

# Medicina genere-specifica e sviluppi in campo neuropsichiatrico

ELIANA GAI<sup>1</sup>, MARIA GABRIELLA SARACCO<sup>2</sup>, FIAMMETTA PENNA<sup>3</sup>, NICOLETTA MUCCIOLI<sup>4</sup>,  
MARIA LUISA AMERIO<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Presidente Associazione Italiana Donne Medico, Medico Chirurgo Psichiatra; <sup>2</sup>Vicepresidente AIDM, M.C. Neurologa;  
<sup>3</sup>Segretaria AIDM, M.C. Fisiatra S.C. Medicina Fisica e Riabilitazione, ASL AT; <sup>4</sup>Tesoriera AIDM, MMG, ASL AT;  
<sup>5</sup>Consigliera AIDM, M.C. Dietologa, Asti

## Introduzione

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce "medicina di genere" lo studio dell'influenza che le differenze biologiche (definite dal sesso) e socio-economiche e culturali (definite dal genere) hanno sullo stato di salute e di malattia di ogni persona.

Nel 1991 Bernardine Healy, cardiologa statunitense, pubblicò sul *New England Journal of Medicine* "The Yentl Syndrome", un articolo nel quale venivano evidenziate le differenze nella gestione dell'infarto nell'uomo e nella donna. In questo documento accademico si sottolineava come gli interventi diagnostici e terapeutici nella malattia ischemica fossero incentrati soprattutto sull'uomo. Pertanto, l'approccio clinico-terapeutico nella donna risultava discriminatorio e insufficiente, se confrontato con quello praticato negli uomini<sup>1</sup>.

Successivi studi hanno confermato l'importanza delle differenze associate al genere.

Uomini e donne sono colpiti in modo diverso dalle malattie: emicrania, Alzheimer, depressione e sclerosi multipla colpiscono maggiormente le donne; Parkinson, sclerosi laterale amiotrofica e ictus gli uomini. Esistono poi delle differenze di diagnosi e di trattamento, ad esempio l'osteoporosi è sottodiagnosticata negli uomini, mentre la malattia polmonare cronica ostruttiva è sottodiagnosticata nelle donne.

Anche molti farmaci agiscono in modo diverso nei due generi, poiché vi sono differenze sia nella farmacocinetica sia nella farmacodinamica, che portano a una

diversa efficacia degli stessi. Inoltre, i farmaci vengono spesso testati solo su cellule maschili, ritenendo che le differenze di sesso non siano importanti sugli effetti clinici degli stessi e, ad oggi, una corretta considerazione del sesso o del genere per valutare le disparità nella sicurezza e nell'efficacia dei farmaci è in gran parte assente dagli studi clinici<sup>2</sup>.

In una recente metanalisi, pubblicata sul *Journal of the American Heart Association*<sup>3</sup>, sono stati esaminati 43 studi, per valutare la differente prescrizione di farmaci per la malattia cardiovascolare negli uomini e nelle donne nell'ambito delle cure primarie. Gli autori hanno scoperto una minore prevalenza di prescrizione di aspirine, statine e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina nelle donne e una minore prevalenza di prescrizione di diuretici negli uomini.

Il percorso di diagnosi e cura deve tener conto delle differenze di sesso e genere, non solo per le caratteristiche anatomico-fisiologiche, ma anche per gli aspetti biologico-funzionali, psicologici, sociali, culturali e per gli stili di vita.

Per questo motivo l'Italia, all'avanguardia rispetto ad altri paesi europei, il 13 giugno 2019 ha emanato il decreto con cui viene adottato il Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere, sia in ambito ospedaliero che territoriale, previsto dall'articolo 3 della Legge 3/2018, approvato in Conferenza Stato-Regioni lo scorso 30 maggio<sup>4</sup>.

In questo articolo ci limitiamo a sviluppare l'ambito psichiatrico e neurologico.

## PAROLE CHIAVE

medicina genere-specifica, disturbo depressivo, cefalee, malattia di Parkinson, sclerosi multipla, patologie cerebrovascolari

## CORRISPONDENZA

Maria Luisa Amerio  
amerio.mluisa@hotmail.it

## Medicina di genere e disturbi depressivi

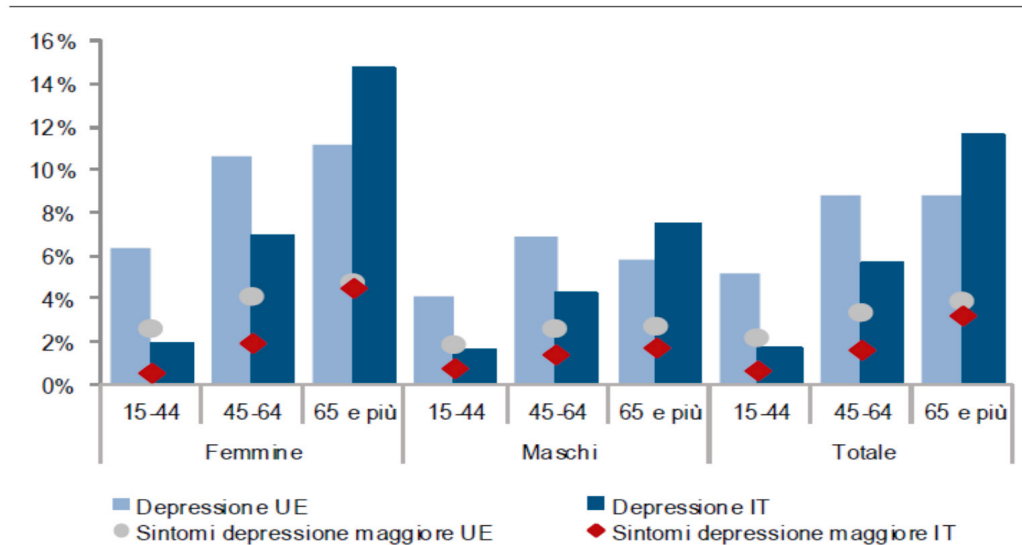
In base ai dati dell’OMS, i disturbi depressivi colpiscono attualmente 350 milioni di persone in tutto il mondo e sono causa di disabilità. La salute mentale è stata particolarmente colpita durante la pandemia di COVID-19. Più del 20% delle persone ha manifestato disturbi post-traumatici da stress, depressione e ansia. Le donne sono la categoria più colpita, perché gravate dalle responsabilità professionali e familiari e molto spesso vittime delle violenze domestiche durante i periodi di quarantena. Anche in gravidanza e nel post-parto è stato registrato un aumento della depressione fino al 40% e dell’ansia nel post lockdown fino al 72%<sup>5</sup>.

In Italia si assiste a un progressivo aumento delle persone affette da depressione: considerando l’arco temporale 2005-2015, gli individui depressi sono aumentati del 12,9%. Secondo i dati dell’Istituto Nazionale di Statistica relativi al 2015 (ultimo dato disponibile), esistono delle evidenti differenze di genere a svantaggio delle donne. In particolare, tra le donne si stimano 9,1 casi su 100, contro il 4,8 del genere maschile. Tale

tipologia di disagio, cioè depressione o ansia cronica grave, aumenta con l’età, colpendo maggiormente gli over 65 (14,9%), con valori pari al 19,2% per le donne e al 9,5% per gli uomini (Fig. 1)<sup>6</sup>.

Alcuni studi in letteratura sulla differenza di genere nell’espressione psicopatologica del disturbo bipolare evidenziano che le donne hanno una maggiore probabilità di sviluppare delle forme a rapida ciclicità e più episodi depressivi rispetto agli uomini e che sono più frequenti in esse gli stati misti<sup>7</sup>. Anche il trattamento per le donne affette da disturbo bipolare deve tener conto di alcune caratteristiche peculiari legate al sesso femminile: ad esempio sono possibili delle riacutizzazioni sintomatologiche prima del ciclo; alcuni psicofarmaci, come i neurolettici e l’acido valproico, possono causare dei disturbi del ciclo mestruale; la carbamazepina può rendere inefficaci i contraccettivi orali attraverso una maggiore induzione enzimatica epatica; gli stabilizzanti dell’umore, specialmente l’acido valproico e la carbamazepina, sono teratogeni se usati nel primo trimestre di gravidanza; le donne con disturbo bipolare sono molto più a rischio di sviluppare una psicosi post-partum<sup>8</sup>.

**DEPRESSIONE E SINTOMI DI DEPRESSIONE MAGGIORE IN ITALIA E NELLA MEDIA UE28, PER CLASSI DI ETÀ E SESSO**  
(a). Anno 2015, per 100 persone di 15 anni e più



(a) Stato di depressione riferito nell’anno e sintomi di depressione maggiore rilevati nelle due settimane precedenti l’intervista

Figura 1. Depressione e sintomi di depressione maggiore in Italia e nella media UE28, per classi di età e sesso.

Le differenze di genere dipendono da fattori genetici, neurochimici, ormonali e sociali. Anche le strategie di adattamento alla malattia sono diverse e il “peso del genere” è ancora poco studiato. Le differenze permangono lungo tutto l’arco della vita. Non solo per la cura, dunque, ma soprattutto in un’ottica di prevenzione è sempre più necessario adottare un approccio di medicina genere-specifica nell’ambito della salute mentale, il cui studio e la cui interpretazione, sin dai tempi più antichi, si sono troppo spesso basati sui tecnicismi fisiologici più che sulle caratteristiche psicosociali. Tale approccio si mostra ancora più importante se si considera che i principali problemi di salute mentale, e nello specifico la depressione, riguardano maggiormente il genere femminile, in cui le ipotesi genetiche, ormonali e costituzionali rischiano di sovrastare quelle socio-culturali, economiche, attitudinali e ambientali.

Gli studi effettuati tramite risonanza magnetica nucleare (RMN) hanno dimostrato, nell’area del circuito delle emozioni, a livello limbico, l’esistenza di alcune difformità tra maschi e femmine, con differenze di funzionamento cerebrale e coinvolgimento di conformazioni anatomiche diverse.

Le donne hanno una maggiore probabilità di ricevere delle prescrizioni. Analizzare le differenze di genere è importante per valutare il rischio e il beneficio del trattamento.

Anche se vi sono ampie prove delle differenze di sesso e genere nei disturbi neuropsichiatrici, un approccio differenziato non è stato ancora applicato a sufficienza alla diagnostica e alla gestione. Pertanto, vi è un’urgente necessità di stabilire delle raccomandazioni e linee guida generali per la medicina sessuale/di genere, in particolare in merito a dosaggio, tollerabilità, interazioni ed effetti collaterali, sensibilità dei test diagnostici e strategie di trattamento distinte.

## Medicina di genere e neurologia

Nell’ambito della nuova frontiera della “medicina di genere”, un posto in prima fila occupa la “neurologia di genere”. È ormai noto che uomini e donne presentano delle notevoli differenze circa l’incidenza, l’andamento e la gravità di molte patologie neurologiche, oltre ad avere una diversa risposta e un diverso rischio di reazioni avverse alle terapie farmacologiche.

Nell’ultimo decennio numerosi studi hanno indagato le differenze strutturali e funzionali del cervello maschile rispetto a quello femminile, soprattutto con la risonanza magnetica nucleare. Gli studi epidemiologici hanno

dimostrato che alcune patologie neurologiche colpiscono in modo differente i due sessi: l’emicrania, la demenza di Alzheimer e la sclerosi multipla risultano, ad esempio, più frequenti nelle donne, mentre la malattia di Parkinson colpisce prevalentemente gli uomini. Ciò potrebbe essere attribuito a un presunto ruolo protettivo degli ormoni femminili.

L’argomento “neurologia di genere” è vastissimo. Ci limiteremo perciò ad alcuni punti fondamentali:

- nell’ambito delle cefalee primarie, l’*emicrania* si presenta nella donna in una forma più severa rispetto all’uomo, con attacchi più frequenti di maggiore intensità e durata e con sintomi neurovegetativi associati più marcati. Ciò avviene per vari motivi, ma soprattutto perché la vita della donna è scandita da tappe (menarca, ciclo mestruale, gravidanza, menopausa) legate a delle variazioni ormonali (estrogeni in particolare), che hanno una pesante influenza su tale disturbo. La donna emicranica ha inoltre in genere un maggior numero complessivo di comorbidità, di cui si deve tenere conto per la scelta di terapie sintomatiche e di profilassi personalizzate. Tutto ciò fa sì che nella donna l’emicrania sia molto più invalidante e disabilitante, con un impatto severo sulle quotidiane attività domestiche, scolastiche, lavorative e sociali; ne consegue una peggiore qualità di vita. Purtroppo, le linee guida attuali nella terapia farmacologica sintomatica e di profilassi delle cefalee primarie in generale non prevedono ancora trattamenti differenti nei due generi e saranno necessari in futuro degli studi specifici in questa direzione. Sappiamo già però che i B-bloccanti – farmaci utilizzati in profilassi per l’emicrania (propranololo e atenololo) – presentano livelli ematici più alti nelle donne, a causa di una minore attività del citocromo P450, mentre gli SSRI (farmaci inibitori del *reuptake* della serotonina), usati sempre in profilassi nelle cefalee primarie, hanno livelli ematici più elevati nella donna per un minore metabolismo epatico. Nell’uomo, invece, farmaci sintomatici quali il Paracetamolo raggiungono livelli plasmatici più bassi rispetto alla donna, a causa di una più rapida glucuronidazione;
- la *malattia di Parkinson* (PK) colpisce gli uomini cinque volte più delle donne. Nonostante il fenotipo sia più benigno per le donne all’esordio, con il progredire della malattia esse hanno una maggiore probabilità di sviluppare delle complicanze, soprattutto di tipo motorio. Inoltre, nelle donne vi è una più alta frequenza di effetti indesiderati derivanti dalla terapia farmacologica, in particolare con la levodopa, a causa di una maggiore sensibilità fem-

minile a tale molecola. È stata descritta di recente la cosiddetta “brittle response” alla levodopa, cioè la comparsa di discinesie altamente invalidanti dopo l’assunzione di dosi anche limitate del farmaco. I disturbi di tipo psichico presenti nel corso del PK, quali ansia e depressione, sono più frequenti nelle donne. Per quanto riguarda il disturbo del controllo degli impulsi, presente nella malattia di Parkinson, la compulsione sessuale è più frequente nell’uomo, mentre nella donna prevalgono lo shopping patologico e le abbuffate compulsive<sup>9</sup>;

- la *sclerosi multipla* (SM) è una patologia cronica con delle importanti differenze di genere. Sebbene la donna presenti un rischio più elevato di sviluppare la malattia, nell’uomo il rischio che essa evolva in SM secondaria progressiva è maggiore, come pure quello di raggiungere dei livelli più elevati di disabilità, con una prognosi di conseguenza peggiore. La SM colpisce la donna in età fertile e ciò comporta una serie di problemi aggiuntivi, quali la scelta delle terapie specifiche, tenendo conto del grado di gravità della malattia (soprattutto nelle ricadute) in relazione alle varie tappe della vita femminile, la decisione di una sospensione delle terapie specifiche in caso di gravidanza, la scelta del momento in cui riprenderle (l’allattamento, ad esempio, è controindicato in corso di terapia immunomodulante). Malgrado ciò, l’allattamento al seno è comunque ritenuto sicuro per la paziente con SM, poiché non aumenta il rischio di una recidiva nel post-partum. È importante anche ricordare il problema della ridotta fertilità, che si riscontra nelle pazienti con SM<sup>10</sup>;
- le *patologie cerebrovascolari*: anche in questo campo gli studi hanno evidenziato delle significative differenze di genere. Innanzitutto, si sa che le donne e gli uomini presentano una diversa incidenza del rischio di avere uno stroke in relazione all’età: sopra i 55 anni per gli uomini e sopra i 65 anni per le donne. Le differenze di genere sembrano essere presenti anche per quanto riguarda la gravità dello stroke e la presenza di disabilità post-ictus. Si ipotizza che ciò possa in parte essere spiegato con il fatto che l’ictus nella donna avviene in età

più avanzata, dove la presenza di comorbidità possono aggravare il quadro clinico. In parte però, a peggiorare tale quadro, intervengono anche i fattori sociali.

Per quanto riguarda l’ictus ischemico, la terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico, che si assume in prevenzione cerebro-vascolare primaria ma soprattutto secondaria (dopo un primo evento ischemico cerebrale), sembrerebbe determinare una maggiore riduzione del rischio di recidiva nelle donne rispetto agli uomini, a fronte però di un aumentato rischio di sanguinamento, soprattutto a livello gastrointestinale, ma di assenza di un maggior rischio di ictus emorragico. Negli uomini l’effetto è inverso: vi è un aumento del rischio di ictus emorragico senza effetto sull’ictus ischemico. Il motivo di questa differenza è ancora ignoto. L’ipotesi è che sia dovuta a un differente metabolismo dell’aspirina nei due sessi, a causa della diversa attività piastrinica indotta dagli ormoni sessuali (il testosterone aumenterebbe l’attività piastrinica, mentre gli estrogeni la ridurrebbero)<sup>11</sup>.

## Conclusioni

La medicina di genere non è una nuova disciplina medica, ma piuttosto un nuovo orientamento dell’intera medicina; è un ulteriore passo verso una medicina personalizzata, incentrata sul paziente. L’obiettivo è curare la persona, non la malattia, determinando una efficace prevenzione, un miglioramento della definizione prognostica e l’ottimizzazione delle terapie, con un beneficio non solo in termini di benessere socio-psicologico di ogni individuo, ma anche di efficacia e di costi per il Sistema Sanitario Nazionale<sup>12</sup>.

L’Associazione Italiana Donne Medico è una società scientifica, che si occupa di promuovere la medicina genere-specifica. L’obiettivo è quello di sostenere lo sviluppo di ricerche che studino il genere come determinante della salute e che approfondiscano gli effetti sulla salute stessa delle diseguglianze e delle differenze di genere, per lo sviluppo di approcci diversificati ed efficaci.

## Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

## DA RICORDARE

<b>La medicina di genere o medicina genere-specifica è un nuovo orientamento di tutta la medicina</b>
<b>Uomini e donne sono colpiti in modo diverso dalle malattie</b>
<b>Il disturbo depressivo, l'emicrania, la malattia di Alzheimer e la sclerosi multipla colpiscono più frequentemente le donne</b>
<b>Malattia di Parkinson, sclerosi laterale amiotrofica ed eventi cerebrovascolari colpiscono con maggior frequenza gli uomini</b>
<b>Molti farmaci presentano una diversa farmacocinetica e una diversa farmacodinamica nei due generi</b>
<b>Le linee guida attuali non prevedono trattamenti differenti nei due generi</b>

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Healy B. The Yentl Syndrome. *N. Engl J Med* 1991;325:274-276.
- 2 Franconi F, Campesi I. Farmacologia di genere. *Boll SIFO* 2011;57:157-174.
- 3 Zhao M, Woodward M, Vaartjes I, et al. Sex differences in cardiovascular medication prescription in primary care: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e014742.
- 4 Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere. Ministero della Salute, 21 giugno 2019. <http://www.salute.gov.it/portale/documentazione>
- 5 Zanardo V, Manghina V, Giliberti L, et al. Psychological impact of COVID-19 quarantine measures in north-eastern Italy on mothers in the immediate postpartum period. *Int J Gynaecol Obstet* 2020;150:184-188.
- 6 Report ISTAT 2018. La salute mentale nelle varie fasi della vita. Anni 2015-2017. [https://www.istat.it/it/files//2018/07/Report\\_Salute\\_mentale.pdf](https://www.istat.it/it/files//2018/07/Report_Salute_mentale.pdf)
- 7 Giardinelli L, Murciano L, Di Meo MC, et al. Differenze di genere nel disturbo bipolare. *J Psychopathology* 2003;9(4).
- 8 Marangell LB. Current issues: women and bipolar disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10:229-238.
- 9 X National ANIRCEF Congress. *Neurol Sci* 2020;41(Suppl 2).
- 10 Gazerani P, Cairns BE. Sex-specific pharmacotherapy for migraine: a narrative review *Front Neurosci* 2020;14:220.
- 11 Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, et al. Gender differences in stroke incidence and post-stroke disability in the Framingham heart study. *Stroke* 2009;40:1032-1037.
- 12 Gemmati D, Varani K, Bramanti B, et al. "Bridging the Gap" Everything that could have been avoided if we had applied gender medicine, pharmacogenetics and personalized medicine in the gender-omics and sex-omics era. *Int J Mol Sci* 2019;21:296.

## SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

### 1. La medicina genere-specifica:

- a. è una nuova di specialità della Facoltà di Medicina
- b. è lo studio dell'influenza che le differenze di genere hanno sullo stato di salute di ogni persona
- c. studia i vari generi della medicina
- d. è una sottobranca della medicina di genere

### 2. Il disturbo bipolare:

- a. presenta una maggior ciclicità nelle donne
- b. negli uomini è caratterizzato da un maggior numero di episodi depressivi
- c. comporta stati misti meno frequenti nelle donne
- d. non presenta differenze tra gli uomini e le donne

### 3. L'emicrania:

- a. nell'uomo è accompagnata più frequentemente da sintomi neurovegetativi
- b. nella donna si presenta in forma più severa con attacchi più frequenti e di maggior intensità
- c. viene trattata con trattamenti differenti nei due generi
- d. comporta che i beta-bloccanti presentino livelli ematici più elevati negli uomini

### 4. Negli ultimi studi di neurologia di genere è emerso che le donne sono meno colpite da:

- a. malattia di Parkinson
- b. malattia di Alzheimer
- c. sclerosi multipla
- d. emicrania

**How to cite this article:** Gai E, Saracco MG, Penna F, et al. Medicina genere-specifica e sviluppi in campo neuropsichiatrico. Attualità in Dietetica e Nutrizione Clinica 2021;13:2-7.

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>