Mirella Taranto

Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena 299
00161 - Roma (I)
Telefono: 06 4990 2950
Fax: 06 49 38 71 54
ufficio.stampa@iss.it

(presentazione Tavola rotonda)

Uomo-donna: le differenze nella salute e nella medicina

ISS 20 Gennaio 2011

Ritardi nelle diagnosi e terapie inappropriate. Sono questi i risultati, gravidi di conseguenze per la salute, di una medicina che non tiene conto delle differenze biologiche tra uomo e donna. Quale è in gran parte la medicina attuale, che per tanto tempo ha ignorato o sottovalutato le differenze di genere. Per questo una donna colpita da infarto del miocardio ha meno probabilità di essere soccorsa adeguatamente, poiché i sintomi che lamenta sono spesso differenti da quelli dell'uomo. E per lo stesso motivo, le donne subiscono le reazioni avverse dei farmaci con una frequenza quasi doppia rispetto agli uomini. Da alcuni anni, tuttavia, l'Istituto Superiore di Sanità e la Società Italiana di Farmacologia fanno ricerca in questo specifico settore e organizzano eventi al riguardo. Uno di questi è il Seminario Nazionale, giunto alla sua quarta edizione, "Farmaci e Donne", in programma il 20 gennaio 2011 all'ISS.

"Purtroppo, per molto tempo, la medicina ha considerato la donna "un piccolo uomo" non vedendo (cecità di genere) che la biologia femminile influenza in maniera specifica lo sviluppo e la progressione delle malattie - afferma Walter Malorni, ricercatore dell'ISS e tra gli organizzatori dell'incontro - e che la posizione nella gerarchia e la stratificazione sociale influenzano, in molti modi, gli stili di vita e quindi la salute. Talvolta, le profonde ed affascinanti implicazioni che l'ambiente (inteso nel più ampio dei suoi significati comprendendo anche i rapporti sociali e gli stili di vita inclusa la dieta) gioca sulla salute rimangono ancora oggi, nel mondo della medicina, poco considerate e sottostimate. Quindi, se la cosiddetta Gender-based medicine tratta delle differenze fisiologiche e patologiche fra uomini e donne, sarebbe più opportuno parlare di Sex-Gender based Medicine con la lineetta che unisce e non con la barra che divide".

Durante il Seminario si affronteranno le problematiche metodologiche legate alla ricerca di genere e quelle connesse con la patogenesi e la terapia di numerose malattie umane, la cosiddetta citopatologia di genere. Verranno poi affrontate specifiche patologie infiammatorie che presentano una differenza di genere quali quelle respiratorie, come l'asma e la BPCO, e l'artrite reumatoide e, verrà fatto il punto anche sull'impiego dei farmaci biologici. Saranno infine affrontate la depressione e l'osteoporosi dal punto di vista maschile. Infatti, secondo la letteratura internazionale, queste due patologie, pur essendo presenti anche nel genere maschile, presentano differenze di genere e sono poco considerate. E' prevista una tavola rotonda dal titolo "Equità e appropriatezza della cura", coordinata dalla Prof. Flavia Franconi e dalla Dr.ssa Monica Bettoni con la partecipazione di personalità politico-istituzionali.

La Tavola Rotonda

Considerare il determinante sesso-genere significa seguire le raccomandazioni dell'OMS, dell'

ONU e dell'UE. Questo il tema che verrà discusso nel corso della tavola rotonda, che dà luogo ai seguenti spunti di riflessione:

il considerare il determinante sesso-genere è una grande innovazione ed è anche il primo passo per arrivare alla tanto sognata medicina personalizzata. In passato, infatti, la maggior parte delle malattie e dei trattamenti non genere-specifici sono stati studiati quasi esclusivamente nell'uomo, con ciò escludendo la variabilità femminile che pure fa parte integrante della realtà clinica. Ciò ha fra l'altro determinato: a) ritardi e difficoltà nella diagnosi. Ad esempio, se una donna viene colpita da un infarto del miocardio ha meno probabilità, rispetto a un uomo, che le sia diagnosticato dai medici del pronto soccorso perché i sintomi della donna e dell'uomo spesso non sono uguali; b) minore appropriatezza terapeutica nella donna rispetto all'uomo (25 su 100 vs 17 su 100) (Franconi F, Montilla S, Vella S Farmacologia di Genere, Seed Srl Torino, 2010); c) minore sicurezza dei trattamenti farmacologici. Infatti, le reazioni avverse ai farmaci sono 1,7 volte più frequenti nelle donne che negli uomini (Pirmohamed M et al BMJ 15,329,2004; Franconi F, Montilla S, Vella S Farmacologia di Genere, Seed Srl Torino, 2010). Alle reazioni avverse sono anche da imputarsi un maggior numero di ricoveri ospedalieri (59% nelle donne) (Pirmohamed et al 2004) e visto che, nel mondo occidentale, esse sono la quarta causa di morte (Lazarou J et al JAMA 1998;279:1200), ciò, al di là del costo individuale e sociale, porta ad un notevole aggravio in termini economici. Si ricorda, a questo proposito, che la "cecità" di genere si estende anche ai rimedi botanici, ai supplementi, agli antiossidanti. Infatti si discute se la somministrazione di una miscela di antiossidanti possa aumentare il rischio di melanoma nelle donne, ma non nell'uomo (Hercberg S et al J Nutr 137 2098, 2007), mentre sembra che l'assunzione di fibre sembra ridurre l'incidenza del cancro del colon retto solo nell'uomo (Du, W., Li, W.Y., Lu, R., Fang, J.Y., 2010. Folate and fiber in the prevention of colorectal cancer: between shadows and the light. World J Gastroenterol 16 , 921-926).
Il considerare il determinante sesso-genere è una questione di equità e di giustizia. In accordo agli art 3 e 32 della Costituzione Italiana, ed ai principi della bioetica, le differenze non devono generare delle disuguaglianze. In questo contesto, è importante ricordare che il disagio sociale e psicologico ha un impatto diverso sui i due generi e sulle strategie compensative poste in atto per affrontarlo.
Il considerare il determinante sesso-genere diventa un motore di sviluppo economico.
L'applicazione della medicina di genere, come ben evidenziato dalla Banca Mondiale, consente anche un più rapido sviluppo economico del territorio, cosa non indifferente in un periodo di crisi come quello che stiamo attraversando.
Il considerare il determinante sesso-genere significa informare la popolazione. Le differenze di genere, così come le somiglianze, devono essere comunicate. Infatti, deve essere ben chiaro che la salute e la medicina di genere non è la salute e la medicina del maschile e del femminile, ma la salute dell'uomo e della donna e quindi non solo del corpo ma anche della persona inserita in quel determinato ambiente.
Il considerare il determinante sesso-genere significa "fare rete" fra i ricercatori che operano nei vari settori incluso quello delle scienze umane e fare "sistema" nel paese. Questo è l'unico modo per arrivare alla appropriatezza ed all'equità e richiede ancora molta ricerca.
Devono quindi essere presi provvedimenti per sostenere la ricerca di genere sia da parte delle istituzioni pubbliche che private al fine di migliorare e tutelare la salute della donna e dell'uomo.
Nel nostro paese, nell'ambito del progetto strategico finanziato dal Ministero della Sanità intitolato "Salute della Donna" e coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, è stata costruita una rete che comprende competenze molto diversificate e include biologi, clinici, economisti, sociologi etc. Si sono ottenuti risultati importanti sia dal punto di vista della ricerca che istituzionali avendo partecipato anche alla stesura di documenti ONU e alla promozione di due commissioni per emanare linee guida genere specifiche per le malattie cardiovascolari e per la fibromialgia.

Gli interventi

La Prof. Flavia Franconi dell'Università di Sassari e responsabile del gruppo di lavoro "Farmacologia di Genere" della Società Italiana di Farmacologia e Presidente del Gruppo Italiano Salute e Genere (GISeG), nella sua conferenza dal titolo Il genere e le metodologie di indagine, evidenzierà che per vincere il pregiudizio di genere bisogna: a) smettere di estrapolare i dati ottenuti da un sesso all'altro (storicamente nella maggioranza dei casi dall'uomo alla donna). Il rifiuto del femminile coinvolge anche gli animali da esperimento, infatti prevalgono gli studi fatti solo con un singolo sesso con un rapporto maschi femmine di 5,5 a 1 (Beery, Zucker, 2010) b) considerare l'ambiente. Infatti, solo l'0,2% di 3.361.298 dedicati alla salute hanno considerato le connessioni sociali dei soggetti alla ricerca (Östlin and Paraje unpublished data, 2004) c) migliorare i "pubblication ranks" perché se non si accede a riviste di alto livello la valutazione del ricercatore è bassa e ciò riduce la possibilità di accedere ai fondi. Non possiamo non ricordare che una identica domanda di ricerca se firmata con un nome proprio maschile ha una maggiore probabilità di vittoria rispetto alla stessa domanda firmata da con un nome proprio femminile (Paludi et al, 1983. Steinpreis et al, 1999) d) analizzare i dati considerando il genere. Qui si ricorda che le famose Cochrane systematic reviews una pietra miliare della medicina basata sull'evidenza non considerano il genere (Doull et al, 2010).

Il Dr Walter Malorni, dell'ISS, terrà una conferenza magistrale dal titolo "Il destino cellulare in una prospettiva di genere". E' noto che numerose patologie umane mostrano una evidente disparità di genere ed che negli ultimi anni sono state prodotte evidenze scientifiche che portano al superamento della cosiddetta "bikini medicine" ed uno dei punti più studiati è il destino cellulare ivi compreso la morte cellulare che può avvenire per necrosi, per apoptosi ed attivando un programma complesso tramite il quale la cellula tenta soprattutto di sopravvivere mangiando se stessa (autofagia). Detti processi sono associati alla patogenesi di malattie degenerative, autoimmuni ed infettive, nonché all'insorgenza dei tumori. E proprio questi meccanismi dipendono dal sesso-genere ed i risultati ottenuti suggeriscono un concetto importante ed innovativo: le differenze di genere sono presenti anche in cellule isolate che mostrano per se una differente suscettibilità ad agenti tossici e a farmaci, quindi le cellule XX o XY hanno una differente capacità di "adattarsi" a stress ambientali, di rispondere differentemente ai vari segnali. Queste scoperte aprono nuove prospettive e suggeriscono la necessità di uno sviluppo diagnostico-terapeutico genere specifico.

La Dott.ssa Anna Maria Moretti del Policlinico di Bari terrà una relazione dal titolo "Genere e malattie respiratorie croniche". Negli ultimi anni, in questo campo si è osservata verso una femminilizzazione di malattie che fino a pochi anni fa erano un "primato maschile". Ad esempio, per la BPCO il sorpasso è avvenuto nel 2002 e ciò sembra legato all'aumento del tabagismo nelle donne ed a una maggior esposizione ad agenti irritanti legata ad un maggior ingresso nel mondo del lavoro. Inoltre, la mortalità per BPCO e per cancro del polmone è in netto incremento nel sesso femminile, avendo quella per cancro del polmone superata quella per il carcinoma mammario.
Un caso particolare, dice la Dott.ssa Moretti è rappresentato dall'asma che è gender oriented dal solo versante biologico ormonale. Infatti, la prevalenza varia, nelle donne, a seconda delle fasce di età. Infatti, si osserva a) una maggiore incidenza della patologia asmatica nelle donne in età puberale e riproduttiva rispetto agli uomini della stessa età b) un aumento del rischio in periodo menopausale che assumono una terapia sostitutiva estrogenica.

Le cause della maggiore frequenza di malattie autoimmuni nella donna è ancora tutta da scoprire. Il Prof. Armando Gabrielli dell'Università Politecnica delle Marche terrà una relazione dal titolo "Terapia dell'artrite reumatoide nell'era dei biologici" descrivendo le caratteristiche genere-specifiche dell'artrite reumatoide, una patologia infiammatoria cronica articolare che colpisce prevalentemente le donne ed è responsabile di importante disabilità e complicanze extra articolari e le implicazioni in termini di patogenesi, diagnosi e terapia.

Il Prof. Salvatore Cuzzocrea dell' Università degli Studi di Messina terrà una relazione intitolata "Farmaci biologici e differenze di genere", dove si evidenziano le lacune della ricerca (che tende a ridurre la presenza di soggetti di sesso femminile) e delle agenzie regolatorie, e la mancata consapevolezza da parte dei professionisti sanitari dell'importanza delle differenze di genere, che riguardano sia le caratteristiche patogenetiche che la risposta ai farmaci. È quindi evidente dice il Prof. Cuzzocrea l'importanza di colmare queste lacune per ottimizzare efficacia clinica e sicurezza delle terapie prescritte, incentivando il disegno di studi appositi e la diffusione di una cultura sempre più patient-level.

Infine, il convegno affronta due temi che sono studiati maggiormente nella donna perché la prevalenza è nettamente maggiore nel genere femminile ed esattamente l'osteoporosi e la depressione. Della osteoporosi parlano la Dott.ssa Daniela Pisani (Azienda Ospedaliera Sant'Andrea-Roma) con una relazione dal titolo "Fisiopatologia dell'osteoporosi maschile" ed il Dott. Massimiliano Rocchietti March della II Facoltà di Medicina e Chirurgia "Sapienza" Azienda Ospedaliera Sant'Andrea-Roma terrà una relazione dal titolo "Terapia dell'osteoporosi maschile". I quali ricordano che in Italia se ci sono 4.000.000 di donne con l'osteoporosi è opportuno ricordare che ci sono anche 800.000 uomini con osteoporosi e che essi hanno un più alto tasso di morbilità e mortalità rispetto alle donne perché una frattura vertebrale o femorale nell'uomo implica un peggioramento del quadro clinico maggiore che non nella donna. Negli uomini poi si ha anche una più elevata insorgenza (40%) di osteoporosi secondaria (ipogonadismo, abuso di alcol ecc). Per quanto riguarda il trattamento farmacologico è, per alcuni aspetti, meno chiaro rispetto a quello della donna in post-menopausa per lo scarso numero di trials randomizzati e controllati e perché gli end points erano end-points surrogati, in queste condizioni si può affermare che nell'uomo effetti dei farmaci siano simili a quelli noti nella donna.

Il Prof. Athanasios Koukopoulos del Centro Lucio Bini terrà una relazione intitolata "La depressione e gli uomini" . Il Prof Koukopoulus dichiara che indubbiamente la depressione é meno frequente negli uomini che nelle donne, ma forse le statistiche non sono esatte perché gli uomini più delle donne cercano di evitare la visita psichiatrica. Comunque nelle forme bipolari la percentuale di uomini e donne é uguale: dal 1 al 10 % della popolazione secondo la gravità dell'eccitamento. Rispetto alle donne gli uomini hanno meno depressioni agitate e sviluppano meno frequentemente decorsi a cicli rapidi. Tuttavia, la differenza più significativa é che gli uomini tentano il suicidio tre volte di meno ma si uccidono quattro volte di più delle donne.

Un po' di storia

Genere e sesso

Nel secondo decennio del 3 millennio, in campo biomedico, le donne e gli uomini devono ancora acquisire la consapevolezza delle loro intrinseche differenze biologiche (sesso, differenza sessuale che rinviano a caratteri fisico-anatomici), culturali e sociali (genere) e di come queste si riflettono su quel bene primario che è la salute definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come "uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale" . Se la salute è il benessere complessivo della persona diventa inevitabile la considerazione del contesto culturale, psicologico e sociale (genere), quindi il genere è una costruzione poliedrica composta dal ruolo sociale, dai comportamenti, da valori e attitudini, da fattori ambientali che interagisce con i fatti biologici (sesso). Di solito il termine genere viene contrapposto a 'differenza sessuale', 'sesso', ma è il momento di riunire i due termini perché oramai come abbiamo già accennato i due concetti esistono costanti e durature interazioni.

Cenni di Storia

Da Aristotele fino alla fine del XIX secolo la medicina ha considerato il corpo maschile come la normalità (gender blindness). In epoca moderna, potremo anche pensare che il fatto che le donne siano state poco studiate in passato è avvenuto per tutta una serie di fattori incluso quello etico o come dicono gli anglosassoni per "discrimination by good intention". Infatti, non è possibile dimenticare che negli anni 50 del secolo scorso era pratica medica corrente trattare le donne gravide con dietilstilbestrolo per prevenire l'aborto. Solo dopo alcuni anni fu possibile dimostrare che tale trattamento poteva determinare malformazioni genitali e cancro della vagina e della vulva nelle bambine. Alla tragedia del dietistilbestrolo segue quella della talidomide con la nascita di 12.000 bambini focomelici da madri trattate con la talidomide per ridurre la nausea ed il vomito gravidico. Dopo di ciò, la FDA emanò, nel 1977, una linea guida che escludeva le donne dagli studi clinici di intervento. Linea guida che fu subito accettata da molti così che le donne scomparvero come soggetti della ricerca.
Nel 1986, il National Institutes of Health tentò di correggere questo stato di cose dicendo che avrebbe finanziato solo ricerche che includevano uomini e donne. Ciò nonostante, nella prima metà degli anni 90, solo un terzo degli studi pubblicati, con end point mortalità, sul New England Journal of Medicine comprendevano uomini e donne essendo quest'ultime il 24,6% di donne. Ancora più grave se si verifica il numero degli studi che ha fatto l'analisi di genere infatti non si supera il 14% (Ramasubbu K, Gurm H, Litaker D. Gender bias in clinical trials: do double standards still apply? J Women's Health Gend Based Med 2001; 10: 757-64) Un ulteriore passo avanti fu fatto con la creazione di uno specifico ufficio all'NHI: Office of Research on Women's Health. Nel 1991, fu lanciato poi the Women's Health Initiative un immenso progetto di ricerca che includeva 160.000 donne con un budget di oltre 600 milioni di dollari.
Nel 1994, l' NIH preparò delle lineeguida (NIH guidelines on the inclusion of women and minorities as subjects in clinical research. Fed Reg 1994; 14: 508-13) che includevano il reclutamento delle donne negli studi clinici, tuttavia esse furono scarsamente applicate.
Solo nel 1998, la FDA compila delle nuove linee guida che includano le donne negli studi clinici.
Visto il tempo che ci vuole a sviluppare un farmaco, è ovvio che le nostre conoscenze derivano da studi studiati principalmente nell'uomo-maschio. Conseguentemente non meraviglia che il ritiro dei farmaci dal commercio, negli USA, fosse dovuto, nella maggioranza dei casi a reazione avverse gravi nelle donne (Simon V. Wanted: women in clinical trials.Science 2005; 308: 1517).

Quanto contano le differenze uomo-donna nell'assunzione di farmaci
Presentazione del volume "Farmacologia di Genere"

Le donne sono le principali utilizzatrici di farmaci. Nonostante ciò i trial clinici sono effettuati quasi esclusivamente sui maschi giovani. La farmacologia di genere nasce per cercare di superare questo gap di conoscenze, evidenziando se le risposte ai trattamenti farmacologici sono diverse da uomo a donna, e tenendo in considerazione le variazioni fisiologiche che avvengono nella donna in funzione della ciclicità della vita riproduttiva, dell'età e dell'uso di associazioni estro-progestiniche.

Sono questi i temi trattati nel volume "Farmacologia di genere" edito dalla Casa editrice SEEd con il patrocinio della Società Italiana di Farmacologia. Il libro viene presentato dagli autori Flavia Franconi, Simona Montilla, Stefano Vella, oggi 20 gennaio 2011 alle 18.00 presso l'Aula Pocchiari dell'Istituto Superiore della Sanità.

Attraverso questo volume gli autori si propongono di diffondere gli elementi di base della farmacologia di genere, per sottolineare che le donne non vanno intese, nemmeno dal punto di vista farmacologico e clinico, come "piccoli uomini".