

La Medicina di Genere fra teoria e realtà attuale



M.G. Modena

maria Grazia.modena@unimore.it

Società Internazionale di Medicina di Genere, Università degli Studi di Modena-Reggio Emilia

Parole chiave: Medicina di genere, Malattie cardiovascolari, Prevenzione

Key words: Gender medicine, Cardiovascular disease, Prevention

Il Giornale di AMD, 2013; 16:249-253

Riassunto

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (O.M.S.) nel 1946 ha definito la salute come "stato di benessere fisico, psichico e relazionale". Nel 1998 la stessa OMS ha pubblicato una "sfida di genere" per le nazioni e le organizzazioni internazionali, un invito ad una migliore valutazione dei fattori di rischio che coinvolgono la salute delle donne, allo sviluppo di strategie preventive per ridurre l'impatto delle malattie che affliggono maggiormente le donne e ad uno sforzo maggiore per comprendere perché gli uomini muoiono prima delle donne. Il problema è emergente se si considera che le malattie cardiache e l'ictus cerebrale rappresentano la principale causa di mortalità ed invalidità "femminile" nel mondo occidentale. Complessivamente uccidono più di 500.000 donne americane e 120.000 donne in Italia all'anno. Sono nate, nel mondo, Società di Medicina di Genere Nazionali ed Internazionali, tutte proiettate nel tentativo di risolvere il primo punto dell'O.M.S., ovvero la prevenzione. Rimane aperto e non facilmente risolvibile il secondo item, perché la ricerca, gli studi clinici e i protocolli diagnostici e terapeutici sono stati forgiati sul modello maschile e traslati passivamente alle donne. D'altra parte, è attualmente impensabile, per motivi di ordine economico, ridisegnare studi che campionino migliaia di donne nelle diverse fasce d'età per stabilire un simile modello femminile.

Summary

World Health Organization (WHO) in 1946 defined Health as a state of complete physical, mental and social well-being. The WHO in 1998 published a "Gender Challenge" for all countries and International organizations in order to obtain a better evaluation of risk factors as well as specific preventive actions to reduce the impact of diseases afflicting more women. This is an emergent problem, since cardiovascular disease and stroke kill more than 500.000 women in US and 120.000/a year in Italy. Several National and International Gender Medicine Societies have been founded all over the world, all aimed to solve the issue of Prevention. The second item of WHO's "Gender Challenge" remains never-

theless still open and not easily to solve, since basic and clinical research, trials and diagnostic and therapeutic protocols have been designed on a male model. It is in fact quite impossible, for economical reasons, to reproduce similar studies in thousands of women of different ages in order to obtain a female model.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (O.M.S.) nel 1946 ha definito la salute come "stato di benessere fisico, psichico e relazionale"⁽¹⁾. Nel momento in cui anche uno solo di questi tre elementi è alterato, è possibile rilevare la presenza di uno stato di "malattia". Solo una congiunta attenzione medica, politica e sociale potrà pertanto garantire la tutela di un completo stato di salute.

Nel 1998 la stessa OMS ha pubblicato una "sfida di genere" per le nazioni e le organizzazioni internazionali, un invito ad una migliore valutazione dei fattori di rischio che coinvolgono la salute delle donne, allo sviluppo di strategie preventive per ridurre l'impatto delle malattie che affliggono maggiormente le donne e ad uno sforzo maggiore per comprendere perché gli uomini muoiono prima delle donne⁽²⁾. Il doppio carico di lavoro, la propensione femminile ad occuparsi prima dei bisogni e della salute degli altri e poi di quelli propri, un interesse per la salute femminile prevalentemente circoscritto agli aspetti riproduttivi e la limitata partecipazione delle donne agli studi clinici di efficacia dei nuovi farmaci sono tutti fattori che dimostrano come le donne siano ancora svantaggiate rispetto agli uomini nella tutela della propria salute. Peraltro, vivendo più a lungo degli uomini, le donne sono anche maggiormente soggette a patologie di tipo cronico, consumano più farmaci e svolgono un ruolo importante all'interno della famiglia nell'assicurare l'appropriatezza delle cure per il partner e per i figli.

Perché "genere" e salute della donna? In tutte le culture e i continenti le donne controllano meno potere e minori risorse economiche degli uomini. Questo fatto conferisce agli uomini, un vantaggio economico,

Basato su una relazione tenuta in occasione del XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

politico, educativo, ma anche nell'accesso all'utilizzazione del sistema sanitario e nella tutela della salute. Le donne, al contrario, hanno minore equità di utilizzo dei servizi sanitari pubblici di base ed avanzati, in una misura che i medici ed esse stesse spesso sottostimano.

Il problema è emergente se si considera che le malattie cardiache e l'ictus cerebrale rappresentano la principale causa di mortalità ed invalidità "femminile" nel mondo occidentale. Complessivamente uccidono più di 500.000 donne americane all'anno, numero pari al 41.3% della mortalità femminile complessiva, e 3 volte più elevato di quello attribuibile a tutti i tipi di tumori messi assieme⁽³⁾.

In Italia le donne che ogni anno muoiono per malattie cardiovascolari sono circa 120.000 e, nonostante questa evidenza, si tende a considerare ancora la malattia coronarica come specifica del sesso maschile. Appare pertanto chiaro come sia corretta l'affermazione provocatoria secondo cui il maggior fattore di rischio cardiovascolare della donna, definito anche il "paradosso femminile", sia la sua mancata consapevolezza di essere a rischio come o più dell'uomo. Per molti anni, infatti, lo studio della malattia coronarica e dei suoi fattori di rischio ha interessato prevalentemente gli uomini, data la loro maggiore frequenza di malattia in età media, come pure la loro tendenza ad ammalarsi più precocemente delle donne e con maggiore rischio di morte. Nell'ultimo decennio si è invece consolidata una

progressiva presa di coscienza scientifica e clinica della specificità della cardiopatia ischemica "rosa" quanto a substrati patologici e fisiopatologia, diversi dal semplice trasferimento al genere femminile dell'insieme dei meccanismi che caratterizzano la cardiopatia ischemica "azzurra". Peculiarmente diverse nella donna appaiono alcune caratteristiche nella storia della cardiopatia ischemica, della stessa placca aterosclerotica, della fisiopatologia delle sindromi coronariche acute (erosione di placca nella donna, rottura di placca nell'uomo, nella modalità di espressione clinica e di responsività ai diversi trattamenti, nonché nella prevalenza di complicanze in seguito ad interventi percutanei o chirurgici di rivascularizzazione⁽⁴⁾).

Queste diversità sono emerse nonostante l'uso di strumenti predittivi e diagnostici e l'elaborazione di indici di riferimento siano ottimizzati per la cardiopatia ischemica del cuore maschile.

Molte nazioni si sono mosse negli anni fondando Società di Medicina di Genere; fra le più all'avanguardia gli Stati Uniti d'America, la Germania, la Svezia, l'Austria, Israele e ora anche l'Asia sud-orientale. Nel nostro Paese esistono forze ancora parzialmente frammentate, ma alcuni gruppi stanno lavorando in modo attivo sull'argomento.

Nel 2007 è nata la "International Society of Gender Medicine" (IGM), che ha coagulato tutti i paesi europei

Tabella 1. *Rischio di manifestare aterosclerosi e/o fattori ad essa correlati nelle malattie autoimmuni della donna. IMT: spessore intima-media; aPLs: anticorpi antifosfolipidi (M.G. Modena, M. Volpe. Prevenzione dell'Infarto del Miocardio nella Donna. Documento SIPREC, 2010).*

Malattia	Evidenze disponibili	Fattori coinvolti
Artrite reumatoide	Elevata prevalenza di coronaropatia, incremento dell'aterosclerosi subclinica (studi ecografici su IMT a livello carotideo)	Elevata prevalenza di fattori di rischio classici per aterosclerosi, Metotrexate (incrementa l'omocisteina plasmatica). Terapia con corticosteroidi o FANS
Lupus eitematosus sistemicus	Elevata prevalenza di coronaropatia, incremento dell'aterosclerosi subclinica (alcuni studi ecografici su IMT a livello carotideo, calcio coronarico e scintigrafia miocardica)	Elevata prevalenza di fattori di rischio classici per aterosclerosi, terapia con corticosteroidi, presenza di aPLs
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (aPLs)	Trombofilia, incremento dell'aterosclerosi subclinica (studi ecografici su IMT a livello carotideo) elevata prevalenza di aPLs in pazienti con malattia microvascolare, presenza di aPLs predittiva di futura malattia cardiovascolare nella popolazione generale	Trombofilia e ruolo proaterogenetico diretto dell'aPLs
Sclerodermia (sclerosi dermica)	Elevata prevalenza di malattia microvascolare. Pochi gli studi sull'aterosclerosi	Incremento dello stato di stress ossidativo, presenza di anticorpi anti-celle endoteliali
Vasculiti sistemiche	Incremento dell'aterosclerosi subclinica (studi ecografici su IMT a livello carotideo nella granulomatosi di Wegener). Poco studiate altre malattie.	Flogosi vascolare cronica, lesività diretta su macro- e microvasi
Sindrome di Sjögren	Suggerita, non provato definitivamente l'elevato rischio cardiovascolare	Sconosciuti

Tabella 2. Correlazione fra disendocrinopatie e infarto (IMA) nella donna (M.G. Modena, M. Volpe. Prevenzione dell'Infarto del Miocardio nella Donna. Documento SIPREC, 2010).

Disendocrinopatia	Fattori di rischio (FR) CV associati	Prevalenza di IMA	Intervento
Menopausa	Potenzialmente tutti presenti	Aumentata	Prevenzione primaria Eventuale screening CHD*
PCOS	Obesità Insulino-resistenza	Incerta	Terapia specifica Trattare i FR
Acromegalia	Ipertensione Insulino-resistenza/diabete Iperlipidemia	Aumentata	Terapia specifica Trattare i FR
Ipotiroidismo	Ipertensione Ipercolesterolemia	Aumentata	Screening CHD*
Iperitiroidismo	<i>Possibile slatentizzazione di CHD preesistente</i>		Terapia specifica adeguata sorveglianza
Iperaldosteronismo	Ipertensione Sindrome metabolica	Aumentata	Terapia specifica Trattare i FR
M. di Cushing	Ipertensione Diabete iperlipidemia	Aumentata	Terapia specifica Screening CHD*
Feocromocitoma	Ipertensione Incerta	Terapia specifica Sorveglianza	

* Screening CHD può avvalersi di test diagnostici sequenziali: ECG, ECG da sforzo, test di imaging anatomico e funzionale.

sopracitati, Israele e gli Stati Uniti. Quello che ha caratterizzato e caratterizza le attività delle diverse Società di Medicina di Genere è lo sforzo scientifico e operativo ad ottemperare al primo dei due “items” dell’OMS, ovvero lo sviluppo di strategie preventive per ridurre l’impatto delle malattie che affliggono maggiormente le donne. In questo ambito la Società Italiana di Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC) ha elaborato un documento, che è stato presentato e condiviso con l’IGM, per i molteplici aspetti comuni nelle diverse realtà rappresentate⁽⁵⁾.

È così emerso che è consolidato l’effetto dei fattori di rischio tradizionali sulla malattia cardiovascolare femminile. Ancora in fase di studio è invece la capacità predittiva di fattori di rischio genere-specifici, quali il numero di gravidanze, l’ovaio policistico, l’ipertensione gravidica con eclampsia e pre-eclampsia, il diabete gestazionale e la stessa menopausa. Per ultimo l’utilità di marcatori di danno d’organo, come l’ipertrofia ventricolare sinistra, ed effetti addizionali dei fattori di rischio classici (ipertensione, dislipidemia, fumo e diabete nonché sindrome metabolica e obesità), è in corso di valutazione da parte di studi clinici che dovranno definirne l’utilità come predittori di rischio aggiuntivi.

Ancora si è osservato che le differenti morbilità e mortalità femminile vengano osservate non solo nell’ambito specifico della cardiopatia ischemica ma in un

più vasto ambito di morbilità cardiovascolare e sistemica dalla quale non è possibile scindere e dissociare la cardiopatia ischemica stessa. Infatti alcune malattie più frequenti nel genere femminile quali le malattie autoimmuni, la patologia tiroidea, le malattie reumatologiche, le malattie scheletriche come l’osteoporosi e le malattie neuro-degenerative rendono il profilo delle comorbilità peculiare nella donna rispetto all’uomo (Tabelle 1, 2).

Tutte queste condizioni condividono peraltro un pabulum infiammatorio comune e il deficit di estrogeni. Il ruolo protettivo di questi ormoni sull’organismo femminile tutto, ed in particolare sull’apparato cardiovascolare, è ben chiarito dalla protezione che essi conferiscono alla salute femminile fino alla menopausa. Il deficit estrogenico peri-menopausale può causare sintomi e vere patologie che solo un sano stile di vita può correggere. Non esistono allo stato attuale indicazioni per l’inizio di una terapia ormonale in menopausa con finalità di prevenzione cardiovascolare.

La donna presenta inoltre fattori di rischio peculiari per lo sviluppo di insufficienza cardiaca a tutte le età: in età fertile infatti si configurano nella cardiomiopatia peripartum e in tutte le fasce di età nella chemioterapia per cancro della mammella. Infine l’ipertensione e il diabete sono fattori di rischio che, se insorgono in epoca gestazionale, sono particolarmente aggressivi, ma presentano inoltre un’incidenza cre-



Figura 1. Copertina del New York Magazine del 4 ottobre 2011 sul tema "Is fifty years old too old to have kids?" che fa il verso alla copertina di Vanity Fair's dedicata a Demi Moore in identica posa.

sciente con l'età con un elevato rischio di sviluppo di insufficienza cardiaca diastolica poi sistolica e di cardiopatia ischemica. L'ipertensione pertanto, alla luce delle nuove acquisizioni emerse, è un fattore di rischio per la donna in tutte le età. Nei vari confronti delle diverse Società Internazionali è recentemente emerso che nella donna in età fertile l'ipertensione giovanile e l'ipertensione gestazionale con il rischio di pre-eclampsia, sono i più importanti fattori prognostico e fattore di rischio per lo sviluppo di ipertensione nell'età più avanzata. L'ipertensione poi, in post-menopausa e nella terza età, è predittiva di cardiopatia ischemica e di insufficienza cardiaca diastolica e sistolica.

L'insufficienza cardiaca infine è alla base del frequente sviluppo di fibrillazione atriale che, spesso nella donna, è asintomatica, o meglio, silente e pertanto non viene trattata adeguatamente con anticoagulanti e sta alla base della demenza vascolare da embolia cerebrale recidivante che comporta onerosi problemi socio-sanitari.

La IGM e altre Società Nazionali europee e statunitensi stanno affrontando un nuovo problema emergente, quello della gravidanza ritardata, legata a necessità emergenti di lavoro e/o di carriera in una realtà

che vede la donna sempre più impegnata nella fascia di età che un tempo la vedeva orientata a procreare. Si sta pertanto osservando un crescente ricorso alla terapia della sterilità. Questo comporta una dilazione della gravidanza e un crescente ricorso a terapie che espongono la donna a "bombardamenti" ormonali in età relativamente avanzata, che si profilano come possibile futuro nuovo profilo di rischio. L'allarme è già stato lanciato anche da riviste non scientifiche (Figura 1).

Si può pertanto asserire che in termini di prevenzione, o meglio, di percezione di prevenzione, siamo arrivati a un livello discreto nell'ambito delle Società Internazionali di Medicina di Genere. Idealmente una "Clinica per le Donne" dovrebbe prevedere una team multidisciplinare, convergere in un "centro ideale", che dovrebbe vedere accorpate: l'ambulatorio della gravidanza a rischio, quello della menopausa, quello dell'insufficienza cardiaca e quello che oggi è chiamato "il punto mammella", tutti strettamente connessi con il Medico di Medicina Generale. Il problema è che questo ideale si contrappone alla realtà socio-economico-sanitaria attuale, ma in Italia potrebbe essere realizzato nel contesto del potenziamento della Medicina territoriale.

Per quel che riguarda invece il secondo item post nel 1998 dall'OMS mirato ad uno sforzo maggiore per comprendere perché gli uomini muoiono prima delle donne, ritengo che questo rappresenti un target impossibile da perseguire. Non è pensabile infatti, nella realtà socio-economica attuale, ricampionare migliaia di soggetti di entrambi i sessi per valutare quali livelli di colesterolo, glicemia, funzione renale possano identificare quali siano i livelli patologici in grado di definire il rischio di sviluppo di malattia cardiovascolare nella donna rispetto all'uomo, su cui si sono standardizzati i livelli attuali di riferimento. Come pure è impensabile la valutazione dei markers di danno d'organo da ipertensione e diabete che differenziano i due sessi. In questo caso dobbiamo fermarci e accettare, con l'ammissione di un indiscutibile bias, che non possiamo che accettare che il modello maschile sia passivamente applicato al sesso femminile, con tutte le conseguenze in termini fisiopatologici, diagnostici, terapeutici e prognostici. In questo modo si consolida il grande gap fra teoria e realtà attuale, senza prospettive di risoluzione né oggi né mai.

Quali possono essere le risoluzioni del problema nel futuro?

Esprimendo un parere del tutto personale, ritengo che si possa arguire che la sfida consista:

- nell'incidere sulla formazione, introducendo nei Corsi di Laurea uno specifico percorso sulla Medicina di Genere;

- nel riuscire a scindere, a livello di informazione, il concetto di Medicina di Genere da quello di femminismo;

– nell'introdurre la problematica a livello politico-sanitario, partendo dal presupposto che la salute femminile rappresenta un indicatore noto del benessere della salute nazionale;

– sensibilizzando di conseguenza al problema il mondo maschile, attualmente del tutto distratto e insensibile alla tematica della Medicina di Genere;

– concentrando la ricerca sulla affascinante ipotesi (in assenza di studi clinico-epidemiologici ripetibili) che, nonostante il crescente cambiamento del suo profilo di rischio globale, la donna preservi un'immunità che solo un'ipotetica memoria ormonale estrogenica potrebbe giustificare;

– in una crescente networking fra le varie Società esistenti a livello internazionale, atto soprattutto a livello italiano, a superare inutili individualismi che indeboliscono le forze esistenti e basate su forti e documentabili evidenze scientifiche.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO Report on Health. Official record n.2. Proceedings and Final Acts of the International Health Conference held in New York from 19 June to 22 July 1946. (June 1948). 143p. http://whqlibdoc.who.int/hist/official_records/2e.pdf.
2. The World Health Report. Life in the 21st century A vision for all. Report of the Director-General 1998, Ginevra. http://www.who.int/whr/1998/en/whr98_en.pdf.
3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: Heart disease and stroke statistics - 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 125(1): 188-97, 2012.
4. Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, Burke AP, Bocciarelli M, Specchia G, Virmani R. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart* 82: 269-272, 1999.
5. Modena M.G., Volpe M. Prevenzione dell'Infarto del Miocardio nella Donna. Documento SIPREC 2010. http://www.nannimagazine.it/_resources/_documents/Uploaded-Files/File/MIOCARDIO.pdf.

