

La medicina di genere: una missione per il terzo millennio



segreteria@aemmedi.it

A cura di

Patrizia Li Volsi
Sacile (PN)

Il Giornale di AMD, 2014;17:116-118

La maggior parte degli studi clinici ed epidemiologici degli ultimi trent'anni hanno riguardato un solo sesso: la medicina di genere è una dimensione ancora negletta.

La medicina specifica di genere è lo studio di come le malattie differiscano tra uomini e donne in termini di fisiopatologia, segni clinici, prevenzione, trattamento e impatto psico-sociale.

In questa revisione della letteratura, Giovannella Baggio e Coll.⁽¹⁾ mettono a fuoco alcune tra le principali differenze di genere in cinque grandi campi della medicina, come malattie cardiovascolari, metabolismo dei farmaci (farmacocinetica e farmacodinamica), incidenza del cancro ed effetti collaterali della chemioterapia, malattie epatiche e osteoporosi.

Malattie cardiovascolari

Nel corso degli ultimi decenni, gli studi clinici e la ricerca in modelli animali sono stati sbilanciati per genere.

La mortalità per malattie cardiovascolari e per malattia coronarica (CHD) non è diminuita nelle donne negli ultimi 30 anni come invece è accaduto per gli uomini. La mortalità da infarto miocardico acuto dopo i 70 anni è più alta nelle donne rispetto agli uomini e la sopravvivenza a 6 mesi è più bassa per le donne. Molto spesso la CHD nelle donne è sottostimata soprattutto in giovane età o in presenza di diabete e la malattia è più grave e complicata.

Inoltre, le donne hanno una maggiore frequenza cardiaca a riposo, un intervallo QT più lungo, con aumento del rischio di torsione di punta indotta da farmaci. Le donne con fibrillazione atriale sono ad alto rischio di ictus e nel contempo sono meno trattate con anticoagulanti e ricevono meno procedure di ablazione degli uomini.

L'ictus di qualsiasi origine è più frequente nelle donne che negli uomini. In gran parte delle ricerche su dislipidemia e CHD sono coinvolti solo uomini di mezza età e solo in pochissimi casi sono indagate piccole coorti di donne.

Il diabete di tipo 2 è un potente fattore di rischio coronarico nelle donne, aumenta il rischio di sviluppare o

morire di CHD da tre a sette volte, rispetto all'aumento del rischio di due-tre volte negli uomini.

Farmacologia

Le differenze di genere nella farmacocinetica (PK) e nella farmacodinamica (PD) dei farmaci sono state riconosciute e svolgono un ruolo chiave riguardo all'efficacia e ai profili di sicurezza dei farmaci.

Anche l'escrezione renale è potenzialmente influenzata dal genere, come dimostrato dalla clearance della digossina che, come riportato, è inferiore del 12-14% nelle donne rispetto agli uomini.

Mentre i dati di farmacodinamica legati al genere sono limitati, le evidenze suggeriscono che le donne siano più inclini allo sviluppo di effetti collaterali e a differenti risposte farmacologiche ai trattamenti, il che potrebbe tradursi anche in diversi esiti clinici. Seguono alcuni esempi di differenze di genere per i farmaci cardio-vascolari (CV).

Statine: riducono gli eventi CV e la mortalità per tutte le cause in uomini e donne ma il genere femminile è uno dei fattori di rischio predisponenti alla miopatia.

ACE-inibitori: sono efficaci nelle donne con scompenso cardiaco sintomatico (HF) ma i dati di efficacia nelle donne con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica sono inconcludenti. Gli effetti collaterali, per esempio la tosse, sono risultati significativamente più frequenti nel sesso femminile.

Bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB) e anti-antagonisti: utilizzati in strategie add-on nel trattamento di HF sono ugualmente efficaci in donne e uomini.

β -bloccanti (propranololo e metoprololo): raggiungono concentrazioni plasmatiche più elevate nelle donne che negli uomini, con conseguente aumento del rischio di tossicità.

Verapamil: L'aumento della biodisponibilità e la riduzione della clearance del verapamil assunto per via orale causa nelle donne rispetto agli uomini una maggiore riduzione della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca.

ASA: In un'analisi post hoc del Women Health Initiative study⁽²⁾, le donne di età ≥ 65 anni, hanno mostra-

to – con ASA – una significativa riduzione del rischio di ictus ischemico e una piccola riduzione del rischio di infarto del miocardio; tra le donne ≤ 65 anni di età, non c'era vantaggio sull'infarto miocardico e un piccolo beneficio nella riduzione del rischio di ictus. Nell'analisi stratificata riguardo al sesso, dati combinati sulle donne dagli studi WHS⁽²⁾, HOT⁽³⁾ e PPP⁽⁴⁾ indicano che la terapia con aspirina è stata associata con una significativa riduzione del 19% del rischio di ictus senza riduzione del rischio di infarto miocardico.

Cancro

La scarsa rappresentanza delle donne negli studi clinici è un punto cruciale.

Il **carcinoma del colon-retto** è la seconda causa di morte per cancro in entrambi i sessi in Europa e negli Stati Uniti. Uno studio retrospettivo su oltre 147.000 pazienti (dati SEER) ha dimostrato che il cancro del colon-retto si verifica nelle donne in media 5 anni più tardi rispetto agli uomini, la mortalità si è quindi spostata verso donne più anziane (di conseguenza dovrebbero essere rivalutata la durata degli screening nelle donne).

Vi sono significative differenze su base farmacogenetica della tossicità da fluoropirimidine nelle donne e vi è una minore tossicità dei farmaci anti-EGFR. Tutte queste caratteristiche dovrebbero influenzare la scelta dei protocolli di terapia.

Il sesso sembra influenzare sia lo sviluppo del **cancro del polmone** e l'efficacia dei trattamenti, soprattutto quelli biologici.

Recenti studi hanno dimostrato, in particolare, il ruolo degli estrogeni come fattore di rischio per NSCLC (non-small cell lung cancer). Le donne che ricevono terapia estrogenica sostitutiva mostrano un aumento del rischio di NSCLC con effetto additivo legato al fumo di sigaretta. Il genere femminile è un fattore prognostico indipendente nell'analisi multivariata, correlato con una prognosi migliore.

Pazienti di sesso femminile affette da **melanoma** in genere mostrano in modo significativo una più lunga sopravvivenza rispetto ai pazienti di sesso maschile.

Il **diabete di tipo 2** causa un aumento della mortalità dei malati di **cancro** di entrambi i sessi. Il tasso di mortalità delle femmine con diabete di tipo 2 è superiore a quello dei maschi. Esistono differenze di genere riguardo alla tossicità correlata alla chemioterapia. In particolare, le donne sono più a rischio di disfunzione ventricolare sinistra dopo chemioterapia con antracicline somministrate durante l'infanzia.

Numerosi studi hanno riportato un aumento della percezione del dolore nelle donne e una ridotta risposta agli **oppioidi**.

Per raggiungere lo stesso effetto antalgico, le dosi di **morfina** devono essere aumentate del 30% nelle donne rispetto agli uomini. Nonostante questo, di

solito le donne ricevono dosi più basse di oppioidi rispetto agli uomini con la stessa intensità di dolore.

Malattie del fegato

Il miglior esempio di differenze di genere è la **cirrosi biliare primitiva** (PBC). La PBC si manifesta con preponderanza nelle femmine (10:1).

Sovraccarico di ferro: non è una malattia gender-specifica, ma la sua prevalenza è maggiore negli uomini che nelle donne, in genere l'insorgenza della malattia è più tardiva nelle femmine che negli uomini, probabilmente a causa dell'effetto protettivo del periodo mestruale.

Steatosi epatica non alcolica (NAFLD): in realtà è considerata espressione epatica della sindrome metabolica. I dati raccolti dagli studi epidemiologici dimostrano che NAFLD è più diffusa negli uomini che nelle donne. I livelli circolanti di estrogeni potrebbero avere un effetto protettivo sullo sviluppo di steatosi epatica.

L'epatite C (HCV) è attualmente la causa più frequente di malattia epatica cronica, (cirrosi e carcinoma epatocellulare) e rappresenta un'indicazione importante per il trapianto di fegato nei paesi industrializzati. È stata descritta una probabilità due volte maggiore di essere infettate per le ragazze rispetto ai ragazzi e questo riflette differenze biologiche di genere nella suscettibilità o sulla risposta immunitaria alle infezioni. La progressione della fibrosi è inferiore nelle donne prima della menopausa ma questo vantaggio rispetto agli uomini scompare dopo la menopausa ed è possibile rallentare un'accelerazione con la terapia ormonale sostitutiva.

Metabolismo osseo e osteoporosi

Nell'adulto il rischio di qualsiasi tipo di frattura è due/tre volte superiore nelle donne rispetto agli uomini.

I tassi di mortalità dopo frattura dell'anca sono più elevati negli uomini rispetto alle donne. Durante il soggiorno in ospedale dopo frattura dell'anca, la mortalità è due volte maggiore negli uomini che nelle donne (10% vs 5%) e dopo 1 anno i tassi di mortalità possono raggiungere il 30-48% negli uomini, rispetto al 18-25% nelle donne. Questa differenza è dovuta principalmente alle comorbilità che precedono la frattura, che in generale sono peggiori negli uomini che nelle donne.

L'utilizzo della densitometria ossea come screening è almeno quattro volte superiore nelle donne che negli uomini. Questo suggerisce chiaramente una sottostima diagnostica genere-specifica per l'osteoporosi negli uomini.

Numerosi farmaci sono stati studiati per la prevenzione delle fratture vertebrali, non vertebrali e dell'anca

nelle donne ma al contrario, pochi dati sono disponibili per la prevenzione farmacologica delle fratture nei maschi.

Conclusioni

Emerge dalla letteratura come nei due sessi, anche per identica patologia, non sia sempre possibile applicare gli stessi protocolli di screening o di terapia e come i dati di farmacodinamica legati al genere siano limitati. La suscettibilità alle malattie e gli effetti collaterali dei farmaci mostrano differenze nei due sessi. L'evidenza scientifica suggerisce che le donne siano più inclini allo sviluppo di effetti collaterali e a differenti risposte farmacologiche ai trattamenti, cosa che potrebbe tradursi anche in diversi esiti clinici.

Inoltre l'utilizzo e la tempistica di alcune metodiche di screening mostra notevoli differenze tra i sessi suggerendo chiaramente una sottostima diagnostica genere-specifica.

Messaggio chiave. La medicina specifica di genere è lo studio di come le malattie differiscano tra uomini e donne in termini di fisiopatologia, segni clinici, prevenzione, trattamento e impatto psico-sociale.

La medicina genere-specifica ha necessità di ricostruire un equilibrio per capire come differenti segni

clinici, procedure diagnostiche ed esigenze terapeutiche siano diverse in uomini e donne.

Ricadute cliniche

Questa nuova dimensione della medicina ha bisogno di nuovi investimenti nella ricerca ma anche della riorganizzazione della didattica medica e delle politiche sanitarie.

BIBLIOGRAFIA

1. Baggio G, Corsini A, Floreani A, Giannini S, Zagonel V. Gender medicine: a task for the third millennium. Clin Chem Lab Med. 51:713-27, 2013.
2. Langer RD, White E, Lewis CE, Kotchen JM, Hendrix SL, Trevisan M. The Women's Health Initiative Observational Study: baseline characteristics of participants and reliability of baseline measures. Ann Epidemiol. 13(9 Suppl):S107-21, 2003.
3. Kjeldsen ES, Hedner T, Jamerson K et al. Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study: Home Blood Pressure in Treated Hypertensive Subjects. Hypertension. 31:1014-1020, 1998.
4. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A, PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. Diabetes Care. 26:3264-72, 2003.

