

Iss/Sif: Terzo Seminario nazionale sulla Salute della donna

Medicina di genere, una storia recente

di Giulio Maria Corbelli

La notizia è che l'Agenzia italiana del farmaco ha annunciato la creazione di un gruppo di lavoro dedicato all'approfondimento delle criticità legate al genere nell'ambito farmacologico. Così anche la massima istituzione nazionale riconosce l'importanza di interrogarsi su come agiscono i farmaci nella popolazione femminile. Eppure sono solo pochi anni che i professionisti sanitari italiani hanno cominciato a interessarsi della "medicina di genere". Fino a meno di dieci anni fa, la donna era considerata dai ricercatori così come da alcuni specialisti un "piccolo uomo": nella prescrizione dei farmaci, ad esempio, bastava proporzionare la dose al peso della paziente, mentre non ci si poneva neanche il problema che l'assenza di donne nei protocolli di sperimentazione dei farmaci potesse in qualche modo rappresentare un rischio da non sottovalutare. Ma l'impegno di alcuni medici, soprattutto di alcune donne medico, ha permesso al nostro paese di compiere passi in avanti anche in questo settore. Tra questi pionieri c'è senz'altro **Flavia Franconi**, professore di Farmacologia cellulare all'Università di

"In Italia la dimensione 'genere' non è ancora completamente accettata come strumento per la programmazione sanitaria e persistono ancora pregiudizi sia nel mondo della ricerca biomedica che nella società civile"



Sassari, dove coordina dal 2006 anche il dottorato di ricerca in Farmacologia di genere. **Professoressa Franconi, come è nato l'interesse per la medici-**

na di genere nel nostro paese? La medicina di genere nasce in Italia intorno all'anno 2000 per merito di persone operanti all'interno di alcune società scien-

tifiche come la Società di cardiologia, la Società di neurologia, la Società italiana di farmacologia e, più tardi, quella di diabetologia. Grazie agli sforzi

di queste persone negli ultimi due anni sono nate due società espressamente impegnate negli studi sulla medicina di genere; si tratta della Società di psicopatologia di genere e della Società italiana per la salute e la medicina di genere.

In qualità di coordinatrice del gruppo di lavoro della Sif sulla farmacologia gender-oriented, lei ha promosso diverse iniziative su queste tematiche...

Negli ultimi anni abbiamo organizzato eventi per portare queste tematiche a più persone possibili, sia realizzando incontri specifici su farmaci e donne sia nell'ambito del congresso nazionale della Sif. A partire dal gennaio 2004, ad esempio, abbiamo realizzato i Seminari nazionali sulla Salute della donna di cui questo ospitato dall'Iss è il terzo. Si tratta di iniziative in cui cerchiamo di coinvolgere tutti gli specialisti e anche i medici di medicina generale per trasferire le informazioni sulla medicina di genere direttamente in clinica.

Quali sono i professionisti sanitari a cui vi rivolgete in parti-

Se la malattia è femmina

■ **Rischio cardiovascolare associato al diabete mellito, sensibilità alle patologie infiammatorie o alle infezioni: sono alcuni dei settori specifici che sono stati approfonditi dai maggiori esperti italiani nel corso del Seminario romano**

Lo chiamano "health-mortality paradox" e mette a confronto il maggior ricorso a farmaci e ricoveri ospedalieri che si registra tra le donne con la loro maggiore longevità. Proprio così: le donne si ammalano di più eppure vivono più a lungo. Comprendere i meccanismi che sono alla base di

questa peculiarità è uno degli obiettivi della ricerca di genere, al centro del terzo Seminario nazionale sulla Salute della donna svoltosi all'Istituto superiore di sanità di Roma. Nel corso del Seminario, **Claudio Franceschi**, professore di Immunologia all'Università di Bologna e coordinatore scientifico del progetto europeo Geha sulla genetica della longevità, ha tenuto una lettura magistrale su "Geni, longevità e genere" in cui ha presentato alcuni risultati ottenuti raccogliendo informazioni sul patrimonio genetico di diversi centenari:

secondo questi dati, se arrivano "in salute" alla terza età, i maschi devono ringraziare i geni, mentre le femmine la capacità di adattamento. Prendendo in esame alcune varianti genetiche funzionali, come ad esempio quelle del Dna mitocondriale, "si riscontrano più di frequente correlazioni tra quelle varianti e la longevità nei maschi. Gli uomini, insomma, si appoggiano ai geni per arrivare ad una età avanzata in salute". Le donne, invece, vanno incontro al paradosso di cui sopra: si ammalano di più, ma di patologie non mortali, che "le fanno diventare più robuste", e

"in tutto il mondo vivono dai 4 fino ai 6-7 anni in più degli uomini". Gli uomini, in sostanza, hanno geni più "forti" mentre le signore "puntano su altri trucchi per sopravvivere di più - aggiunge Franceschi - siccome l'invecchiamento è l'insieme di accumulo di danni e adattamento ad essi", superare piccole malattie in qualche modo "neutralizza i danni e ci rende più forti".

Diabetiche a rischio

Alcune malattie, in effetti, assumono dei connotati più sinistri quando colpiscono le donne: per questo motivo, una lunga sessione pomeridiana del Seminario è stata dedicata al diabete mellito. Come ha sottolineato l'internista

dell'Università di Firenze **Rosanna Abbate**, sono noti da anni i legami tra malattia diabetica e problemi del sistema dell'emostasi collegati con la coagulazione e, soprattutto, la fibrinolisi che portano ad alterazioni protrombotiche. "Tutto questo - ha spiegato Abbate - non sembra essere modulato dal sesso: tuttavia esistono evidenze dagli studi di prevenzione primaria che il sesso femminile possa essere associato di per sé ad una minore efficacia nell'azione degli antiaggreganti". Partendo dalla valutazione del rischio cardiovascolare associato al diabete, l'internista fiorentina ha voluto ricordare che "alcuni studi hanno dimostrato che il sesso

PER DIFFONDERE tra tutti gli operatori una maggiore consapevolezza dell'importanza del genere nello svolgimento della professione sanitaria, la Società italiana di farmacologia (Sif) è impegnata da anni nell'organizzazione di una serie di iniziative formative. Come il Seminario nazionale sulla Salute della donna, giunto alla terza edizione, che si è svolto a Roma in collaborazione con l'Istituto superiore di sanità il 9 e 10 dicembre scorsi. In questa occasione i responsabili scientifici, Flavia Franconi, Walter Malorni e Stefano Vella, hanno convocato decine di relatori per evidenziare le significative differenze esistenti nell'insorgenza, nello sviluppo, nell'andamento e nella prognosi di diverse patologie

colare? E quale contributo danno i ginecologi?

I ginecologi sono i professionisti che da sempre fanno medicina della donna e in questo il loro ruolo istituzionale è chiaro: quello che ci preme incrementare è la consapevolezza che ci vuole il cardiologo della donna, il neurologo della donna e così via. Sono cioè le altre professionalità, non quella del ginecologo, che vanno stimolate su questo argomento. L'esigenza è di far raggiungere anche negli altri campi la coscienza che i ginecologi hanno già sviluppato ampiamente.

Le iniziative prese sulla medicina di genere dagli organismi internazionali hanno in qualche modo aiutato a promuovere la conoscenza di questo tema anche in Italia?

Avere dei documenti dell'Oms, che ha un Ufficio di genere e ha avviato esperienze importanti in questo campo, è stato fondamentale non per fare medicina di genere ma per andare dai decisori politici e stimolarli a non restare indietro su questo tema. Non è stato quindi determinante ma strumentalizzato per stimolare le istituzioni.

E quali risposte avete avuto dalle istituzioni?

Abbiamo svolto un lavoro mol-

to accurato per cercare di informare i *decision maker* su tutte le problematiche legate alla salute e al genere: nel 2005 abbiamo avviato il Progetto "La salute delle donne" nato da un tavolo tecnico istituito presso la Segreteria dell'allora sottosegretario alla salute Elisabetta Alberti Casellati, al quale hanno partecipato, oltre alla Sif, l'Istituto superiore di sanità, l'Agenzia italiana del farmaco, l'Agenzia per i servizi sanitari regionali e l'Università di Sassari. Purtroppo questo lavoro non ha potuto avere le ripercussioni pratiche che erano previste: io avrei dovuto fare dei modelli sperimentali nella farmacologia di genere, il dipartimento del farmaco dell'Istituto superiore di sanità doveva studiare le nuove patologie di genere e così via. Dopo questa esperienza, Li-



Flavia Franconi, professore di Farmacologia cellulare all'Università di Sassari

via Turco ha istituito la Commissione per la salute della donna che avrebbe dovuto lavorare tre anni e ha potuto lavorare un anno solo per la caduta del Governo: in quest'anno ha prodotto un documento scientifico-politico sullo stato di salute della donna. In questo documento io mi occupavo del settore chiamato "Approccio di genere alla salute" e nel poco tempo avuto abbiamo emanato delle raccomandazioni su come dovrebbero essere fatti gli studi clinici per incrementare la presenza delle donne. Questo ha portato il Comitato nazionale di bioetica ad approvare nella seduta del 28 novembre 2008 il parere "La sperimentazione farmacologica sulle donne", un documento che, a partire dall'analisi dei dati sulla sperimentazione clinica sulle donne, rileva la sottorappresentatività nell'arruolamento e la scarsa elaborazione differenziata dei risultati, con particolare riferimento alle patologie non specificamente femminili. Con questa iniziativa il Comitato ha proposto linee bioetiche per favorire una corretta partecipazione femminile nelle sperimentazioni a partire dalla consapevolezza che una farmacologia "neutrale" rispetto alle differenze sessuali presenta dei chiari pericoli.

Perché è difficile promuovere la presenza femminile negli studi clinici?

In parte perché i soggetti che sponsorizzano gli studi hanno paura dei rischi per la salute che, nel caso delle donne, sono senz'altro maggiori e coinvolgono anche eventuali figli. Ma anche perché le donne hanno difficoltà oggettive legate proprio al genere: la donna, quando deve andare all'ospedale per fare gli esami o la visita, deve anche preoccuparsi che qualcuno porti i bambini a scuola o assolvere tutti gli altri compiti che gravano su di lei. E poi stare in uno studio clinico costa e sappiamo che le donne sono mediamente più povere degli uomini. Queste sono difficoltà di cui gli sponsor degli studi clinici si devono fare carico.

Nasce un piano strategico per la salute della donna

Capitanato dall'Istituto superiore di sanità, coinvolge cinque Regioni e diversi enti universitari per portare su tutto il territorio nazionale la ricerca di genere e sviluppare linee guida specifiche

Il terzo Seminario nazionale sulla Salute della donna organizzato dalla Sif e dall'Iss è stato anche l'occasione per presentare il progetto nazionale "La medicina di genere come obiettivo strategico per la sanità pubblica: l'appropriatezza della cura per la tutela della salute della donna", che ha ricevuto un finanziamento di 2,7 milioni di euro dal ministero del Welfare.

Si tratta di un piano articolato in varie sezioni che mira a superare il concetto di medicina di genere intesa come problematica ginecologica o andrologica, per esaminare la patogenesi di patologie genere-associate come quelle cardiovascolari, (auto)immuni, metaboliche, ecc., valutare l'appropriatezza delle cure, gli strumenti di prevenzione e definire adeguate linee guida. Il progetto, approvato ad ottobre e in via di attivazione, vede l'Istituto superiore di sanità nel ruolo di capofila e coinvolge cinque Regioni e diversi istituti universitari, estendendosi su tutto il territorio nazionale e presentandosi come un'iniziativa trasversale che prende in considerazione diverse emergenze che riguardano la salute della donna. Il programma si pone come obiettivo quello di promuovere indagini in ambiti preclinici, clini-

ci, sociologici ed economici al fine di individuare le basi per una progettazione ed uno sviluppo di sanità che tenga conto delle differenze di genere, protocolli di prevenzione genere-mirati, linee guida specifiche e le influenze dell'ambiente sulla salute. L'iniziativa è articolata in cinque progetti: il primo, capitanato da **Stefano Vella** dell'Iss, riguarda le "Malattie metaboliche e salute della donna: studi patogenetici e approcci terapeutici innovativi"; il secondo sugli "Ormoni sessuali come determinanti di genere nella risposta immune e nello sviluppo di malattie autoimmuni e metaboliche" è coordinato da **Mauro Picardo** dell'Irccs-Ifo; il terzo progetto affronta gli "Interferenti endocrini negli ambienti di lavoro e salute della donna" ed è curato da **Alessandra Pera** dell'Ispe; il quarto, coordinato da **Angelina De Sarro** della Regione Sicilia, analizza le "Malattie iatrogene e reazioni avverse ai farmaci"; infine il quinto progetto riguarda i "Determinanti della salute della donna, medicina preventiva e qualità delle cure" e vede **Flavia Franconi** dell'Università di Sassari come coordinatrice. Nel programma sono coinvolte unità operative con attività e competenze cliniche, altre con attività e competenze essenzialmente sperimentali e altre ancora che prevedono una attività di ricerca di laboratorio affiancata e integrata con partner clinici insieme a sociologi ed economisti.

"Queste diverse componenti – spiega Stefano Vella, coordinatore del Progetto strategico – rappresentano il valore aggiunto del progetto che integra gli aspetti della ricerca di base e clinica con le scienze umane per una analisi completa del rapporto della donna con l'ambiente sociale al fine di fornire strumenti innovativi sia a tutela della salute della donna che utili allo sviluppo di una nuova medicina di genere".

Le donne vivono più a lungo ma si ammalano di più ed usano di più i servizi sanitari

Fruizione dei servizi sanitari (dati Istat, 2007)

	Uomini	Donne
Visite generiche	13,8%	18,2%
Visite specialistiche	12,4%	16,1%
Visite a pagamento 59%	54,9%	59,0%
Accertamenti diagnostici	10,8%	12,8%
Consumo di farmaci	39,5%	50,7%
Ricoveri ospedalieri	Non differente	Non differente
Servizi di riabilitazione	3,1%	4,1%
Vaccinazione antinfluenzale	18,8%	21,5%

femminile è un fattore di rischio significativo per ictus ischemico in corso di fibrillazione atriale e nostri dati dimostrano che il sesso femminile è un fattore di rischio di eventi ischemici in corso di FA in corso di terapia anticoagulante orale ben condotta". Sul tema del "profilo lipidico e rischio vascolare nel diabete e nella sindrome metabolica nella donna" è intervenuto **Cesare Sirtori**, direttore del Centro universitario per le dislipidemie dell'A.O. Niguarda di Milano: "La presenza della malattia diabetica – ha precisato – elimina la protezione conferita dal sesso femminile sul rischio cardiovascolare, che diviene quindi simile a quello del maschio". Particolarmente

interessanti i risultati provenienti dallo studio, svolto presso il Centro diretto da Sirtori, sulle manifestazioni della sindrome metabolica: "Si è notato, fra l'altro, come nelle donne sia frequente una sindrome caratterizzata da normale peso corporeo e *Body mass index* con però una circonferenza addominale oltre i valori normali, cioè superiore agli 88 cm. La presentazione della SM nella donna, specie in età post-menopausa, potrebbe quindi rappresentare una manifestazione tardiva della cosiddetta 'obesità normopeso' riscontrabile in giovane età e caratterizzata da aumento della massa adiposa oltre la soglia del 30%".

Cellule e anticorpi

Durante la seconda giornata i riflettori sono stati puntati su altre patologie che presentano quadri specifici nella popolazione femminile. Nell'ambito dell'esame della malattie infiammatorie e immunitarie, sono stati presentati i risultati di brillanti studi su cellule e sistema immunitario: su quest'ultimo argomento è intervenuta **Angela Santoni** del Dipartimento di medicina sperimentale dell'Università Sapienza di Roma chiedendosi se esista un dimorfismo sessuale nella risposta anticorpale. È infatti noto che le donne hanno una aumentata produzione di anticorpi, soprattutto producono un maggior numero di cellule

CD4+ e questo porta a un incremento del rapporto CD4/CD8. Si registra anche una maggiore produzione di citochine di tipo 2 associate a gravidanze di successo. In generale, le donne risultano essere più resistenti alle infezioni microbiche e ne subiscono effetti meno dannosi. Tuttavia, se è vero che le donne presentano conseguenze meno severe da virus come l'influenza, subiscono invece danni più gravi da altri come l'herpes simplex o l'Epstein-Barr. Scendendo al livello della cellula, **Walter Malorni** del Dipartimento del farmaco dell'Iss ha presentato alcuni risultati della sua indagine sulla morte cellulare, un processo associato a diverse patologie: "Sia l'apoptosi che l'autofagia –

ha spiegato – sono state associate alla patogenesi di malattie degenerative, autoimmuni e infettive nonché all'insorgenza dei tumori". Solo più recentemente questo aspetto è stato affrontato in un'ottica di genere: "È stato osservato che i meccanismi che determinano la sopravvivenza o la morte cellulare sono anche associati al 'sesso' della cellula. Cioè cellule isolate da maschi o da femmine presentano differenti caratteristiche e suscettibilità ai farmaci ed agli agenti pro- o anti-apoptotici". "Queste ricerche – ha concluso Malorni – possono rappresentare un'importante e nuova prospettiva terapeutica nell'ambito della medicina di genere".