GENERE e MEDICINA: cultura della differenza

Giovannella Baggio

- **Cattedra di Medicina di Genere**

Università di Padova

- **Direttrice UOC di Medicina Generale**

Azienda Ospedaliera Università di PD

- **Presidente Centro Studi Nazionale su
Salute e Medicina di Genere**

**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**

Scompenso cardiaco

Diabeto

Infarto del miocardio

Ci sono pochi dati in letteratura sulle differenze di genere

Quando ci sono, i risultati dimostrano delle differenze enormi.

Devo curarlo nello stesso modo?
Signora della porta accanto con la medesima patologia?

Quello che insegniamo e che facciamo si basa su studi condotti quasi esclusivamente su casistiche di un solo genere

menopausa

**salute
riproduttiva**

Osteoporosi

HPV

**cancro
dell'utero**

**parto
cesareo**

**cancro
al seno**

violenza

mobbing

LA MEDICINA DI GENERE NON E' solo LA SALUTE DELLA DONNA

Differenze uomo-donna salute/malattia a tutte le età

1 giorno

3 anni

112 anni

MEDICINA DI GENERE

Nuova **dimensione** della medicina che studia l'influenza del sesso e del genere su fisiologia, fisiopatologia e patologia umana.

Nasce dall'osservazione che **molti studi** hanno descritto le malattie (epidemiologia, fisiopatologia, clinica, terapia) concentrandosi **prevalentemente o talora esclusivamente** su casistiche di un solo sesso

... MA LA DONNA E' PIU' LONGEVA !!!!

Spettanza di Vita alla nascita in Italia

	Maschi	Femmine
• 2006	78.4	84.0
• 2007	78.7	84.0
• 2008	78.6	84.0
• 2009	78.9	84.1
• 2010	79.1	84.3
• 2011	79.4	84.5

Spettanza di Vita (SV) e Anni di Vita Sana (AVS) a 50 anni

<u>Uomini</u>	
SV	AVS
29.08	14.53
	18.01
	20.63
	23.56
	26.21
	28.90
	31.6
	34.22
	36.74

<u>Donne</u>	
SV	AVS
33.70	15.66
35.37	19.74
<u>35.31</u>	<u>20.86</u>
33.41	13.55
33.28	20.41
32.92	12.67
35.02	18.62
34.05	20.31
32.69	20.78

**TUTTO QUELLO
CHE LA DONNA
GUADAGNA IN ANNI
DI VITA
SONO ANNI
DI VITA AMMALATA
E DISABILE**

Jagger et al Lancet (2006) 368: 1101-1105

**E' URGENTE CAPIRE
QUANTO LA MEDICINA PER LA
DONNA SIA DIVERSA
DA QUELLA PER UOMO**

.....qualche esempio

Malattie cardiovascolari

NEOPLASIE

ARTROSI

DEMENZA

MORTALITÀ PER MALATTIE CARDIOVASCOLARI USA 1979-2005

**Le malattie
cardiovascolari
negli ultimi 30 anni
non sono diminuite
nella donna
come nell'uomo!**

La mortalità

REGIONE VENETO

Mortalità per infarto acuto del miocardio[°] tasso standardizzato x100'000

MORTALITA' INTRAOSPEDALIERA DOPO INFARTO DEL MIOCARDIO E' SUPERIORE NELLA DONNA

Vaccarino V - *N Engl J Med* 1999

MORTALITA' DOPO 5 ANNI DALL'INTERVENTO DI BYPASS

SOPRAVVIVENZA DOPO 6 MESI DA INFARTO

In the RESCATE study of 331 women and 1129 men, the six-month survival after a first myocardial infarction (MI) was lower in women than men (74 versus 89 percent, $p < 0.001$).
Data from Marrugate, J, Sala, J, Massia, R, et al, for the RESCATE Investigators, *JAMA* 1998; 280:1405.

Jama 1998

UpToDate

Incidenza di Malattia delle Coronarie nella Donna e nell'Uomo

L'infarto è la prima causa di morte delle donne

LEADING CAUSES OF DEATH FOR AMERICAN WOMEN (2000)

La patologia
coronarica è
ancora spesso
considerata
una malattia
prevalente
nell'uomo

Journal of Women Health , 2004,
13: 1087-1100

Lavori su fattori di rischio e prevenzione delle malattie cardiovascolari

- Baltimore's longitudinal study on aging (1958-1975): nessuna donna
- Physicians' health study of aspirin and CVD: 22.071 arruolati, nessuna donna
- MRFIT (1986): 355.222 uomini (nessuna donna)
-
- WOSCOPS (1995): 6600 arruolati, nessuna donna

Il genere donna negli studi cardiologici europei

Trial	soggetti	donne %	riferimento
GISSI-1	11 711	25	Lancet 1986;1:397-402
ISIS-2	17 187	23	Lancet 1988;2:349-360
GISSI-2	12 490	20	Lancet 1990;336:65-71
GISSI-3	18 023	22	Lancet 1994;343:1115-22
4S	4 444	19	Lancet 1994;334:1383-89
ISIS-4	58 050	26	Lancet 1995;345:669-685
SMILE	1 556	27	NEJM 1995;332:80-85
EMIAT	1 486	16	Lancet 1997;349:667-674
GISSI-P	11 324	15	Lancet 1999;354:447-52
CIBIS-2	2 647	19	Lancet 1999;353:9-13

QUANTE DIFFERENZE TRA UOMO E DONNA in:

- PREVENZIONE**
- CLINICA**
- DIAGNOSTICA**
- TERAPIA**

**E' TUTTO
MOLTO
DIVERSO!!**

DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA?

Cardiopatía Ischemica nella Donna

Sintomi atipici

Cardiopatia Ischemica nella Donna

Sintomi atipici

**INFARTO DEL
MIOCARDIO
ACUTO**

Cardiopatìa Ischemica nella Donna

Sintomi atipici

Età d'insorgenza più elevata

Aterosclerosi "recente" → Placche più "giovani"

Patologia microvascolare

**Coronaropatia
più frequentemente
monovasale**

**Deficit di cinetica ventricolare
Maggior compromissione
emodinamica**

Nella donna sono più frequenti dopo infarto

■ S. di Tako Tzubo

■ Rottura del Cuore

PERCHE' SOLO nella DONNA ???

■ Dissezione coronarica

Figura 1. Distacco della tonaca media dall'avventizia con compressione dell'intima e stenosi del lume parzialmente trombato. In sede periaortica è presente infiltrato eosinofilo (Ematossilina & eosina, 40x)

Figura 2. A: ecodopplografia intracoronarica (sonda 3.2 F-30 MHz); a livello della discendente anteriore prossimale è presente un doppio lume "a cassetto di fucile", che si estende fino al tratto medio. B: distorsione dettagliata dell'immagine ecografica intracoronarica (ICUS).

DIFFERENZE ANATOMO-PATOLOGICHE

Nella donna giovane:

prevale l'**erosione** degli strati superficiali di placca con trombosi coronarica

Nel sesso maschile e nella donna anziana:

prevale la **rottura** profonda di placca per riduzione di spessore del cappuccio

PARTENZE				
TRENID	DESTINAZIONE	ORARIO	RIT	BIN
EXP 900	TORINO P.N.	03:25	310'	.
EXP 1616	MILANO P.GAR	03:43	245'	7
IC 780	MILANO C.LE	04:12	250'	.
IC 784	MILANO C.LE	05:45	160'	.
EXP 906	TORINO P.N.	06:18	200'	.
EXP 1646	MILANO C.LE	06:33	135'	.
EXP 926	MILANO C.LE	07:00	225'	.
EXP 1576	MESTRE	07:05	120'	.
REG 11520	S.PIETRO C.	07:21	25'	11

RFI

.....molte differenze MA ANCHE
GRANDE RITARDO

TRA SINTOMI E DIAGNOSI
.... e non solo!

Disparità nel trattamento dei Fattori di Rischio per CHD tra i sessi nei **soggetti diabetici**

(studio osservazionale, primary care, 3849 diabetici, 5 centri clinici)

A	<u>Donna meno trattata</u>	Uomo meno trattato
ACE or ARB, patients with		(0.81-1.06), n=2699
Hypoglyc		

La donna va più dal medico, ma quando ammalata è meno trattata con farmaci

Prevenire il diabete
fa bene anche al cuore

**La donna è meno sottoposta a
coronarografie, PTCA, Stent,
By passes
indipendentemente dall'età!**

SCOMPENSO CARDIACO

SCOMPENSO CARDIACO per classi di eta' e sesso Pro.V.A (3.099 soggetti)

Lo scompenso cardiaco è più frequente nella donna anziana che nell'uomo

EuroHeart Failure survey

Scompenso cardiaco nella donna: frequente la disfunzione diastolica

Heart Failure in Women

A Need for Prospective Data

Eileen M. Hsieh, MD,† Ileana L. Piña, MD†
Cleveland, Ohio

Cardiologia di Netter

Marschall S. Runge
E. Magn...

Lo Scompens
cardiaco
è la prima causa
di ricovero nei
Reparti di Medicina
Interna

Edizi
Jorge A.
Fabrizio Caravau

F. Netter
M.D.

SCOMPENSO CARDIACO NELLA DONNA

Table 1 Female Participants in Chronic Heart Failure Trials

Study (Ref #)	% Women	Number of Women	LVEF
A-HeFT (47)	40	420	≤35%
BEST (12)	22	593	≤35%
CARE-HF (55)	26	215	≤35%
CHARM-low LVEF (37)	26	1,188	≤40%
CIBIS II (41)	19	515	≤35%
COMPANION (52)	32	493	≤35%
CONSENSUS (63)	30	75	Any
COPERNICUS (40)	20	469	<25%
DIG (48)	22	1,520	≤45%
ELITE-II (61)	31	966	≤40%
EPHESUS (45)	29	1,918	≤40%
MADIT II (55)	16	192	≤30%
MERIT-HF (42)	23	898	≤40%
RALES (43)	27	446	≤35%
SCD HeFT (54)	23	588	≤35%
SOLVD prevention (29)	13	548	≤35%
SOLVD treatment (29)	20	514	≤35%
U.S. Carvedilol (40)	23	256	≤35%
Val-HeFT (38)	20	1,003	<40%
V-HeFT I (45)	0	0	<45%
V-HeFT II (46)	0	0	<45%

LVEF = left ventricular ejection fraction.

TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO CARDIACO

Uguale efficacia dei farmaci???

Le considerazioni sono limitate dalla scarsa rappresentazione delle donne nei trial clinici (20-25%) Molte considerazioni derivano da analisi retrospettive (“analisi post-hoc”)

GLI **ACE-INIBITORI** SEMBRANO **PIU' EFFICACI** NELLA POPOLAZIONE **MASCHILE**

I **BLOCCANTI DEL RECETTORE AT-1** SEMBRANO **PIU' EFFICACI** NELLA POPOLAZIONE **FEMMINILE**

I **β -BLOCCANTI** SONO **EFFICACI** SIA NEI **MASCHI** CHE NELLE **FEMMINE**

LA **DIGITALE** SEMBRA AVERE UN RISCHIO DI **TOSSICITA'** MAGGIORE NELLA POPOLAZIONE **FEMMINILE**

TUMORI

AUMENTO DELLA MORTALITA' PER TUMORE DEL POLMONE NEGLI ANNI NELLA DONNA

Lung cancer death rates per 100,000 women from 1930 to 1990 showing a dramatic and continuing increase since 1960.

Data from Parker, SL, Tong, T, Bolden, S, et al, CA Journal for Clinicians 1996; 46:5.

*Istotipo più frequente:
ADENOCARCINOMA*

CANCRO DEL POLMONE NELLA DONNA

Thomas L et al. Chest 2005;128:370-381

Nel cancro del polmone nella DONNA (NSCLC)

Differente metabolismo
dei carcinogeni
del tabacco

Fumo di sigaretta
più nocivo

Ruolo degli
estrogeni e
dei recettori
per gli estrogeni

Maggiore risposta
al cisplatino e migliore
prognosi

Aumentata risposta
ai k-ras

Minore capacità
di riparare il DNA

**A LIVELLO CLINICO
CI SONO INDICAZIONI/
ATTENZIONI DIVERSE?**

**LE STIAMO INSEGNANDO
AI NOSTRI STUDENTI?**

**STIAMO ATTUANDO
UNA PREVENZIONE
ADEGUATA?**

Possibile
associazione
con l'HPV
(papilloma virus)?

CANCRO DEL COLON RETTO

La donna ha incidenza e mortalità per cancro del colon retto ad età più avanzate rispetto all'uomo

GENERE E LOCALIZZAZIONE del CCR

PIU' FREQUENTE NELLA DONNA

meno sintomatico all'inizio poi situazioni di emergenza

PIU' FREQUENTE NELL'UOMO

Cancro del Colon

- Differenze di età
- Differenze incidenza
- Differenze di mortalità

VS

**NECESSITA' DI RIVEDERE LE RACCOMANDAZIONI
E I PROGRAMMI DI SCREENING e TERAPIA ??**

- Differenze di relazione con terapia ormonale
- Differente risposta ai chemioterapici

CANCRO DELLA VESCICA

ETA': 69 anni **UOMO**
71 anni **DONNA**

FATTORI DI RISCHIO *UpToDate 2014*

Carcinogeni chimici (occupazionali)

Fumo di

Fumo di

Tintura

Acqua: contenuto in Cl, Arsenico, altro

Cistiti croniche

HPV

Irradiazioni

Ciclofosfamide

Analgesici (fenacetina)

Fattori genetici

Fattori d

Razza

Obesità

Movimenti fisico

Incidenza: **F:M**= 2:5

7° per frequenza in UK

COME FARE UNA PREVENZIONE GENERE SPECIFICA?

Ritardo nella diagnosi dall'ematuria:

Uomo: 73,6 gg

Donna 85,4 gg $p < .001$

15% **donne** ritardo > 6 mesi

25 % **donne** ritardo > 9 mesi

Cancer 2014, 120:555-61

COME EVITARE IL RITARDO DIAGNOSTICO NELLA DONNA?

Cancer 2014,120:555-61

Diversa capacità genere-specifica di metabolizzare carcinogeni delle vescica a livello epatico modulata dagli ormoni sessuali

J Environ Sci Health 2013,31

*Prevalenza di malattie croniche
nella popolazione del PRO.VA*

Perché?

Questione di sesso?

Questione di genere?

Questione di geni?

NON SI SA

**L'ARTROSI E' MALATTIA
CHE PREVALE
NELLE DONNE
E LE PORTA A DISABILITA'**

■ *Donne*
■ *Uomini*

PROgetto Veneto Anziani (PRO.VA)

FREQUENZA DELL'ARTROSI IN RAPPORTO AL SESSO ED ALL'ETA'

Proiezione dell'aumento dell'incidenza di osteoartrosi nella donna

1. Jordan JM et al. *J Rheumatol* 2007;34:172-180

La donna ha un'aumentata velocità di perdita di cartilagine

**Pochissimo si sa e
si fa per lo studio,
la prevenzione
e riabilitazione dell'artrosi
sia nell'uomo
che nella donna**

ITALIA

Figura 6 – Piramide della popolazione, Italia 2007 e 2051, dati al 1° gennaio, valori percentuali

E' urgente ricerca e conoscenza !

Italiani Stranieri Italiane Straniere

DEMENZA

Cells within the brain (*neurons*) transport electrical messages to other parts of the body using chemical transmitters (*neurotransmitters*).

In *Alzheimer's Disease*, areas of the brain tissue are damaged and some messages do not transmit, causing the symptoms of the disease.

PREVALENZA DI DEMENZA E GENERE- CINA

Prevalence of dementia in China by gender

Zhou DF Acta Neurol Scand 2006

RISCHIO DI DEMENZA E GENERE - USA

figure 2:

Framingham Estimated Lifetime Risks for Alzheimer's by Age and Sex

Created from data from Seshadri et al. ^(7B)

INCIDENZA DI DEMENZA E GENERE (ITALIA)

Age groups, y	Alzheimer disease	
	No. of cases	Rate per 1,000 person-years
Men		
65-74	8	10.4 (5.2-20.7)
75-84	9	17.4 (9.1-33.5)
85-94	7	52.8 (25.2-110.1)
All ages	24	15.6 (10.5-22.9)*
Women		
65-74	10	12.1 (6.5-22.6)
75-84	24	36.6 (24.5-54.6)
85-94	14	96.8 (57.3-163.5)
All ages	48	31.8 (25.1-40.3)*
Total sample		
65-74	18	11.3 (7.1-17.9)
75-84	33	28.1 (20.0-39.6)
85-94	21	75.8 (49.4-116.2)
All ages	72	23.8 (17.3-31.7)*

* Standardized to the 2003 Italian population.

- essere donna è considerato un "fattore di rischio" per lo sviluppo di demenza.
- il rischio delle donne di ammalarsi di Alzheimer nel corso della vita è quasi doppio rispetto agli uomini
- le differenze ormonali e genetiche tra i sessi contribuiscono a questo aumento di rischio piuttosto che l'aumento della sopravvivenza della donna .

..... e il carico assistenziale pesa 8 volte su 10 su una donna

SINDROME DEL BIKINI

Piazza Armerina - Villa del Casale

Putting gender on the agenda

Biomedical research continues to use many more male subjects than females in both animal studies and human clinical trials. The unintended effect is to short-change women's health care.

Differences in the physiology of males and females, and in their response to disease, have been recognized for decades in many species — not least *Homo sapiens*. The literature on these differences now encompasses everything from variations in gene expression between male and female mice, to a higher susceptibility to adverse drug reactions in women compared with men. Moreover, hormones made by the ovaries are known to influence symptoms in human diseases ranging from multiple sclerosis to epilepsy.

And yet, despite the obvious relevance of these sex differences to experimental outcomes, three articles in this issue (see pages 688–690) document that male research subjects continue to dominate biomedical studies. Some 5.5 male animal models are used for every female in neuroscience, for example. And apart from a few large, all-female projects, such as the Women's Health Study on how aspirin and vitamin E affect cardiovascular disease and cancer, women

whether to require the inclusion of such information. Funding agencies should demand that researchers justify sex inequities in grant proposals and, other factors being equal, should favour studies that are more equitable.

Funding agencies and researchers alike should also start thinking seriously about how to deal with the most fundamental sex difference: pregnancy. Pregnant women get ill, and sick women get pregnant. They need therapies, too, even though they are carrying a highly vulnerable fetus and their bodies are undergoing massive changes in hormonal balance, immune function and much else besides. Entering pregnant women in clinical trials is problematic in the extreme, for a host of ethical reasons. But ignoring

"Medicine as it is currently applied to women is less evidence-based than that being applied to men."

GENDER STOP-GAPS

Women are still underrepresented in academic science, and universities are struggling to do something about it. But there are efforts afoot, reports **Robin Meija**.

When Monique Frize started at the University of Ottawa in Ontario, Canada, in the 1960s, she wanted to study engineering. At the time, her gender was more than an anomaly. "I was the first one. The dean and the department chair tried to dissuade me and told me to stay in chemistry, which I hated," Frize recalls. "I wanted to be an electrical engineer."

Today, a story such as Frize's sounds almost anachronistic — its overt sexism something that a modern university would be unlikely to tolerate. Yet studies show that in Europe and North America, women are still significantly underrepresented in science, technology, engineering and mathematics, at least at the top levels. In Europe, only 11% of senior academic researchers are women, according to the European Commission 2009 report *She Figures*. In the United States, a 2009 National Research Council (NRC) study found that 21% of senior science faculty members and 6% of senior engineering faculty members were female. "The [tenure] processes have not changed to reflect the lives of young professors," says Catherine Didion, the director of the Committee on Women in Science, Engineering and Medicine at the US

R. DALE

pause the tenure clock after a child was

ell Studies

neuroendocrinologist at the University of Maryland School of Medicine in Baltimore. Eighty percent of genes in the liver, she points out, are expressed differently in male and female cells.

“La Medicina oggi applicata alla donna è molto meno basata sull’evidenza rispetto a quella applicata all’uomo”

- In troppi settori della medicina l'uomo è stato studiato come se fosse il “normale” della specie umana!
- **Non** esistono **dati sufficienti** per dire che si può fare una **medicina basata sull'evidenza per la donna** (in molte campi della medicina: cardiovascolare, oncologico, metabolico)!
- Nell'era delle grandi scoperte scientifiche, dobbiamo forse ricominciare da capo per garantire alla donna e all'uomo **diagnosi, cure e prevenzione genere - specifiche**

**LA MEDICINA DI GENERE
E'
UNA NUOVA EMERGENZA
ALL'INIZIO DEL TERZO
MILLENNIO!!!**

MEDICINA DI GENERE NON E'

- studio delle malattie che colpiscono prevalentemente l'uomo o la donna
- Studio delle patologie dell'apparato riproduttivo dell'uomo e della donna
- bollini rosa agli ospedali
- reparti di medicina di genere
- medico di medicina di genere
- nuovi studi sulle donne e nuovi studi sull'uomo
- Cattedre di Medicina di Genere!!!!

MEDICINA DI GENERE

- Descrivere le differenze anatomo-fisiologiche a livello di tutti gli organi e sistemi nell'uomo e nelle donna
- Identificare le differenze nella fisiopatologia delle malattie
- Descrivere le manifestazioni cliniche eventualmente differenti nei due sessi
- Valutare l'efficacia degli interventi diagnostici e terapeutici e delle azioni di prevenzione
- Sviluppare protocolli di ricerca che trasferiscano i risultati genere-specifici nella pratica clinica
- Inserire in tutte le specialità cure e insegnamento genere-specifici!!!

**LA MEDICINA DI GENERE
NON E' SOLO LA SALUTE
DELLA DONNA**

**LA MEDICINA DI GENERE NON E'
UNA SPECIALITA' DEI MEDICI DONNA!!**

GRAZIE PER L'ATTENZIONE !!

giovannella.baggio@sanita.padova.it