**AGGIORNAMENTO OBBLIGATORIO DEI MEDICI DI ASSISTENZA PRIMARIA**

**ANNO 2013**

# LA MEDICINA DI GENERE

Tutor: Dott. Luciano Giacci

Docenti:

Dott.ssa Anna Rita Frullini

Dott.ssa Sabina Gallina

Dott.ssa Gelsomina Malatesta

Dott.ssa Tiziana Spadaccini

## OBIETTIVI GENERALI DEL CORSO

- Diffondere conoscenze intorno alla medicina di genere e portare tutto il contributo delle conoscenze scientifiche nelle decisioni di organizzazioni, operatori sanitari e pazienti.
- *Percepire la medicina di genere come obiettivo strategico per la sanità pubblica* individuando indicatori di qualità sesso-stratificati per cure migliori a uomini e donne.
- Capire come quanto studiato su di un sesso sia trasferibile a beneficio dell'altro sesso.
- Diffondere studi clinici con dati disaggregati per genere e per fasce di età,
- Fare salute partendo dal genere con programmi di prevenzione e terapeutici a linee guida genere-mirate.
- Inserire il tema medicina di genere nel Piano Socio Sanitario Regionale prevedendo un'attività formativa professionale permanente

## OBIETTIVI SPECIFICI

Lavorare nella pratica medica avendo compreso che

- L'essere uomo o donna, condiziona sia l'insorgenza e il decorso delle malattie, che l'aspetto diagnostico, il trattamento, la cura e la riabilitazione
- Gli uomini e le donne, pur essendo soggetti alle medesime patologie presentano sintomi, progressione di malattie e risposta ai trattamenti molto diverse tra loro.
- La 'medicina di genere' non è la 'medicina delle donne' e che il genere non può essere separato dall'età. Se in passato si pensava che fossero le sole patologie dell'apparato riproduttivo/ginecologico a mettere a rischio la salute della donna oggi abbiamo sufficienti evidenze che dimostrano come le differenze uomo/donna vadano oltre le differenze ormonali, e sappiamo che le variazioni ormonali presenti nella donna ci debbano far parlare di "tante donne".
- Il paradigma della medicina "testato sull'uomo, valido per tutta la popolazione", con farmaci studiati per un uomo dal peso di settanta chilogrammi sembra tramontato. Il corpo maschile metabolizza i farmaci in modo diverso da quello femminile e si suppone

che in alcuni casi il farmaco abbia addirittura un meccanismo d'azione diverso nei due sessi.

- Particolare attenzione agli eventi avversi da farmaci che sono nelle donne quasi il doppio rispetto ai maschi, particolarmente nelle politerapie degli anziani.

## PRESENTAZIONE

- L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha preso atto delle differenze di genere nel 1998 e già dal 2002 ha chiesto che l'integrazione delle considerazioni di genere nelle politiche sanitarie diventi pratica standard in tutti i suoi programmi.
- Genere come "differenze sociali tra donne e uomini, apprese e modificabili nel corso del tempo, con caratteristiche diverse entro e tra le culture".
- Medicina di genere come strumento di appropriatezza clinica, principio di equità delle cure per i bisogni di salute della donna e dell'uomo.
- Medicina di genere come una nuova dimensione della medicina che studia l'influenza del sesso e del genere sulla fisiologia, la fisiopatologia e la patologia umana.
- Medicina di genere come approccio interdisciplinare tra le diverse aree mediche.

## Premessa

Prima di definire la Medicina di Genere, dobbiamo anzitutto differenziare bene due concetti:

SESSO è ciò che è dato dalle caratteristiche biologiche (genetiche, anatomiche, endocrine)

GENERE è un riferimento sociale, di comportamenti, di attività, di attributi che una società considera specifici per gli uomini e per le donne.

Essere biologicamente maschi o femmine non significa essere automaticamente considerati uomini o donne. Bisogna quindi distinguere il *sesso*, categoria legata alla biologia, dal *genere*, categoria simbolica, prodotto di una costruzione culturale, che porta con sé delle implicazioni sociali.

> "Ogni società umana è composta da maschi e da femmine, riconoscibili non solo dalle caratteristiche anatomiche, ma anche da una serie di elementi culturali (abbigliamento, comportamento, ruolo sociale, status) che traducono il sesso, dato naturale, in genere. Infatti gli individui nascono sì sessuati, ma non dotati di genere. Questo si costruisce sulla base di tipologie condivise e accettate."

Per dirla in modo riassuntivo e forse un po' banale: ***maschi e femmine si nasce, uomini e donne si diventa.***

L'influenza del genere si manifesta anche sulla salute: la salute è un fenomeno prodotto, costruito, interpretato e vissuto socialmente dove il genere gioca un ruolo fondamentale.

## Definizione

Dalle tre premesse, che possiamo così riassumere:

1. La Medicina di Genere non è la medicina che studia le malattie che colpiscono prevalentemente le donne rispetto agli uomini;
2. Con il concetto di genere ci si riferisce ad una complessa interazione ed integrazione fra sesso (inteso come differenza biologica e funzionale dell'organismo) ed il comportamento psicologico e culturale dell'individuo che deriva dalla sua formazione etnica, educativa, sociale e religiosa;
3. La salute umana è strettamente correlata a queste due fondamentali costituenti del genere

possiamo definire la Medicina di Genere come

**La scienza che studia l'influenza del sesso (accezione biologica) e del genere (accezione sociale) sulla fisiologia, fisiopatologia e clinica di tutte le malattie per giungere a decisioni terapeutiche basate sull'evidenza sia nell'uomo che nella donna.**

La medicina di Genere è quindi una scienza multidisciplinare che vuole dedicarsi alla ricerca per:

- Descrivere le differenze anatomo-fisiologiche a livello di tutti gli organi e sistemi nell'uomo e nella donna
- Identificare le differenze nella fisiopatologia delle malattie
- Descrivere le manifestazioni cliniche eventualmente differenti nei due sessi
- Valutare l'efficacia degli interventi diagnostici e terapeutici e delle azioni di prevenzione
- Sviluppare protocolli di ricerca che trasferiscano i risultati degli studi genere-specifici nella pratica clinica

## Perché è necessaria la Medicina di Genere?

- Le donne sono da sempre paradossalmente sottostimate negli studi epidemiologici, nelle sperimentazioni farmacologiche, negli studi clinici, negli esami di laboratorio e della diagnostica per immagini
- Di conseguenza le cure mediche rivolte alle donne sono compromesse da un vizio di fondo: i metodi utilizzati nelle sperimentazioni farmacologiche e cliniche e le

successive analisi dei dati risentono di una prospettiva maschile che sottovaluta le variabili di genere

- L'Organizzazione Mondiale della Sanità prevede che entro il 2030 il numero delle donne over 50 nel mondo raggiungerà le rispettabile cifre di 1 miliardo e 200 milioni circa. In Italia, su una popolazione di 60 milioni di persone, circa 31 milioni sono donne e, di queste, circa 12 milioni hanno più di 50 anni di età
- Le donne si ammalano di più (ISTAT, 2008)
- L'8,3% delle donne italiane denuncia un cattivo stato di salute contro il 5,3% degli uomini. Il 6% delle donne soffre di disabilità (vista, udito, movimento) contro il 3% degli uomini
- Le malattie per le quali le donne presentano una maggiore prevalenza rispetto agli uomini sono: alcune malattie cardiache (+5%), allergie (+8%), diabete (+9%), ipertensione arteriosa (+30%), calcolosi (+31%), artrosi e artrite (+48%), cataratta (+80%), Malattia di Alzheimer (+100%), cefalea ed emicrania (+123%), depressione ed ansietà (+138%), malattie della tiroide (+500%), osteoporosi (+736%)
- Le donne consumano più farmaci degli uomini e sono anche più soggette degli uomini a reazioni avverse.

## Differenze e disuguaglianze di genere

Differenti ruoli e comportamenti tra donne e uomini, in ogni cultura, danno origine a differenze di genere, e questo è ovvio e normale.

Il problema è che a volte norme e valori specifici del genere possono dar luogo a disuguaglianze di genere. Ad esempio in alcune regioni del mondo le donne non hanno la possibilità di accedere alle cure; a volte il "machismo" del maschio lo porta ad usare meno prudenza alla guida dell'automobile e quindi a causare un maggior numero di incidenti stradali (le vittime della strada sono in maggioranza uomini); in alcune culture è permesso al maschio di avere rapporti con più donne e di non usare il condom, per cui egli diventa il diffusore di malattie sessualmente trasmesse; in alcune culture il fumo è disapprovato per le donne e quasi solo gli uomini muoiono per cancro del polmone.

Per fortuna, questi valori di genere non sono immutabili, ma possono evolvere e sono soggetti a cambiamenti.

## Gender mainstreaming

È ciò che vorremmo realmente realizzare con questo corso: *"Il processo che crea la conoscenza e la consapevolezza in tutti i professionisti della salute che ci sono le differenze di genere".*

Infatti, le disuguaglianze di genere possono peggiorare la salute: alcune malattie sono determinate prevalentemente da differenze biologiche legate al sesso; altre sono il risultato di come le culture sacralizzano i ruoli di genere di uomini e donne con relazioni di potere che accordano privilegi agli uomini, ma che hanno effetti sfavorevoli sulla salute degli uomini e delle donne.

Possiamo sicuramente affermare che sono dovuti a differenze di tipo biologico:

- Donne a maggior rischio di malattie autoimmuni
- Donne a maggior incidenza di fratture di femore
- Donne a maggio rischio di depressione
- Uomini a maggior rischio di mortalità per cancro
- Uomini a maggior rischio di malattie cardiovascolari in età più giovane.

Al contrario, a volte si creano diversità di tipo sociale, come

L'accesso alle cure:

- Donne nel Sud-Est asiatico non riconoscono i sintomi di malattia e non li trattano[5]
- Donne in altri setting dimostrano sintomi largamente più evidenti degli uomini a parità di stato di malattia[6]
- Gli uomini hanno scarsa attitudine alla prevenzione
- Gli uomini ricercano le cure in stadi più avanzati di malattia

L'utilizzo dei servizi sanitari:

- In molte popolazioni le donne devono chiedere al marito il permesso di curarsi perché questo richiede un uso di risorse
- La mancanza di personale femminile è un'altra importante barriera all'utilizzazione dei servizi
- Invece in altre popolazioni le donne sono le maggiori utilizzatrici dei servizi sanitari perché hanno uno stato di salute peggiore, un maggior numero di malattie croniche, una qualità di vita peggiore.

Mi piace a questo punto riportare ciò che Marek Glezerman disse nel 2011 all'indomani della sua nomina a Presidente della Società Internazionale di Medicina di Genere:

A parere di Glezerman la medicina di oggi si trova ad un punto di svolta, simile a quello che visse 150 anni fa quando, avendo capito che un bambino non è un adulto in miniatura e che il sistema/corpo del bambino è completamente differente da quello di un adulto, la medicina ha organizzato la branca della pediatria. Da qualche anno in ottica di genere tutto della medicina viene visto in modo nuovo – egli afferma – e prevede che nel futuro ci saranno due strade diverse, una per la cura dell'uomo, una per la cura della donna con l'attenzione a trovarne differenze e somiglianze in un processo *parallelo.*

## Dalla medicina delle donne alla medicina di genere (da Fulvia Signani – LA SALUTE SU MISURA – La medicina di genere non è la medicina delle donne – Este Edition 2013)

Individuare un modello esplicativo che possa schematizzare ciò che è avvenuto nella medicina degli ultimi cento anni, in termini di attenzione alle differenze uomo-donna, può accrescere consapevolezza, sia in chi si occupa di medicina, sia in chi ne usufruisce, sia in chi lavora con colleghi e colleghe del mondo della medicina, in modo interdisciplinare.

La Tabella 1 delinea dei stadi: la medicina uomo-centrata, con la donna considerata un 'piccolo uomo'; la medicina delle donne, che possiamo idealmente suddividere nelle due specificità, quella ginecologico-riproduttiva (continuazione della tradizionale cura ginecologica, che ha acquisito una connotazione istituzionale con la nascita dei consultori) e quella bikini view, che ha trovato la sua espressione più concreta una quindicina di anni fa in Italia, con l'arrivo degli screening oncologici con Pap-test e mammografia.

Troviamo quindi la medicina delle differenze biologico-sessuali, che testimonia la fase che risponde alla domanda in che cosa sono diversi maschio e femmina. Abbiamo poi la medicina di genere o *genere-specifica* che non può avere una sua evoluzione senza agire di concerto con la farmacologia di genere ed infine, quella che possiamo definire la medicina su misura (personalizzata o individuata) che rappresenta il traguardo e cui ambiamo.

A chi intenda orientarsi in ottica di genere può essere utile leggere la schematizzazione in un senso di gradualità progressiva e, per esempio, identificare lo stadio in cui sta operando e quello a cui tenderebbe.

La medicina di genere, con tutte le difficoltà del caso, la mancanza di studi appropriati in primis, rappresenta uno stadio precedente quella che abbiamo chiamato, ispirandoci a Glezerman, la medicina su misura, personalizzata ed individualizzata, che in molti intendono come lo stadio più avanzato della medicina.

**Tab. 1 – STADI DELLA MEDICINA: DALLE DONNE AL GENERE (Signani 2012)**

| | | |
|---|---|---|
| **Medicina uomo-centrata**<br>**Donna 'piccolo uomo** | Poche possibilità di messa in discussione | Tutti i contesti di cura |
| **Medicina delle donne**<br>**Ginecologico-riproduttiva** | Rivendicazioni per il diritto alla salute delle donne. Progresso della ricerca farmacologica sugli anticoncezionali | Consultori |
| **Medicina delle donne**<br>**Bikini view** | Progresso diagnostica di laboratorio | Screening pap-test e mammografico |
| **Medicina delle differenze biologico-sessuali** | Progresso nella diagnosi differenziale | Contenuti clinici specificamente dedicati all'uno o all'altro sesso |
| **Medicina di genere**<br>🡻 🡹<br>**Farmacologia di genere** | Studio e applicazione della diagnosi differenziale biologico-sessuale abbinata alla valutazione del peso di genere<br><br>Messa in discussione della metodologia di sperimentazione e composizione dei trials clinici | Tutti i contesti clinici. Applicazione concezione socio-biologica di malattia e salute. Concezioni uomo-donna; generi; human continuum.<br><br>Studi sperimentali gender oriented |
| **Medicina 'su misura'**<br>(personalizzata o individualizzata) | Disponibilità di dati di ricerca e metodiche che consentono la 'personalizzazione' | Tutti i contesti clinici che si avvalgono di una valutazione di tipo multifattoriale (generi, life-course, cronobiologia ect.) |

MEDICINA UOMO-CENTRATA, DONNA 'PICCOLO UOMO'

Le due anime della medicina, arte e scienza, hanno trovato per lungo tempo un importante punto di convergenza nell'occuparsi dell'*uomo* nel senso stretto del termine: quindi un ideal-tipo di maschio per di più giovane, bianco, sui 70 kg di peso. Una tensione alla conoscenza del funzionamento del corpo, alla manifestazione delle malattie e delle terapie possibili, solo *androcentrica*. Dopo il Medioevo e per circa un millennio, a parte l'accezione della sfera riproduttiva, maschio e femmina venivano considerati equivalenti dal punto di vista bio-fisiologico, con la donna intesa 'piccolo uomo'. Si pensi come fino al 1668 non esistesse un termine per indicare la vagina poiché questa parte del corpo femminile era ancora intesa come 'pene introflesso' attenendosi a come la descriveva in modo molto incisivo Erofilo nel III secolo a.C.

Nell'Ottocento, troviamo la scienza medica ancora ferma a proporre un'unica lettura delle differenze fisiologiche di genere in termini di *naturale inferiorità* della donna. Ciò mentre nella

società si affacciavano istanze di riscatto delle donne 'senza diritti', si pensi al movimento delle Suffragette che si battevano per il riconoscimento del diritto al voto al pari degli uomini, i quali lo esercitavano già da tempo.

Occorre arrivare agli anni Ottanta del secolo scorso per riscontrare segni di consapevolezza che a causa di queste erronee convinzioni mediche di cui parlavamo poc'anzi, le donne non ricevevano cure adeguate alle proprie caratteristiche fisico-biologiche, con gravi diseguaglianze di trattamento.

MEDICINA DELLE DONNE

L'attenzione alle differenze, la constatazione delle disuguaglianze sociali a favore delle donne e le rivendicazioni femministe, hanno avuto, infatti, il fondamentale pregio di porre l'attenzione internazionale sulla salute della donna. In particolare le manifestazioni di volontà delle donne di essere liberate da un destino legato esclusivamente ad una funzione riproduttiva e la grande questione politica e sociale dell'aborto hanno favorito il sorgere di politiche sanitarie attente alla pianificazione famigliare e hanno aiutato la medicina a focalizzare l'attenzione sulla salute della donna, almeno quella riproduttiva.

La Legge n. 405 del 1075 decretava la nascita dei Consultori, definiti come un servizio pubblico per la tutela della procreazione desiderata, per la contraccezione e per la salute sessuale sotto il profilo sanitario, assistenziale, formativo, informativo.

Una ulteriore pietra miliare della medicina delle donne fu la Conferenza di Vienna del 1994, dal titolo "La salute delle donne conta". La Conferenza produce la famosa *DICHIARAZIONE DI VIENNA* che decreta l'iniziativa "Investire sulla Salute delle Donne".

Punti fondamentali del programma sono:

- l'uguale riconoscimento dei diritti umani a uomini e donne;
- la *"prospettiva life course"* la salute per tutta la durata della vita
- l'empowerment delle donne;
- la promozione di servizi adatti alle donne;
- l'attenzione alle relazioni fra uomini e donne.[1]

[1] *Secondo la "prospettiva life course" una buona parte delle patologie dell'età adulta ha origine nell'infanzia ed adolescenza, nel senso che esistono periodi critici di maggiore vulnerabilità nei quali essere esposti a rischi è determinante per la salute. Si pensi all'obesità nei bambini o al picco di massa ossea nelle adolescenti. Queste considerazioni sono oggi acquisite, ma si pensi che ci troviamo nel 1994: oltre un secolo fa, secondo le prospettive della Scienza moderna!*

Il diritto alla salute, si legge nella Dichiarazione di Vienna, non è stato sufficientemente rispettato: le donne devono avere il diritto alla scelta sessuale e riproduttiva, il diritto a gestire le propria sessualità e fertilità e ciò deve essere considerato un *diritto umano fondamentale*. In particolare, la promozione della salute sessuale e riproduttiva richiede: educazione sessuale per le ragazze ed i ragazzi; possibilità di scelta di metodi anticoncezionali; disponibilità di anticoncezionali; servizi integrati di pianificazione famigliare all'interno delle comunità; consulenza riservata e cura delle malattie a trasmissione sessuale e HIV/AIDS; consulenza per chi si prostituisce. Viene inoltre auspicata la realizzazione di attività di *screening* dei tumori della mammella e del collo dell'utero.

MEDICINA BIKINI VIEW

Fu appunto in seguito alla Dichiarazione di Vienna che nacquero gli importanti screening di popolazione per i tumori della mammella e del collo dell'utero. Se questo è stato un momento positivo, non si può nascondere che la nascita di tanti Centro per le Donne o *Centri bikini view*, ancora oggi molto diffusi) rappresenta uno degli strumenti di marketing a cavallo del XXI secolo, che ha portato, per certi versi ai fenomeni dell'ipermedicalizzazione e della mercificazione della malattia (*disease mongering*).

MEDICINA DELLE DIFFERENZE BIOLOGICO-SESSUALI

Nel Report del 2001 l'Istituto Medico Americano (IOM) sostiene che essere donna o uomo ha un'influenza significativa sul decorso della malattia e che questa considerazione deve essere tenuta in conto nella diagnosi e nella terapia. Si dichiara che non ci sono dubbi che le manifestazioni cliniche delle malattie siano diverse in maschi e in femmine e che questo dipende dalla fisiopatologia diversa nei due sessi.

Questa affermazione dà origine alla medicina delle differenza biologico-sessuali, che possiamo riassumere nelle due tabelle successive.

**Tab. 2 - DIFFERENZE BIOLOGICHE/SESSO (Signani 2012)**

| | |
|---|---|
| **Genetiche** | Nella trascrizione; nell'espressione, frequenza di mutazione e trasmissione dei geni |
| **Epigenetiche** | Metilazione, acetilazione, ecc |
| **Nei recettori, enzimi e nelle proteine** | Di livello tra uomo e donna, inter e intra-individuali; nei segnali di trascrizione; nella regolazione die recettori |
| **Del livello di ormoni sessuali e loro effetti** | Nell'espressione dei recettori, enzimi e nei legami di proteine; nella induzione degli enzimi |
| **Nell'anatomia** | Efficienza, funzione interna e di sistema e misura degli organi; suscettibilità al danno, all'invecchiamento, alla rigenerazione di ogni singolo organo |
| **Nel metabolismo** | Nella funzione e induzione metabolica; nell'espressione dei cofattori metabolici; nel metabolismo ai diversi stadi di età |

**Tab. 3 - DIFFERENZE PSICOLOGICHE E CULTURALI/GENERE (Signani 2012)**

| | |
|---|---|
| **Nella percezione personale e sociale di ruolo** | Nella società, nel lavoro, nella famiglia e tra le mura domestiche; nello stress legato ai vari ruoli; come *caretaker* (custode della salute), *caregiver* (colui/lei che dà assistenza, *shock absorber* (colei/lui che si fa carico di ogni problema e preoccupazione, all'interno della famiglia) |
| **Nella percezione personale e sociale e nelle strategie di adattamento alla salute/malattia** | Comportamenti rischiosi e fattori di rischio; percezione e identificazione dei sintomi di malattia, capacità di descrivere i sintomi, le caratteristiche e la storia della malattia; tenersi in buona salute; nella disponibilità/possibilità ad accedere ai servizi sanitari; accettazione/rifiuto delle indicazioni mediche e farmacologiche; nell'accettare la malattia |
| **Negli stereotipi personali e sociali e nella attribuzione prevalente** | Attribuzione prevalente = attribuire certe patologia solo all'uno o all'altro sesso; attribuzione stereotipata di malattia, sia da parte dei pazienti, che da parte dei medici, differenze nella diagnosi e nella terapia, nella consapevolezza di malattia a causa di stereotipi di genere; nelle elaborazioni di rapporti di ricerca da parte delle agenzie di salute pubblica |
| **Di fattori non medici che influenzano l'accesso alle cure** | Nella Health Literacy (capacità di sapere la salute, di sapersi muovere nei servizi, capire l'opportunità e posologia delle medicine, etc); nella consapevolezza dei propri diritti; nel comportamento di contrattazione o meno con i medici (es. cercare più pareri diagnostici, da medici diversi, pretendere spiegazioni esaustive, etc.); tempo dedicato; possibilità economiche; sostegno famigliare e della società |

MEDICINA DI GENERE

Abbiamo già definito la Medicina di genere come "La scienza che studia l'influenza del sesso (accezione biologica) e del genere (accezione sociale) sulla fisiologia, fisiopatologia e clinica di tutte le malattie per giungere a decisioni terapeutiche basate sull'evidenza sia nell'uomo che nella donna".

Potrebbe sembrare, a questo punto, che abbiamo voluto soltanto sottolineare le differenze di genere per promuovere una Medicina più attenta alle donne.

E forse in parte è così, perché così è andata la storia che stiamo raccontando.

In realtà, però, dobbiamo fare un passo avanti: *gender* significa *genere*, maschio ***e*** femmina e quindi dobbiamo superare la contaminazione della medicina delle donne per configurare una medicina equamente attenta sia all'uomo che alla donna. Perché il genere ha un impatto anche sull'uomo!

Glezerman, nell'intervista che citavo prima, ci suggerisce di rivedere i luoghi comuni che considerano alcune patologie solo femminili o solo maschili. Prendiamo ad esempio la depressione che viene identificata normalmente come patologia femminile (la prevalenza fra uomini e donne sarebbe di 2:1). Oggi ci si sta convincendo che anche gli uomini soffrono di depressione, che manifestano in modo diverso rispetto alle donne. Mentre queste ultime, infatti, vivono una riduzione di attività, una perdita di interesse, un umore alterato e pensieri di morte, gli uomini iniziano ad assumere farmaci o altre sostanze, diventano spesso aggressivi, dipendenti dal lavoro, cui dedicano interesse assoluto e tempo esagerato, o altre percezioni e manifestazioni, tutte da studiare.

MEDICINA 'SU MISURA'

È detta anche personalizzata o individualizzata e tende a considerare tutti i fattori di rischio dell'essere umano, quindi l'etnia, lo stile di vita, la storia personale, i profili di rischio, senza dimenticare le predisposizioni genetiche che hanno peso diverso fra individuo e individuo.

Ma neanche la medicina su misura, ideale sotto tutti gli aspetti, potrà fare al meno dal considerare le differenze di genere, visto che possiamo considerare appunto il genere come un fattore di rischio indipendente.

## LE TERAPIE DI GENERE

Negli anni '80 uno studio dell'N.I.H, "Neglect Women Study", metteva in evidenza come la grande maggioranza delle ricerche destinate a comprendere la patogenesi e lo sviluppo delle malattie, la sicurezza e l'efficacia delle terapie, erano condotte prevalentemente sull'uomo. E concludeva così: "… abbiamo accumulato un tremendo ritardo, soltanto ora stiamo cominciando a comprendere le differenze fra donne e uomini".

Per esempio, gli studi di intervento e i grandi trials con farmaci per il sistema cardiovascolare e lo scompenso cardiaco hanno arruolato un bassissimo numero di donne.

Anche per quanto riguarda la sperimentazione preclinica, gli studi sono stati condotti prevalentemente su animali maschi, perché questo richiede meno fatica, non si devono considerare le variazioni ormonali, e quindi il ricercatore pubblica più rapidamente il suo lavoro.

Negli ultimi anni la situazione è un po' migliorata, ma comunque negli studi di fase clinica che determinano la dose, la sicurezza e la farmacocinetica nel genere umano, le donne sono ancora poco rappresentate.

Bisogna assolutamente porre rimedio a questo fatto perché perdiamo molte informazioni e non avremo un dosaggio adatto alla donna nella quale ancora oggi utilizziamo lo stesso dell'uomo.[2]

D'altra parte, le donne sono le più grandi consumatrici di farmaci, di rimedi botanici e supplementi alimentari in tutte le fasce di età e questo porta la donna ad essere particolarmente a rischio per tutta una serie di interazioni farmacologiche.

Inoltre gli effetti collaterali sono più frequenti nelle donne, a sono anche più gravi. Per fare un esempio, indipendentemente dal dosaggio del farmaco, essere donna è fattore di rischio per la Sindrome del QT lungo che può essere provocata da circa 80 farmaci, fra cui molti antibiotici.

Nei due sessi ci sono differenze farmacocinetiche e differenze farmacodinamiche.

Quelle farmacocinetiche sono più note: sono legate alla dimensione corporea, ma anche alla composizione corporea: le donne hanno una maggior massa grassa rispetto all'uomo e questo porta ad una diversa distribuzione del farmaco.

---

[2] *I farmaci in commercio sono tutti testati su un soggetto maschio di 70 Kg di peso. Se volessimo pensare solo a questo parametro, potremmo facilmente capire come un farmaco potrebbe essere sovra o sottodosato in un soggetto di peso inferiore o superiore. Un vecchio adagio dice che solo i Pediatri e i …Veterinari dosano i farmaci secondo il peso del paziente!*

Queste differenze possono essere corrette attraverso l'aggiustamento del dosaggio basato sul peso e sulla superficie corporea, come si fa già per alcuni farmaci (per es. gli antitumorali).

Ma ci sono differenze anche nell'escrezione dei farmaci: le donne producono meno creatinina, hanno un volume del filtrato glomerulare inferiore rispetto agli uomini e vi è una tendenza delle donne ad accumulare i farmaci.

Vi sono anche differenze nel sistema di metabolizzazione: per es. il citocromo P4503A4, che metabolizza il 70% dei farmaci usati in terapia, ha una attività maggiore nelle donne rispetto agli uomini e quindi è probabile che ci siano delle differenze metaboliche; quali siano le conseguenze non è completamente noto, perché ci sono vie metaboliche accessorie che potrebbero ridurle. Inoltre la P-glicoprotein, che è indispensabile per il trasporto dei farmaci, può essere differentemente rappresentata nell'uomo e nella donna.

Questo può portare, per es., al fatto che gli uomini hanno una clearance del propranololo più alta delle donne e nelle donne vi vede un effetto bradicardizzante maggiore rispetto agli

uomini.; nelle donne anziane la clearance del verapamile è diversa rispetto agli uomini anziani.[3]

A complicare le cose, pensiamo a quanto sono diverse le donne nelle varie fasi della loro vita, specie di quella riproduttiva. La gravidanza e l'allattamento modificano tutti i parametri farmacocinetici sia perché il volume di distribuzione cambia, sia perché la placenta è un organo metabolizzante farmaci e gli enzimi della placenta sono diversi da quelli del fegato. Poi dobbiamo considerare le donne che prendono la pillola contraccettiva e questo non è da sottovalutare perché gli estrogeni possono modificare il metabolismo in maniera sorprendente (per es. modificare la sensazione di dolore).

Facciamo infine due esempi di farmaci il cui uso è diffusissimo.

**Aspirina**

È un farmaco di oltre 120 anni e quindi avremmo dovuto saperne tutto o quasi.

I grandi trials clinici fino al 2005 avevano dimostrato che l'aspirina è molto importante nella prevenzione cardiovascolare e quindi era stata utilizzata in modo massivo. Nel 2005 è apparso il primo studio condotto dalla Harvard Medical Scool of Medicine che considerava 39.876 pazienti che avevano preso 100 mg di aspirina o placebo e le monitorizzava per 10 anni. Questo studio dimostrava che l'aspirina funzionava benissimo nell'uomo nella prevenzione primaria dell'infarto miocardico e dello stroke ischemico, ma nelle donne si mostrava efficace solo nella prevenzione dello stroke ischemico nella fascia di età oltre 65 anni.

Nella metanalisi di Yerman del 2007, che ha messo insieme 23 studi con una popolazione di 113.494 pazienti, si giunge alla conclusione che nella popolazione generale l'aspirina riduce il rischio di infarto del miocardio non fatale, ma non di quello fatale. I trials che hanno arruolato prevalentemente uomini indicano una maggiore efficacia, mentre quelli che arruolano prevalentemente donne non mostrano nessuna efficacia, e l'aspirina ha più controindicazioni nelle donne (20%) che negli uomini (12,5%).

[3] *D'altra parte il metabolismo dei farmaci non è stato studiato affatto nell'anziano, sia maschio che femmina.*

**ACE-inibitori**

L'ACE2, che è quello che produce sostanze vasodilatanti, si trova sul cromosoma X. Le donne in premenopausa hanno una più bassa attività di ACE (l'enzima che forma l'angiotensina-2) di quelle in post-menopausa, differenza che viene eliminata dalla terapia ormonale sostitutiva.

Nelle donne, gli ACE-i aumentano il relais dell'attivatore basale del plasminogeno, indipendentemente dallo stato menopausale, ma non nell'uomo.

Infine, le donne hanno una maggiore frequenza di tosse che porta alla sospensione della terapia.

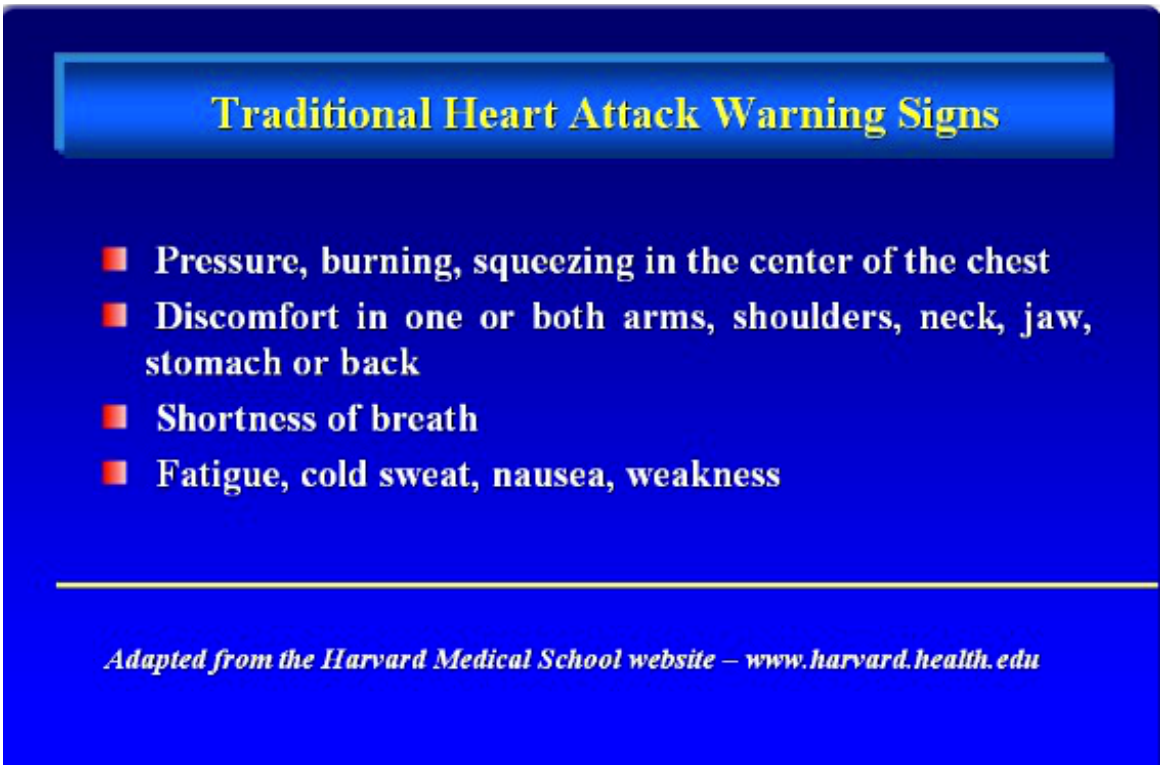
Uno studio effettuato sullo scompenso cardiaco (Hedson et al. Eu. Heart J. 2007) che confronta ACE-inibitori e Sartani dimostra che i Sartani portano ad una maggiore sopravvivenza rispetto agli ACE-inibitori sia che le donne siano ipertese che non. Le donne che assumono Sartani sono più aderenti alla cura. Si conclude quindi che i Sartani dovrebbero essere utilizzati prevalentemente nelle donne rispetto agli uomini.

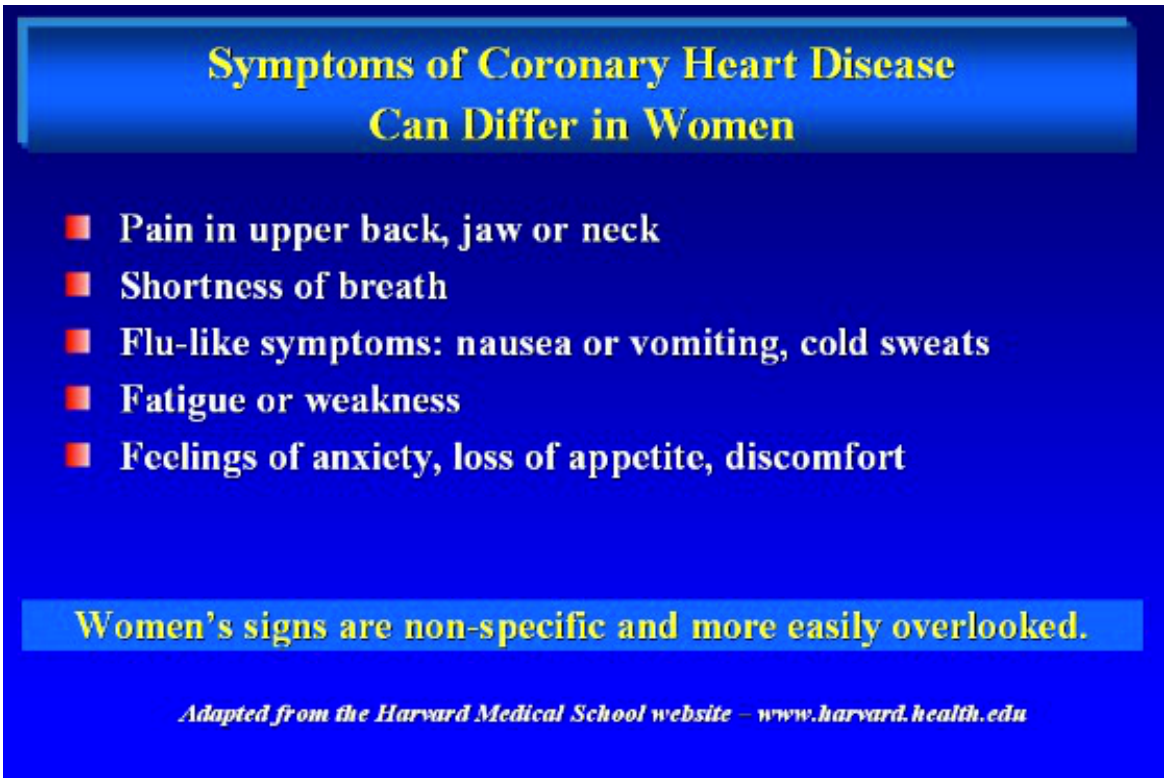
Viceversa, nell'uomo i Sartani e gli ACE-inibitori hanno una uguale attività, mentre gli ACE-inibitori appaiono associati a maggiore sopravvivenza nei pazienti non ipertesi.

Potremmo concludere che negli uomini è meglio utilizzare gli ACE-inibitori e nelle donne è meglio utilizzare i Sartani.

## DIAGNOSI DI GENERE NELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA

Il problema diagnostico principale nella donna è il **dolore**, specie la sua modalità di presentazione. Infatti la donna non ha il tipico dolore precordiale che viene descritto nei libri



e che abbiamo imparato molto bene a riconoscere.; non ha il dolore oppressivo, angosciante al centro dello sterno, che dura più di 10-20 minuti, irradiato al braccio sinistro, ma più spesso è dorsale, irradiato alla mascella o alla mandibola; spesso ha dispnea, nausea, astenia, sintomi di influenza che traggono in inganno. E spesso ha sintomi da ansia che vengono interpretati come una sindrome ansioso-depressiva che hanno fatto spesso scambiare un infarto con una crisi isterica.

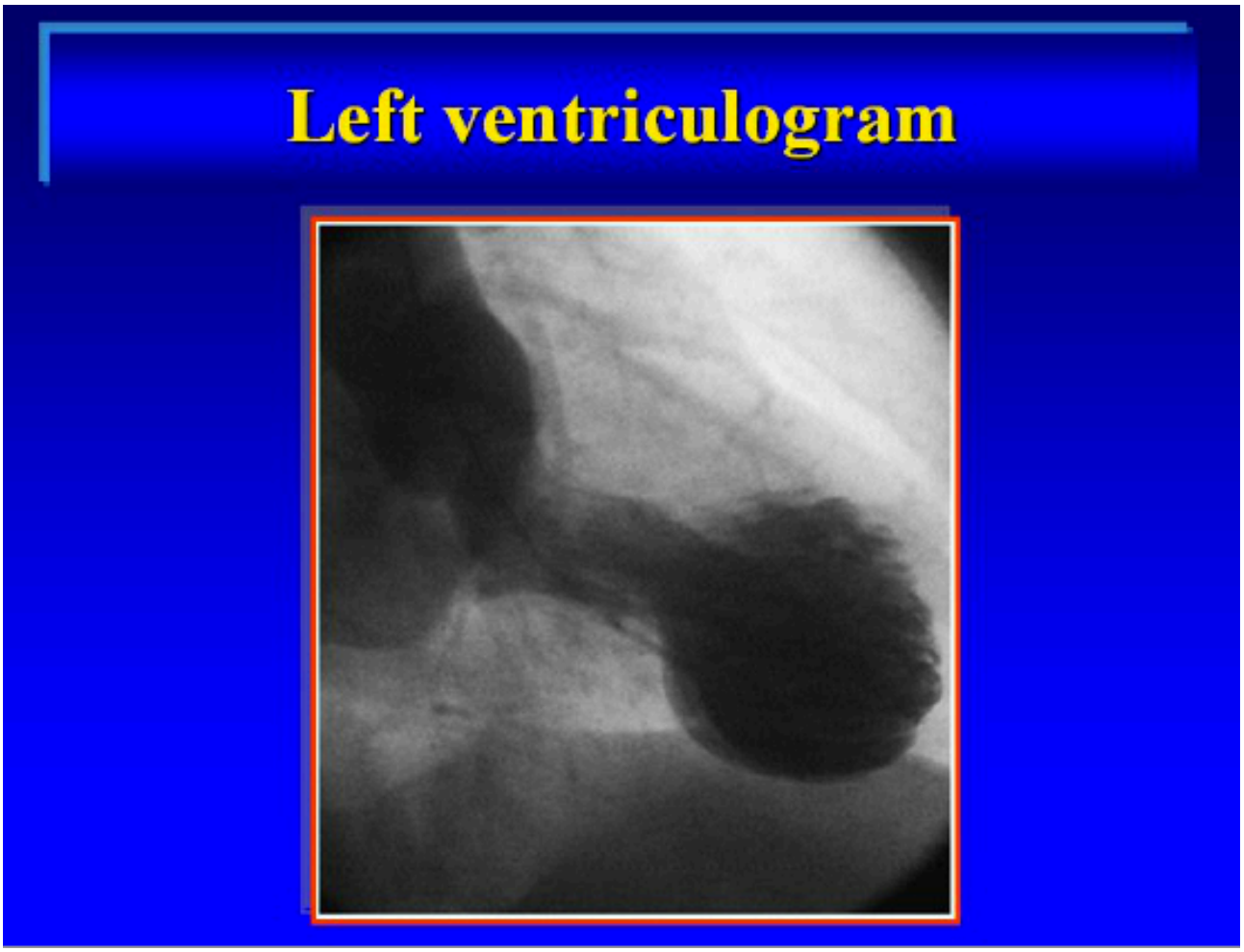
Un altro evento molto importante è la **dissecazione delle coronarie**, che è rara, ma in aumento ed è tipica delle donne giovani, in età fertile (80% dei casi), ed ha una mortalità elevatissima.

In questo caso, evidentemente, la trombolisi è drammatica, perché peggiora la situazione.

E soprattutto pare che sia *gender related* un'influenza ormonale, al punto che se accade un infarto in una donna gravida, è sicuramente una dissecazione delle coronarie.

A volte nella donna in età fertile l'ictus criptogenetico è dovuto a dissecazione delle carotidi e allora appare giustificato ipotizzare che nella donna c'è qualche fattore, forse legato agli estrogeni (in eccesso o in difetto), che favorisce la dissecazione.

Nella donna esiste un altro tipo di infarto a coronarie indenni in cui si crea una mostruosa dilatazione aneurismatica del ventricolo sinistro (apical-balloning o Sindrome di Takotsubo).




Per fortuna questa mostruosa situazione è completamente reversibile.

La Taktsubo si associa sempre ad uno stress potentissimo, spesso a gravissimi lutti, come la perdita di un figlio e pare sia dovuta ad uno *stunning* (stordimento) miocardico catecolamino-mediato ed è al 98% femminile.

Lo studio WISE (Ischemic Heart Disease Workshop) ha dimostrato che anche l'angina è diversa nell'uomo e nella donna.

Sicuramente nella donna prevale una malattia microvascolare, che è responsabile anche di un'angina a coronarie indenni, però a prognosi negativa. È una malattia dei piccoli vasi che, ancora, è tipicamente donna. Una volta era chiamata Sindrome X.

Lo studio WISE ci ha detto che la prevalenza di malattia microvascolare, cioè dei piccoli vasi coronarici subendocardica, con dolore violento che ci porta anche ad intensificare la terapia, è dovuta ad una condizione tipicamente femminile (disfunzione endoteliale, riduzione della

compliance arteriosa, disfunzione microvascolare) in vasi che nella donna sono più piccoli e più profondi, e quindi sono responsabili di angina a coronarie apparentemente indenni. Questo almeno prima dei 50 anni, dopo la malattia dei grossi vasi coronarici diventa più evidente. Quindi la causa di ischemia sia nell'uomo che nella donna può essere localizzata nell'aterosclerosi dei grossi vasi coronarici nelle età più avanzate, ma nelle età più giovani della donna la lesione dei vasi può essere localizzata nelle piccole arterie subendocardiche in assenza di aterosclerosi significativa nei grossi vasi epicardici.

Le due forme di ischemia, una volta riconosciute, hanno la stessa prognosi, ma evidentemente non la stessa terapia, se si pensa che non è possibile applicare stent nei vasi subendocardici!

La menopausa, e quindi la carenza di estrogeni, è anch'essa un fattore di rischio per disfunzione endoteliale e può essere predittiva di ipertensione e di diabete mellito.

Ci sono molti altri fattori di rischio, o meglio dei markers tipicamente domma.

La Proteina C Reattiva nella donna è più elevata anche di base; la donna sviluppa più malattie autoimmuni; un restringimento dell'arteria retinica (indipendentemente dall'ipertensione) è più tipica delle donne; poi le calcificazioni vascolari in età precoce, l'anemia, la sindrome metabolica che si lega alla depressione e all'ipoestrogenemia premenopausale.

Allo stesso modo, dobbiamo considerare una serie di malattie che sono tipicamente associate alla menopausa (e quindi femminile) e sottendono tutte una alterazione infiammatoria. Per esempio l'ipertensione arteriosa, il diabete, la malattia coronarica, l'osteoporosi, la tiroidite, il Lupus, l'artrite reumatoide, l'insulino-resistenza, alcuni disordini neuro-degenerativi (M. di Alzheimer) sono tutte legate agli estrogeni sia in esubero che in carenza ed accomunate ad un problema infiammatorio.

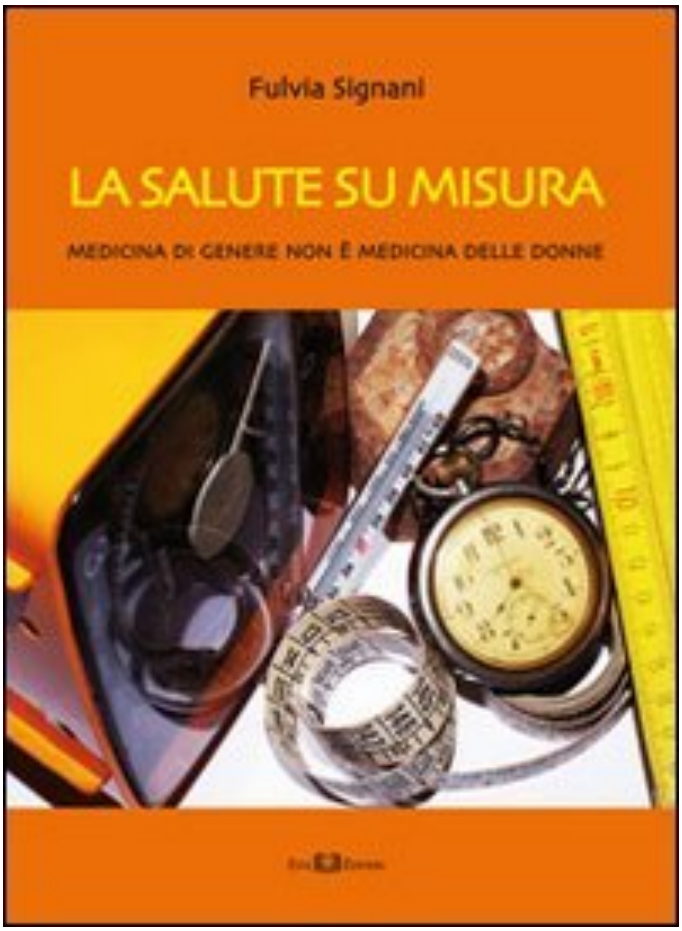
Per concludere, e riassumere, ci sono certezze e domande aperte.

Sicuramente le coronarie, i vasi e il cuore della donna sono più piccoli. Le placche delle donne sono più giovani, con più connettivo lasso, mentre la placca degli uomini ha una storia più lunga. La malattia coronarica inizia prima nell'uomo per la protezione estrogenica presente nella donna, ma la menopausa è solo femminile (l'andropausa è altra cosa ed i suoi effetti nell'uomo non sono paragonabili con quelli della menopausa nella donna). Sicuramente nella donna ci sono diversi fattori di rischio e quelli comuni hanno un peso diverso. La donna ha una malattia acuta, morte improvvisa o infarto, a seguito dell'erosione di placca mentre l'uomo a seguito di esplosione di placa. La donna ha la rottura di cuore, cosa che nell'uomo è rarissima. La donna ha la dissezione delle coronarie in giovane età e la Takotsubo in età

avanzata. La donna ha la disfunzione endoteliale e la malattia microvascolare in genere, che precede (e ha significato diverso) la malattia coronarica, cosa che l'uomo ha pochissimo.

| Are pink or more pink | Are azure or more azure |
|---|---|
| Coronary artery and heart : smaller | All bigger |
| Plaque phenotype younger: minimal or absent in fibrous plaques with large amount of loose fibrous component | Phenotype documenting a longer history of disease |
| Later onset of disease | No |
| Protection by Estrogens | No |
| Loss of protection: menopause | No |
| Different risk factors effect such as MS | Classic risk profile |
| Plaque erosion | Plaque explosion |
| Heart rupture | Rare |
| Coronary dissection | Rare |
| LV ballooning | Rare |
| Endothelial dysfunction and microvascular disease | Lower or absent |

Per chi volesse saperne di più, consigliamo un testo che potrebbe essere considerato di riferimento: Fulvia Signani – **La Salute su Misura – Medicina di Genere non è Medicina delle Donne** – Este Edition




E inoltre

Nel sito della fondazione Lorenzin si può trovare molto materiale

www.lorenzinifoundation.org

http://www.lorenzinifoundation.org/slidelibrary.asp

Abstracts del terzo congresso sulla medicina di genere Padova 10-11 ottobre 2013 e il percorso sulla medicina di genere

http://www.gendermedicine.org/

Altro sito sulla medicina di genere è

http://www.giseg.org/it/gis-home/gis-home/0/accessser/0/190/0/home.html

La Commissione Donne Medico dell'Ordine dei Medici di Ferrara ha curato tre pubblicazione di aggiornamento su argomenti di Medicina di Genere,scaricabili online

http://www.ordinemedicife.it/bollettino-on-line/

- Bollettino Pat. Cardiovascolare – aggiunto il 15-02-2011

- MEDICINA DI GENERE: OSTEOPOROSI E CARCINOMA MAMMARIO MASCHILE - aggiunto il 11-01-2012
- BOLLETTINO SPECIALE: I DISTURBI DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE - aggiunto il 03-07-2012

e infine sul Portale della FNOMCeO vi sono articoli e interviste sulla medicina di genere

- **Report: la salute della donna in un seminario dell'Istituto superiore di Sanità 15/12/2008**

http://portale.fnomceo.it//fnomceo/showArticolo.2puntOT?id=55025

- Report: le donne e i farmaci 16/01/2009 -
http://portale.fnomceo.it//fnomceo/showArticolo.2puntOT?id=55700

- Sassari: un convegno per riflettere su farmaci e differenze di genere 02/09/2009

http://portale.fnomceo.it//fnomceo/showArticolo.2puntOT?id=66514

- Intervista a Flavia Franconi sul convegno "Genes, Drugs and Gender 12/10/2009
http://portale.fnomceo.it//fnomceo/showArticolo.2puntOT?id=66896

- 2° Congresso Nazionale sulla Medicina di Genere: le riflessioni di Maurizio Benato 18/10/2010
http://portale.fnomceo.it//fnomceo/showArticolo.2puntOT?id=78371

- Farmaci e genere: report dalla giornata di studi SIF 24/01/2011
http://portale.fnomceo.it//fnomceo/showArticolo.2puntOT?id=80015

- **Flavia Franconi: storia e prospettive nella Farmacologia di genere 24/01/2011**

**http://portale.fnomceo.it//fnomceo/showArticolo.2puntOT?id=80018**

- **"La salute su misura. Medicina di genere non è medicina delle donne": intervista all'autrice 13/06/2013**
**http://portale.fnomceo.it//fnomceo/showArticolo.2puntOT?id=100571**

- ***Genere e salute in Italia. Aspetti socioeconomici" Un libro per capire 07/10/2013***
http://portale.fnomceo.it//fnomceo/showArticolo.2puntOT?id=104999

- **Baggio: per le "pari opportunità" nelle cure 9 /10/13**

http://portale.fnomceo.it//fnomceo/showArticolo.2puntOT?id=104927

- Pecorelli: la Medicina di Genere per un rinnovamento del sistema di cure 09/10/2013

http://portale.fnomceo.it//fnomceo/showArticolo.2puntOT?id=104923

Vi è un numero monografico di Monitor sulla medicina di genere

- Agenas: il numero di novembre di "Monitor" dedicato alla medicina di genere 13/12/2010
http://portale.fnomceo.it//fnomceo/showArticolo.2puntOT?id=79812