sintomatologia atipica: spesso non c'è il dolore precordiale; la sintomatologia riferita è caratterizzata da dolori al collo, al dorso oppure manca il dolore e viene riferito solo uno stato di irrequietezza, ansia, lieve dispnea; per tale motivo può non essere ricoverata, essere soccorsa in ritardo o non essere indirizzata in area rossa del Pronto Soccorso e quindi non essere inviata in reparto di cardiologia o di medicina. Di conseguenza la mortalità della donna in fase acuta e in periodo ospedaliero dopo un infarto è sempre superiore rispetto all'uomo. Ma anche la mortalità dopo 6 mesi da un infarto è superiore nella donna e anche

dopo 6 anni da un intervento per bypass. Le donne inoltre ammalano facilmente le piccole arterie del cuore (il microcircolo) piuttosto che le grandi arterie per cui la diagnostica è più difficile e deve seguire percorsi differenti. La coronarografia può non dimostrare gravi alterazioni delle coronarie epicardiche. Anche la complicità della placca è differente: nell'uomo si rompe, nella donna si erode. Ci sono gravi patologie cardiovascolari tipo la rottura di cuore, la dissezione coronarica, la Sindrome di Tako Tsubo che si trovano solo nelle donne. Ma poco si è fatto in questi anni di grandi ricerche e di grandi scoperte per capire il perché (6)! L'infarto del miocardio è la prima causa di morte delle donne, ma i lavori che hanno focalizzato attenzione sui fattori di rischio per le malattie cardiovascolari non hanno incluso alcuna donna (ad es nel MRFIT sono stati studiati 355.222 uomini).

Lo scompenso cardiaco (che è il primo DRG dei reparti medici) è più frequente nella donna con età superiore ai 65 anni, inoltre più spesso che nell'uomo presenta una disfunzione diastolica, e anche a livello terapeutico risponde in modo diverso ai farmaci inseriti nelle linee guida costruite su casistiche che hanno considerato dallo 0 al 25% di donne (6).

La cardiologia comunque è la specialità più avanzata nella conoscenza delle differenze di genere e il Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere insieme alla Clinica Cardiologica dell'Università di Padova ha organizzato dei Corsi accreditati sulle differenze di genere in Cardiologia.

### ***Oncologia***

In campo oncologico sono state descritte molte differenze di genere e anche in questo campo la presenza delle donne nei trial clinici è bassa e d'altronde già nel 1977 la Food and Drug Administration escluse le donne dalla fase I e II dei trial clinici (1). L'efficacia dei chemioterapici è diversa e la differenza delle caratteristiche cliniche delle neoplasie con la stessa istologia e stadio è talora osservata ma non inserita nell'attenzione clinica quotidiana e nelle linee guida. Gli animali da esperimento in oncologia sono prevalentemente, se non esclusivamente, di sesso maschile.

La mortalità per **cancro del polmone** dagli anni '50 ad oggi è aumentata del 500 per cento nella donna ed è la prima causa di morte per cancro nella donna. Anche se non fumatrice la donna sviluppa 2,5 volte più cancro del polmone dell'uomo, l'adenocarcinoma è il citotipo più frequente, la localizzazione è prevalentemente periferica e la risposta alla chemioterapia è migliore (7). Più grave è il potere carcinogenetico del fumo di sigaretta nella donna. Non si conoscono ancora le ragioni di queste differenze che non sono solo legate a fattori ormonali, ma anche genetici, metabolici, ed è assolutamente prioritaria la ricerca in questo campo. Le scelte degli investimenti nella ricerca hanno un grande valore etico. Il sesso quindi sembra influenzare sia lo sviluppo del cancro del polmone sia l'efficacia del trattamento, specialmente riguardo ai farmaci biologici. Il ruolo degli estrogeni inoltre sembra essere molto negativo poiché alcuni tumori a grandi cellule esprimono recettori per estrogeni.

E' necessario quindi attuare campagne per la prevenzione di tali neoplasie e anche queste devono avere delle attenzioni differenti nei due generi.

Il **cancri del colon** è la seconda causa di morte in ambedue i sessi in Europa e negli USA, ma colpisce la donna con 5 anni di ritardo rispetto all'uomo, e anche la mortalità nella donna è ritardata di 5 anni (8); per questo sarebbe più appropriato estendere lo screening nella donna oltre i 70 anni. Si localizza più frequentemente nel colon ascendente, ha meno sintomi all'inizio poi si manifesta con caratteri di urgenza/emergenza (occlusione intestinale). Differente in questa neoplasia è anche la sensibilità ai differenti chemioterapici (ad esempio alle fluoro pirimidine), gli effetti collaterali, il rischio di ricadute e la prognosi. Quindi, vi è la necessità di rivedere sia i programmi di screening sia di trattamento.

Il **Melanoma** invece è una neoplasia che vede una maggiore sopravvivenza nella donna: meno metastasi viscerali, maggiore sopravvivenza anche dopo la prima ricaduta, fenomeni questi che possono essere relati al sistema immunitario e al ruolo degli estrogeni.

### ***Malattie osteoarticolari***

L'**osteoporosi**, e il conseguente aumento del rischio di frattura, è stata studiata prevalentemente nella donna, soprattutto nella localizzazione vertebrale (1). Tuttavia con ritardo di 10 anni anche l'uomo nella terza età sviluppa osteoporosi e rischio di frattura. La mortalità dopo frattura dell'anca è superiore nell'uomo rispetto alla donna. Eppure la determinazione della BMD (densità minerale ossea) è testata 4 volte di meno nell'uomo.

La maggior parte dei farmaci per l'osteoporosi sono stati studiati solo nella donna! Se tale malattia rimane comunque sottostimata nel genere femminile, la consapevolezza di pazienti e medici riguardo all'osteoporosi maschile è ancor più bassa.

L'**artrosi** è patologia molto diffusa e considerata inesorabile. E' causa di disabilità soprattutto nella terza età. La donna sopra ai 65 anni ha il doppio di artrosi alle mani e all'anca rispetto all'uomo e tre volte più artrosi al ginocchio (6). Gli studi sulle differenze di genere nell'artrosi sono assai pochi, la donna ha un'augmentata velocità di perdita della cartilagine. La donna ha soprattutto tanta disabilità legata all'artrosi. Tale patologia è responsabile insieme alle conseguenze delle malattie cardiovascolari e alle malattie neurologiche (demenza) della scadente qualità di vita con perdita dell'autonomia per grave disabilità dei 5 anni di vantaggio nella spettanza di vita alla nascita rispetto all'uomo.

### ***Demenza***

Le demenze, patologie anch'esse età associate, ritrovano una epidemiologia particolarmente significativa nel genere femminile tant'è che essere donna è considerato un "fattore di rischio" per lo sviluppo di

demenza. Il rischio delle donne di ammalarsi di Alzheimer nel corso della vita è quasi doppio rispetto agli uomini e il carico assistenziale pesa 8 volte su 10 su una donna. E' probabile che le differenze ormonali e genetiche tra i sessi contribuiscano a quest' aumento di rischio piuttosto che l'aumento della sopravvivenza della donna (9).

Se, dunque, le differenze di sesso sono importanti (anche se a tutt'oggi poco o nulla chiarite nelle loro etiopatogenesi) nel determinare la maggiore numerosità di donne affette da demenza, altrettanto importanti (e quasi ignoti) possono essere le differenze di genere rispetto a sintomatologie sia di esordio che di decorso di malattia; differenze nella compromissione di aree cerebrali diverse a parità di tipo di demenza, differenze di tipologie e impatto di malattie associate (co-morbilità) e, più in generale, risposte al trattamento farmacologico.

### **Farmacologia**

Le differenze di genere in farmacologia sono molto importanti ed in parte attribuibili alla diversa biologia tra i due sessi (10). Le variazioni ormonali che si osservano nell'età fertile influenzano la farmacocinetica e la farmacodinamica dei farmaci. Tuttavia vi sono altri fattori che possono condizionare queste differenze come il peso corporeo, la massa grassa e l'acidità gastrica (1). Esistono differenze anche nell'escrezione dei farmaci e nel sistema di metabolizzazione. Tutti questi fattori influenzano l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione dei farmaci. Inoltre, differenze genere-correlate sembrano influenzare anche la farmacogenomica e la farmacogenetica. Nella pratica clinica è facile osservare una maggior incidenza di eventi avversi nelle donne rispetto agli uomini e una diversa efficacia di alcuni farmaci nei due sessi. Mancano a supporto di queste, evidenze derivanti da studi clinici controllati o studi su modelli animali. Infatti, a tutt'oggi la numerosità nelle donne negli studi clinici d'intervento è molto bassa e anche nella sperimentazione preclinica la maggior parte degli studi è stata condotta prevalentemente su animali maschi. Esistono notevoli differenze di genere nella risposta a farmaci come l'aspirina e gli ACE-inibitori farmaci oggetto da moltissimi anni di sperimentazioni cliniche. Nel futuro prossimo acquista grande importanza eseguire studi di genere in farmacologia. Il disegno degli studi clinici e preclinici dovrebbe avere un approccio di genere al fine di giungere a conclusioni corrette per entrambi i sessi. Fondamentale peraltro sarebbe raggiungere il profilo di sicurezza di alcuni farmaci e valutare l'aderenza e la compliance alla terapia nelle donne (11). Siamo sicuri che la consapevolezza del futuro medico su queste problematiche aiuterà lo sviluppo di una farmacologia di genere.

### **A che punto è la Medicina di Genere in Italia**

La Medicina di Genere in Italia comincia a diffondersi quale urgente necessità di una medicina personalizzata: le importanti differenze di genere influenzano e influenzeranno sempre di più il lavoro quotidiano del medico e di conseguenza l'organizzazione sociosanitaria.

In questi ultimi 5 anni la diffusione della necessità di una Medicina di genere e la comprensione della sua dimensione è incredibilmente aumentata. Il Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere, l'Istituto Superiore di Sanità, la Fondazione Giovanni Lorenzini (Milano-Houston), il Gruppo Italiano Salute e Genere hanno messo in atto iniziative e ricerche scientifiche che hanno sensibilizzato molte Società Scientifiche, molte realtà politiche regionali. Il Parlamento Italiano il 27 Marzo 2012 ha approvato all'unanimità una mozione sulla Medicina di Genere (12). Vi sono ad oggi due proposte di legge sulla Medicina di genere che speriamo possano trovare presto posto nei lavori parlamentari. In ambedue queste proposte che ricalcano molto la mozione del 2012 vi è la promozione dell'inserimento della Medicina di Genere nei programmi dei Corsi di Laurea in Medicina e Chirurgia e della Scuole di Specializzazione.

Intanto molte Regioni hanno inserito nel proprio PSSR la Medicina di genere, in particolare Veneto, Emilia Romagna, Piemonte, Toscana, Marche, Puglia.

A Padova l'Università degli studi ha fondato la prima Cattedra in Italia di Medicina di Genere. E' un buon inizio, anche se la medicina di genere non è una specialità a se stante, ma deve diventare pervasiva in ogni campo della medicina: dalle materie precliniche a tutte le specialità.

Le iniziative in Italia cominciano, dunque ad essere molteplici. E' assolutamente necessario che siano coordinate e che si formi una rete a supporto di questo campo della medicina rimasto così arretrato allo scopo di non disperdere energie, creare delle alleanze scientifiche, arrivare ai finanziamenti europei, trasferire i risultati in azioni, attuare una formazione continua dei medici, e fare pressione politica a tutti i livelli.

D'altronde non possiamo non rispondere alle grandi riviste scientifiche internazionali, quali Nature e Science, che da alcuni anni stimolano il mondo medico a mettere urgentemente il genere "in agenda" (13, 14, 15).

## **Bibliografia**

- 1 -Baggio G, Corsini A, Floreani A, Giannini S. Gender Medicine: a task for the third millennium. Clin Chem Lab Med 2013;51:713-27
- 2 Jagger C, Gillies C, Moscone F, Cambois E, Van Oyen H, Nusselder W, Robine JM; EHLEIS team. Inequalities in healthy life years in the 25 countries of the European Union in 2005: a cross-national meta-regression analysis Lancet. 2008 Dec 20;372(9656):2124-31.
- 3 - Healy B. The Yentl Syndrome. N Engl J Med 1991; 325:274-6
- 4 - Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. Diabetes Care 2000; 23:962-8

- 5 - Bassuk SS, Manson J. Gender-specific aspect of selected coronary heart disease risk factors: a summary of the epidemiologic evidence. In: Legato M, editor. Principles of gender-specific medicine. Amsterdam, Boston: Elsevier Academic Press, 2010:162 – 70.
- 6 - Corti M-C, Guralnik JM, Sartori L, Baggio G, Manzato E, Pezzotti P, Barbato GM, Zambon S, Ferrucci L, Minervini S, Musacchio E, Crepaldi G. The effect of cardiovascular and osteoarticular diseases on disability in older Italian men and women: rationale, design, and sample characteristics of the Progetto Veneto Anziani (Pro.V.A.) study . J Am Geriatr Soc 2002, 50:1535-40.
- 7 - Kiyohara C, Ohno Y. Sex difference in lung cancer susceptibility: a review. Gend Med 2010;7:381 – 401
- 8 - Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Haug U. Gender differences in colorectal cancer: implications for age at initiation of screening. Int J Cancer 2007;96:828 – 31.
- 9 - Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, Dalmonte E, Bianchin M, Mariani E. Incidence and etiology of dementia in a large elderly Italian population. Neurology 2005; 64(9):1525-30
- 10 Franconi F, Campesi I. Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women. British J of Pharm 2014; 171:580-94.
- 11 Redberg RF. Don ' t assume women are the same as men: include them in the trial. Arch Intern Med 2012;172:921.
- 12 Mozione su Medicina di Genere del Parlamento.  
<http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato5816406.pdf>
- 13 Putting Gender on the agenda. Nature 2010; 7299:665
- 14 Schiebinger L. Scientific research must take gender into account. Nature 2014;507:9.
- 15 Clayton J. Needed: more Females in Animal and Cell Studies. Science 2014; 679.