

MEDICINA DI GENERE: L'IMPATTO DELLE DIFFERENZE DI SESSO E DI GENERE NELL'ASSISTENZA SANITARIA



la medicina
delle differenze

Roberta Masella, Luca Busani, Anna Ruggieri ed Elena Ortona
Centro di Riferimento di Medicina di Genere, ISS

RIASSUNTO - La Medicina di Genere è un nuovo approccio trasversale alle diverse discipline mediche. La comprensione degli effetti del sesso e del genere sullo stato di salute e di malattia, permette di fornire cure personalizzate e più efficaci. In Italia, la Legge n. 3/2018 per l'applicazione della Medicina di Genere, il Piano Nazionale per la Medicina di Genere e l'Osservatorio presso l'Istituto Superiore di Sanità, indirizzeranno il Servizio Sanitario Nazionale verso l'equità e l'appropriatezza degli interventi mettendo la persona al centro delle cure.

Parole chiave: genere; sesso; equità

SUMMARY (*Gender Medicine: the impact of sex and gender differences in healthcare*) - Gender Medicine is a novel approach to be considered in every medical specialties. By understanding how sex and gender influence health and disease status, healthcare providers can deliver personalized and effective care. In Italy, the 3/2018 law, the National Plan for Gender Medicine and the Observatory at the Istituto Superiore di Sanità promoting the Gender Medicine application will target healthcare systems to adopt a patient-centered approach that considers the diverse needs of individuals, ultimately leading to improved health outcomes for everyone.

Key words: gender; sex; equity

elena.ortona@iss.it

La Medicina di genere (MdG) studia l'influenza del sesso e del genere sullo stato di salute e di malattia degli individui. Con il termine "sesso" si intende l'insieme delle caratteristiche biologiche con le quali una persona nasce, ad esempio i cromosomi, le gonadi, i genitali esterni, gli ormoni sessuali. Una persona può nascere con caratteristiche sessuali maschili, femminili o più raramente intersezionali. Con il termine "genere" invece si intende l'insieme delle caratteristiche socio-economiche e culturali che definiscono e attribuiscono il genere femminile e maschile.

La MdG quindi rappresenta un approccio da considerare trasversalmente in tutte le specialità mediche. Considerare il sesso e il genere nelle azioni di prevenzione e di cura è necessario per promuovere l'equità e l'appropriatezza degli interventi e realizzare azioni efficaci nella promozione della salute contribuendo a rafforzare la "centralità della persona" e ad applicare una medicina personalizzata (1).

Per tutto questo la MdG deve essere percepita come obiettivo strategico per la sanità pubblica. Essere uomo o donna influenza fortemente nel determinare differenze di salute e di malattia, in particolare per quanto riguarda l'esposizione a fattori di rischio, l'insorgenza, l'incidenza, la progressione, la risposta ai trattamenti e la prognosi. Lo stato di salute o di malattia può essere quindi influenzato non solo da aspetti biologici legati al sesso ma anche da fattori di genere dipendenti dall'ambiente e dallo stile di vita.

I dati epidemiologici mostrano chiaramente che essere uomo o donna ha di per sé un effetto sullo stato di salute e di malattia delle persone. Le donne vivono più a lungo degli uomini ma, se si considerano gli anni di vita in buona salute, il vantaggio a favore delle donne è minore.

Molte malattie presentano differenze di sesso e genere per incidenza, decorso o sintomatologia, come ad esempio le malattie cardiovascolari, le ►



malattie neurodegenerative, i tumori, le malattie autoimmuni, le malattie infettive e le malattie respiratorie.

Le malattie cardiovascolari, in particolare, rappresentano un esempio paradigmatico delle differenze di sesso e genere (2). Esse, classicamente considerate un problema maschile, sono, invece, la principale causa di morte delle donne, per diversi fattori fra cui i più rilevanti sono la sottostima e la difficoltà di riconoscere i sintomi, spesso differenti da quelli maschili, da parte delle donne stesse e dei medici; ciò comporta ritardi nella diagnosi e nei trattamenti terapeutici e di conseguenza una prognosi peggiore. L'infarto del miocardio, ad esempio, spesso nelle donne non si manifesta con il classico dolore al braccio sinistro, ma con nausea e mancanza del respiro e viene facilmente interpretato come un problema dell'apparato digerente.

Ci sono numerosi altri esempi di patologie considerate specifiche per uno dei due sessi. Fra queste, l'osteoporosi, considerata un problema femminile (si stima che colpisca in Italia circa 4 milioni di donne) interessa anche 1 milione di uomini che sono pertanto esposti al rischio di fratture; a tal riguardo è sufficiente riportare che nella popolazione anziana, la mortalità conseguente alla frattura del femore è maggiore negli uomini rispetto alle donne. È importante sottolineare che per gli uomini non è prevista una prevenzione specifica e i valori standard della MOC si basano su dati ottenuti dalla diagnosi su donne.

Un altro importante esempio di differenze di sesso e genere è quello della risposta immunitaria. Le donne hanno una risposta immunitaria, sia innata che acquisita, più forte degli uomini, forse anche per motivi

evoluzionistici legati alla conservazione della specie. Tutto ciò rappresenta un'arma a doppio taglio perché rende le donne più resistenti alle infezioni e ai tumori, ma anche più suscettibili alle malattie autoimmuni e infiammatorie.

Ultimo e attuale esempio è quello del COVID-19, malattia che si è dall'inizio manifestata con una severità e letalità drammaticamente più elevata negli uomini rispetto alle donne per tutte le fasce di età. Questa differenza è in parte dovuta a fattori comportamentali: gli uomini bevono e fumano più delle donne e il fumo e l'alcol sono fattori prognostici negativi in COVID-19. D'altra parte, le donne sono più attente al rispetto delle regole e ad ascoltare le raccomandazioni del personale sanitario, ad esempio sull'uso dei dispositivi di protezione e sull'igiene delle mani. Tuttavia, la differenza tra uomini e donne nell'infezione da SARS-CoV2 è prevalentemente dovuta a fattori biologici. Gli ormoni sessuali, in particolare, modulano l'espressione dei recettori e co-recettori del virus a livello cellulare e la più forte risposta immunitaria nelle donne sono tra le principali cause della maggiore severità e letalità maschile.

Da questi esempi e da molti altri è chiaro quanto sia importante promuovere la diffusione della MdG intesa come un cambiamento culturale che colloca la persona al centro del percorso di cura (3). Il fine ultimo, quindi, dovrebbe essere arrivare a una medicina personalizzata, per il raggiungimento del potenziale stato di salute a cui ognuno deve aspirare e che deve essere garantito a prescindere dalle condizioni socio-economiche, dall'etnia, dal pensiero, dalla lingua e dalla religione e, ovviamente, a prescindere dal genere.

La ricerca in ottica di genere

Per anni si è pensato che corpo maschile e femminile differissero solo per le dimensioni e per la fisiologia riproduttiva, assumendo di fatto un'ipotetica "norma maschile" dalla quale le donne sfuggivano solo per alcune caratteristiche. L'epidemiologia ha avuto un ruolo importante nel far emergere le differenze tra uomini e donne nello sviluppo, nella sintomatologia e nel decorso delle patologie, facendo slittare il paradigma da una norma puramente maschile verso l'idea di una MdG.

Nella ricerca preclinica, clinica e farmacologica la considerazione dei parametri di sesso e genere è essenziale non solo nella presentazione delle analisi, ma anche in fase di progettazione dello studio (4).

Negli studi preclinici è fondamentale utilizzare cellule che derivano da organismi di entrambi i sessi perché è dimostrato come cellule isolate da organismi di sesso femminile rispondano diversamente agli stress rispetto a quelle isolate da organismi di sesso maschile. Le cellule "femminili" sono più adattabili e in grado di sopravvivere meglio, mentre le cellule "maschili" vanno più facilmente incontro a morte in presenza di uno stress.

Per quanto riguarda gli esperimenti su modelli animali, in genere si utilizzano animali di sesso maschile per evitare la variabilità dovuta agli ormoni sessuali negli animali di sesso femminile. Questo succede persino quando sono analizzati farmaci da utilizzare in malattie che colpiscono prevalentemente il sesso femminile. Nella sperimentazione preclinica è quindi evidente la necessità di utilizzare animali di entrambi i sessi.

Per quanto riguarda gli studi clinici, le donne sono da sempre sotto-rappresentate; ne risulta che in alcuni casi l'approvazione dei farmaci si basa su risultati ottenuti su una popolazione prevalentemente di sesso maschile.

Negli studi sperimentalini, la stratificazione per sesso e genere dei dati, pur essendo assolutamente necessaria, non è sufficiente. È necessario, infatti, un cambio di paradigma che tenga conto delle differenze di genere e di sesso fin dall'impostazione del disegno dello studio. Come impostare la ricerca, quindi? Innanzitutto bisogna individuare le differenze arruolando individui di entrambi i sessi e analizzando i dati disaggregati. Il passo successivo consiste nell'identificare i fattori alla base delle differenze e che possono essere genetici, epigenetici, ormonali o fattori legati all'ambiente e allo stile di vita. Una volta individuati i fattori responsabili si può intervenire su questi al fine di sviluppare percorsi di prevenzione, diagnosi e cura, sesso e genere specifici.

La MdG in Italia

Il Centro di Riferimento per la MdG (MEGE) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), fin dall'inizio della sua istituzione nel 2017, ha contribuito alla creazione di una rete di collaborazioni su tutto il territorio nazionale che vede coinvolte associazioni scientifiche, federazioni professionali, università e Regioni. Un passaggio molto importante nel nostro Paese è rappresentato, all'inizio del 2018, dall'approvazione della Legge n. 3/2018 (www.iss.it/documents/20126/6744472/All.+1+legge-11-gennaio-2018--n3.pdf/e0e4b963-3338-c03a-d3a3-2d35df8507ce?t=1662034758352) che, per la prima

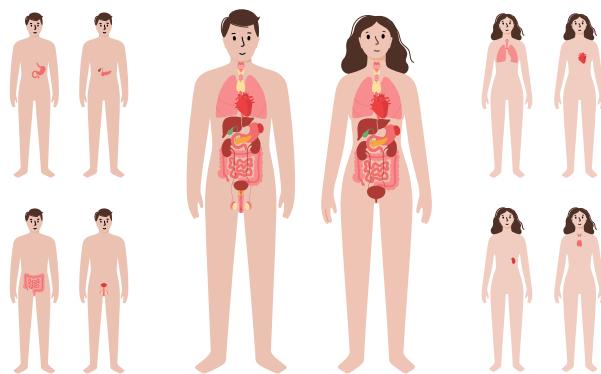
volta in Europa, garantisce l'inserimento del parametro "genere" nella definizione dei percorsi diagnostico-terapeutici, nella ricerca scientifica, nella comunicazione ai cittadini, nella formazione degli studenti e nell'aggiornamento dei professionisti della salute. Nella Legge è stata prevista la predisposizione di un Piano per l'applicazione e la diffusione della MdG (www.iss.it/documents/20126/6744472/All.+2+Piano-Medicina-di-Genere.pdf/1218afe5-5d17-9b89-7b73-3dfd07f46060?t=1662035137304). Il MEGE ha partecipato alla stesura del piano in stretta collaborazione col Ministero della Salute e con il supporto dei referenti delle Regioni, degli IRCCS e dell'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali e dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Il piano è stato approvato dalla Conferenza Stato Regioni a giugno del 2019.

Nel Piano sono descritte le 4 grandi macroaree di intervento per l'applicazione della MdG che sono di seguito riportate:

- 1) percorsi clinici;
- 2) ricerca;
- 3) formazione;
- 4) comunicazione.

Per ogni area di intervento sono stati definiti: gli obiettivi strategici a breve, medio e lungo termine; le azioni necessarie per raggiungere tali obiettivi; gli attori coinvolti; gli indicatori di monitoraggio.

Nella Legge n. 3/2018 è prevista, inoltre, l'istituzione di un Osservatorio dedicato alla MdG e l'ISS è stato individuato quale ente vigilato titolare dell'Osservatorio e garante dell'attendibilità e appropriatezza dei dati rilevati (www.iss.it/osmg-l-osservatorio). Obiettivo generale dell'Osservatorio è assicurare l'avvio, la sostenibilità temporale e il monitoraggio delle azioni previste. Il Piano prevede inoltre che, ►





in base ai risultati raggiunti, gli obiettivi vengano aggiornati nel tempo, in modo da fornire al Ministro della Salute gli elementi per l'annuale Relazione alle Camere.

Altri obiettivi dell'Osservatorio sono:

- assicurare il contributo delle diverse istituzioni centrali, il monitoraggio del Piano e il suo aggiornamento periodico, anche attraverso la costituzione di Gruppi di lavoro con i rappresentanti dei soggetti istituzionali coinvolti;
- garantire che tutte le Regioni italiane, nei contesti appropriati, possano avviare/rispettare i programmi di diffusione della MdG secondo le indicazioni del Piano;
- promuovere l'interattività delle azioni di diffusione della MdG tra gli assessorati regionali.

I membri dell'Osservatorio appartengono alle principali istituzioni e ordini professionali in ambito sanitario, oltre che rappresentanti delle Regioni.

L'Osservatorio ha istituito al suo interno 6 Gruppi di lavoro:

1. percorsi clinici;
2. ricerca e innovazione;
3. formazione universitaria e aggiornamento professionale;
4. comunicazione e informazione;
5. farmacologia di genere;
6. diseguaglianze di salute legate al genere.

Gli obiettivi dei Gruppi di lavoro sono di monitorare le attività non solo a livello centrale, ma anche a livello regionale attraverso l'utilizzo di indicatori specifici e di promuovere le attività atte a supportare l'applicazione e la diffusione della MdG sul territorio nazionale.

Il fine ultimo che si propone l'Osservatorio è quello di fornire gli strumenti utili per poter arrivare a un'applicazione e a una diffusione della MdG omogenea su tutto il Paese.

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriate lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Ortona E, Delunardo F, Baggio G, et al. A sex and gender perspective in medicine: a new mandatory challenge for human health. Preface. *Ann Ist Super Sanita* 2016;52(2):146-8 (doi: 10.4415/ANN_16_02_02).
2. Kim LK, Looser P, Swaminathan RV, et al. Sex-based disparities in incidence, treatment, and outcomes of cardiac arrest in the United States, 2003-2012. *J Am Heart Assoc* 2016;5(7):e003704 (doi: 10.1161/JAHA.116.003704).
3. Peters, SAE, Woodward M. A roadmap for sex- and gender-disaggregated health research. *BMC Med* 2023;21:354 (doi: 10.1186/s12916-023-03060-w).
4. Heidari, S, Babor TF, De Castro P, et al. Sex and Gender Equity in Research: rationale for the SAGER guidelines and recommended use. *Res Integr Peer Rev* 2016;1:2 (doi: 10.1186/s41073-016-0007-6).

TAKE HOME MESSAGES

- La comprensione delle differenze di sesso e di genere fornisce ai medici strumenti per adottare misure preventive, approcci diagnostici e piani terapeutici che soddisfino al meglio le specifiche esigenze di salute degli individui.
- Approcci orientati al sesso e al genere devono essere adattati nella preparazione di protocolli di ricerca preclinica, clinica e farmacologica.
- In Italia, la Legge n. 3/2018 per l'applicazione della Medicina di Genere, il Piano Nazionale per la Medicina di Genere e l'Osservatorio presso l'Istituto Superiore di Sanità, indirizzeranno il Servizio Sanitario Nazionale verso una maggiore equità e appropriatezza delle cure.