

## MEDICINA DI GENERE

Giovannella Baggio, Cattedra di Medicina di Genere 2012-2017 Università di Padova, Professore Ordinario fr, Studioso Senior Università di Padova, Presidente del Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere, *Scientific Editor* dello *Journal of Sex- and Gender-Specific Journal*.

Medicina di Genere vuol significare una medicina in cui sono prese in considerazione le differenze tra uomo e donna, tra maschio e femmina di fronte alla salute e alla malattia: differenze nei sintomi, differenze nei percorsi diagnostici da seguire, nelle necessità terapeutiche e nell'efficacia dei farmaci, differenze nell'andamento delle malattie, prevalenze delle malattie, mortalità per le medesime malattie e quindi necessità di una prevenzione differenziata. Questo chiama di conseguenza nuova ricerca, nuove conoscenze, nuova formazione e applicazione differenziata delle evidenze. Ormai non parliamo più del futuro, abbiamo raggiunto molte evidenze negli ultimi anni. Oggi quindi dobbiamo cambiare la Sanità, fare formazione e garantire a uomini e donne diagnosi corrette e tempestive, itinerari diagnostici giusti, terapie in base alle evidenti differenze di efficacia ed effetti collaterali, prevenzione di genere. Non si tratta di pensare alle malattie che colpiscono solo le donne o solo gli uomini, ma di sapere come ogni malattia si presenta, evolve, risponde alla terapia nell'uomo e nella donna. Le evidenze oggi ci parlano di meccanismi molecolari, genetici, cellulari e subcellulari molto diversi. E la ricerca sta avanzando in modo molto significativo.

La Medicina di genere vede il suo impulso all'inizio degli anni '90 in campo cardiologico quando Bernardine Patricia Healy diventata Direttrice dell'Istituto di Cardiologia dello Istituto Nazionale della Salute (NIH) degli Stati Uniti si accorse che la ricerca scientifica in quell' Istituto era condotta solo sugli uomini e sugli animali maschi e che a livello clinico le donne erano sottoposte molto meno degli uomini a procedure tipo coronarografie, trombolisi, *stent* coronarici . Scrisse allora un famoso editoriale sul *New England Journal of Medicine* intitolato *The Yentl Syndrome* ; Yentl , l'eroina di una storia di B. Singer, dovette rasarsi il capo e vestirsi da uomo per poter entrare nella scuola ebraica e studiare il Talmud. Di fronte a questa "discriminazione" in campo medico si chiedeva se le donne dovessero vestirsi da uomo per essere curate! Questo Editoriale fece molto scalpore. Da allora molto è cambiato sia riguardo alla conoscenza del problema che all'impulso alla ricerca e alla pratica clinica. Si può dire che la Cardiologia è oggi la branca più avanzata nella conoscenza delle differenze di genere e nella differente pratica diagnostica e terapeutica delle malattie del cuore. Numerose sono le pubblicazioni scientifiche in campo cardiologico, nel quale si inizia a parlare anche di necessità di linee guida separate; molte riviste importanti riservano numeri unici al cuore delle donne.

Quando si parla di medicina di genere in senso lato si intendono le differenze sia di sesso che di genere: le differenze legate all'XX/XY e le differenze che ogni persona umana uomo o donna, plasmati dalla vita, dall'ambiente, dai ruoli, dalle difficoltà e positività, dagli stereotipi assume in questo percorso. I determinanti di genere non sono una

sovrastruttura, sono un completamento importante, un interessante integrazione del bagaglio biologico che contribuisce ulteriormente a fare di ogni persona umana un essere unico ed irripetibile. E qui scatta anche l'epigenetica, di cui però rinvio a testi dedicati.

Oso affermare che negli ultimi 50 anni tutta la Medicina è stata riscritta (pensiamo alle scoperte, alle nuove acquisizioni biologiche e cliniche, alla conoscenza delle malattie e delle basi molecolari di esse, all'evoluzione tecnologica, alle scoperte farmacologiche, alla scomparsa di alcune malattie e nascita di altre). Tuttavia in questo affascinante percorso si è scordato di considerare le differenze di sesso e di genere. E questo è un vero "buco nero" dell'evoluzione della scienza medica!

La Medicina di Genere tuttavia non è una nuova specialità della Medicina. La Medicina di Genere è una dimensione trasversale della medicina. Le differenze di genere sono presenti in ogni specialità della medicina. Per tale motivo si dovrebbe parlare solo di Medicina – Genere specifica, e in queste pagine cercherò di spiegare questo concetto.

L'aumento della speranza di vita alla nascita vede oggi un "vantaggio" di anni di vita della donna di poco più di 4 anni. In questi 15 anni in Italia l'uomo ha aumentato la speranza di vita alla nascita di più di 2,6 anni, la donna invece di 1,3 anni. Gli anni di speranza di vita superiori delle donne sono tuttavia anni di disabilità e malattia in quanto gli Anni di Vita Sana sono uguali per uomini e donne.

In questa dimensione è importante sottolineare quali sono le principali cause di mortalità: le malattie cardiovascolari sono la prima causa di morte delle donne: 48% vs 38% per gli uomini, che invece hanno una mortalità più elevata per cancro. Sono dati questi non solo lontani dall'immaginario collettivo ma anche dalla cultura dei medici. Inoltre la differenza non sta solo nelle percentuali, ma anche nei sintomi, nei fattori di rischio, nello sviluppo delle malattie a livello cellulare e subcellulare, nelle basi genetiche, nel fabbisogno farmacologico, nella prevenzione che deve essere differenziata per genere.

Allo scopo di sottolineare come tutte le specialità della Medicina sono interessate dalle differenze di genere faccio alcune esempi.

**Oncologia:** la mortalità per melanoma è 4,09 nell'uomo e 1,7 nella donna, oltre ad essere più frequente nell'uomo ha un andamento più grave, veloce e meno responsivo alle terapie. E così altri tumori come i linfomi, i tumori gastrointestinali, i tumori del polmone e pancreas provocano una mortalità più elevata nel genere maschile. La donna invece ha maggiore mortalità per tumori biliari e per il cancro del colon che è meno frequente e si presenta in età più avanzata. Ma le differenze in Oncologia non stanno solo nelle percentuali di frequenza e/o di mortalità, ma anche e soprattutto nei meccanismi fisiopatologici e molecolari e quindi anatomo-patologici. Nella donna ad esempio il cancro del colon si presenta frequentemente nel colon ascendente che dà sintomi più tardivamente e dà sangue occulto nelle feci davvero molto tardi. Per cui la mortalità della donna per cancro del colon è più elevata. Di recente poi sempre più evidenze vengono pubblicate sulle differenze a livello molecolare/genetico nella fisiopatologia dei differenti tipi di cancro e questo ha una grande influenza nella terapia da intraprendere.

**Cardiologia:** è forse la specialità nella quale si conoscono maggiormente le differenze di sesso/genere. Molto lontano dalla percezione della popolazione è il dato che l'infarto sia la prima causa di morte della donna e che in genere le malattie cardiovascolari siano la prima causa di morte delle donne (48% vs 38% nell'uomo). La sintomatologia dell'infarto poi è molto diversa: la donna ha raramente il dolore al petto retro sternale, gravativo; piuttosto ha dolori allo stomaco, in zona interscapolare, alla mandibola, oppure può avere solo stanchezza, ansia, lieve mancanza di respiro. La fisiopatologia delle malattie cardiache è anche molto diversa nei 2 generi: l'uomo ammalava più le coronarie epicardiche, la donna il microcircolo. Ci sono inoltre patologie cardiache solo appannaggio del genere femminile come la dissezione coronarica, la malattia di Tako-Tsubo, la rottura di cuore, per non parlare della differente risposta alla terapia farmacologica. E ancora i Fattori di Rischio per malattie cardiovascolari hanno un impatto molto diverso nei 2 generi. Molto si potrebbe dire ancora; da sottolineare che tuttavia le Linee Guida non sono ancora differenziate.

**Psichiatria:** la donna presenta più frequentemente depressione, ma l'uomo molto più frequentemente davanti alle difficoltà si suicida. Anche la violenza sulle donne è un problema gravissimo in aumento che deve essere affrontato nella psicopatologia dell'uomo.

**Psico-geriatria:** 2/3 di demenze ricadono sulle donne. Essere donna è un fattore di rischio per la demenza. I 4 anni di vantaggio di anni di vita della donna sono assai spesso gravati da deficit cognitivi. Si cominciano a vedere in letteratura dati che indicano che tale prevalenza/incidenza di demenza nella donna non è legata al maggiore invecchiamento ma anche a fattori biologici (fattori di rischio tipo l'apoptina E4) che hanno maggiore influenza nella donna che nell'uomo.

**Medicina del Lavoro:** gli incidenti sul lavoro sono 3 volte più frequenti e più gravi nell'uomo e la mortalità è 10 volte più alta nel genere maschile. Questo richiama all'esigenza di una energica prevenzione differenziata per genere.

**Medicina interna:** l'osteoporosi viene conosciuta come un problema squisitamente femminile, invece anche l'uomo con 10 anni di ritardo sviluppa osteoporosi. Nella maggior parte dei casi questa patologia nell'uomo è completamente misconosciuta, esami specifici quale la densitometria ossea non vengono eseguiti. La mortalità dell'uomo dopo una frattura di femore è maggiore che nella donna.

**Ortopedia:** sono molto più frequenti nella donna anche l'artrosi e la condrocalcosi soprattutto delle mani, del ginocchio, dell'anca. Anche tali patologie gravano fortemente sulla disabilità della donna anziana.

**Reumatologia:** la maggior parte delle patologie reumatologiche sono molto più frequenti nella donna: si pensi al Lupus Eritematoso Sistemico (rapporto donna: uomo=9:1) e alla Artrite Reumatoide e il decorso di tali malattie si differenzia nei 2 generi.

**COVID-19:** in questa Pandemia abbiamo anche appreso che ci sono più casi tra le donne (casi, non ammalate): la donna infatti è più rappresentata nelle professioni sanitarie (infermiere, operatrici sanitarie, badanti). Ma la mortalità dell'uomo è superiore. Perché?

Ci sono motivazioni più legate al genere: la donna è più attenta alle regole e le fa seguire a tutta la famiglia, la donna fuma e beve di meno. Ci sono anche differenze biochimiche, immunologiche e quindi genetiche. Un recettore di membrana ACE 2 lega, internalizza il virus nella cellula e blocca la successiva entrata del virus. Questa è un'azione positiva, e l'ACE 2 è stimolato dagli estrogeni e il suo gene è sul cromosoma X (quello parzialmente inattivato). La proteina di membrana TMPRRS2 invece lega SARS-CoV-2 e ne facilita l'infezione delle cellule; e questa proteina è stimolata dal testosterone. Oltre a ciò è ben conosciuto come il sistema immunitario sia più forte nella donna.

Si potrebbero fare moltissimi esempi in ogni specialità della medicina. Ne ho scelti alcuni per far comprendere la portata di questa tematica.

Dobbiamo quindi davvero non parlar più di Medicina di Genere MA solamente di Medicina Genere-specifica, poiché la medicina e chirurgia devono essere declinate in base alle differenze di genere. Se continuiamo a parlare di Medicina di Genere e di conferenze di medicina di genere o addirittura di esperti di medicina di genere, non diffonderemo la giusta dimensione. Non devono esistere gli specialisti di medicina di genere, ma ogni medico in ogni specialità deve conoscere le differenze di genere delle diverse malattie o approfondire lo studio nei campi ancora non ben conosciuti. Le conferenze di medicina di genere, i congressi, i corsi, i Centri devono essere degli stimoli all'evoluzione della medicina tutta. Altrimenti creiamo una nicchia e non serviamo alla salute della donna e dell'uomo.

In questa dimensione nasce in Italia la prima **Legge** nel Mondo sulla Medicina di Genere, che è stata promulgata nel gennaio 2018 (3/2018) e i cui decreti attuativi, firmati dal Ministro il 13 giugno 2019, sono pubblicati nel sito del Ministero della Salute. Questa Legge cambia radicalmente la necessità di azione a livello italiano in questo campo. Oggi infatti le Regioni (che coordinano la Sanità), le Università, gli Ordini dei Medici, le Società Scientifiche, le Agenzie Regolatorie, le Industrie farmaceutiche dovranno organizzare prassi e formazione in modo da rispettare la legge.

La ricerca scientifica italiana e internazionale sta davvero concentrandosi molto sulle differenze di sesso/genere come si può facilmente dedurre dalla ricerca bibliografiche nei siti specifici. È di grande soddisfazione nel mio frequente ruolo di giudice per l'assegnazione di borse di studio notare quanti giovani in Italia sono impegnati in progetti di ricerca di alto livello scientifico.

Molte Società Scientifiche hanno costituito al loro interno dei Comitati che si dedicano alle differenze di genere; ne nomino solo alcune: la SIF (Società Italiana di Farmacologia), la SIC (società Italiana di Cardiologia), l'AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica) e molte altre.

Desidero però sottolineare anche che in Italia in questi anni si è andata formando una rete tra Società e Centri dedicati alla medicina genere-specifica: il nucleo iniziale e portante è costituito dal Centro di Riferimento sulla Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità, dal Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere e dal Gruppo Italiano Salute e Genere. A questo nucleo si sono collegati: FNOMCeO, SIMMG, FADOI, AIDM, e

molte altre Società Scientifiche. In questi anni la collaborazione ha portato al moltiplicarsi di attività di sensibilizzazione e formative sulla Medicina Genere-specifica. Non di poco conto è stato anche il contributo delle Società "laiche", nel senso non mediche, che hanno collaborato alla sensibilizzazione a livello nazionale. L'AMMI o Associazione Mogli di Medici Italiani ha istituito da più di 10 anni una borsa di studio di 10.000 Euro per giovani ricercatori. Il Scriptorium ha dedicato tutto il 2019 ad approfondire al suo interno e per la popolazione le differenze di genere in cardiologia; Fidapa, Rotary, Lions organizzano Conferenze e attività di sensibilizzazione. Un cenno particolare va fatto a ONDA Organizzazione Nazionale sulla Salute della Donna e di Genere, che ha aggiunto da un paio d'anni la sottolineatura sul genere non solo nell'acronimo ma anche nelle importanti attività formative che organizza.

In Italia dal 2015 è attivo l'unica rivista scientifica internazionale sulle Medicina Genere-Specifica: lo *Italian Journal of Gender-specific Medicine* pubblicato dal Pensiero Scientifico Editore (*Scientific Editors*: Giovannella Baggio e Walter Malorni), che dal primo numero del 2023 cambia nome in *Journal of Sex- and Gender-specific Medicine*, indicizzato su Scopus.

A livello Internazionale dal 2005 esiste la *International Gender Medicine Society*, che ha lo scopo di coordinare le Società Nazionali e di stimolare la ricerca e la formazione tramite Congressi Internazionali biennali. Il 16-17 settembre 2022 si è tenuto a Padova il congresso Mondiale sulla medicina id Genere (in allegato opuscolo con programma ed abstracts). Nel Board della Società Internazionale è stata la Professoressa Giovannella Baggio dal 2012. Nel Congresso scorso è stata eletta Presidente della International Gender Medicine Society la Dr.ssa Anna Maria Moretti.