

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA

**MEDICINA GENERE-SPECIFICA:
DIVERSIFICARE PER UN EQUO
APPROCCIO TERAPEUTICO**

RELATORE: CHIAR.MA Prof.ssa Genny Orso

LAUREANDO: Giulia Scatto
1196985

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

SOMMARIO

CAPITOLO 1 MEDICINA GENERE-SPECIFICA.....	9
1.1 Medicina di genere: definizione	9
1.2 Medicina di genere: scopo ed importanza	13
1.3 Medicina di genere: storia e nascita	15
1.4 Medicina di genere: normativa in Italia.....	19
CAPITOLO 2 GENERE E RISPOSTE FARMACOLOGICHE	22
2.1 Farmacologia di genere	22
2.2 Farmacologia di genere: farmacocinetica.....	24
2.2.1 Assorbimento	24
2.2.2 Distribuzione.....	25
2.2.3 Metabolismo	26
2.2.4 Eliminazione	28
2.3 Farmacologia di genere: farmacodinamica	30
2.3.1 Analgesici.....	31
2.3.2 Antipsicotici e anestetici generali	32
2.3.3 Inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2	33
2.4 Farmacologia di genere: influenza di ciclo mestruale, gravidanza e menopausa nella farmacocinetica.....	35
2.4.1 Ciclo mestruale	35
2.4.2 Gravidanza	37
2.4.3 Menopausa	39
CAPITOLO 3 CONSUMO DI FARMACI E REAZIONI AVVERSE.....	41

3.1 Consumo di farmaci e reazioni avverse: perché le donne assumono più medicinali?	41
3.2 Consumo di farmaci e reazioni avverse: possibili spiegazioni del maggior numero di reazioni avverse nelle donne	45
CAPITOLO 4 SINDROME DA QT LUNGO INDOTTA	47
4.1 Basi fisiopatologiche della sindrome da QT lungo indotta	47
4.2 Differenze fisiologiche tra uomo e donna: ruolo degli ormoni sessuali e ciclo mestruale.....	51
CAPITOLO 5 LA RAPPRESENTAZIONE DEL GENERE IN AMBITO SPERIMENTALE	55
5.1 Ricerca sperimentale: utilità, scopo e limiti	55
5.2 Origine della sottorappresentazione delle donne negli studi clinici	57
5.3 Percorsi clinici, preclinici e analisi di dati non del tutto in ottica di genere.....	59
5.4 Motivi e conseguenze della sottorappresentazione femminile in ambito clinico	64
5.5 Ipotetiche strategie di miglioramento	66
CAPITOLO 6 POPOLAZIONE MASCHILE E POPOLAZIONE TRANSGENDER	70
6.1 Medicina e farmacologia di genere: discipline di non esclusivo interesse femminile.....	70
6.2 Esempi di ambiti clinici in cui gli uomini risultano penalizzati	72
6.2.1 Osteoporosi	72
6.2.2 Cancro al seno nella popolazione maschile	74

6.3 Popolazione transgender.....	76
CAPITOLO 7 LA COMPLESSITÀ DELLE DIFFERENZE DI GENERE E	
SESSO: UN'ANALISI DEL PANORAMA.....	78
7.1 Schizofrenia	78
7.2 Patologie cardiovascolari	79
7.3 Fumo di sigaretta e diabete	81
7.4 Immunofarmacologia.....	82
7.5 Oncologia.....	84
7.6 Eventi avversi	86
7.7 Abuso di droghe	89
CONCLUSIONI.....	91
RIFERIMENTI.....	93

INDICE DELLE FIGURE

Figura 1. Percentuale di prevalenza d'uso di farmaci per sesso ed età nell'anno 2022... 42	42
Tabella 1. Prevalenza, spesa, consumo e intensità d'uso di farmaci per I livello ATC e per sesso (anno 2022)	43
Figura 2. ECG e potenziale d'azione miocardico.....	48
Figura 3. Prolungamento tratto QT e conseguenti EADs	49
Figura 4. Relazione tra indice QT (QTI), sesso ed età.....	51
Figura 5. Variazioni del tratto QT in uomini e donne a diversi intervalli temporali.....	53
Figura 6. Livelli ormonali e ciclo mestruale.....	54
Tabella 2. Percentuali medie di arruolamento femminile per diverse sperimentazioni cliniche condotte	61
Figura 7. Confronto in percentuale tra donne arruolate in clinica e donne realmente malate.....	62
Figura 8. Raccomandazioni SAGER per ogni sezione di un articolo scientifico	68
Tabella 3. Cambiamenti previsti nelle attività di enzimi metabolizzanti e proteine di trasporto durante la terapia ormonale	77
Figura 9. Principali reazioni avverse ai farmaci che mostrano differenze di genere nel tasso di incidenza	86

CAPITOLO 1 MEDICINA GENERE-SPECIFICA

1.1 Medicina di genere: definizione

La medicina di genere si occupa dello studio degli effetti di caratteri biologici e costrutti socioculturali, riconoscendo la complessità delle identità di genere e cercando di analizzare come tali diversità possano influenzare la salute e le risposte ai trattamenti, con l'obiettivo di promuovere un approccio medico inclusivo ed equo. Medicina di genere significa infatti comprendere come le malattie di tutti gli organi e sistemi si manifestano in base al sesso e al genere. Non si tratta di approfondire le malattie che affliggono solo gli uomini o solo le donne, ma di comprendere come ogni individuo, nelle sue caratteristiche biologiche e socioculturali, vive la malattia. Si potrebbe dunque definire come la medicina delle differenze: un approccio metodologico con lo scopo di evidenziare come sesso e genere siano due fattori determinanti dello stato di salute e dello stato di malattia.¹⁻³

Il sesso e il genere, infatti, hanno un'influenza per diversi aspetti legati all'ambito medico, quali l'approccio e la tipologia di prevenzione, i sintomi e le diagnosi, l'accesso alle cure e i farmaci, la patologia e la fisiologia, la riabilitazione, l'interpretazione dei risultati e la risposta ai farmaci.^{2,4}

Purtroppo, i termini sesso e genere sono spesso usati in modo errato ed intercambiabile, e dunque, per comprendere appieno lo scopo della medicina di genere, è doveroso precisarne la terminologia.^{4,5}

Il termine "sesso" fa riferimento allo stato biologico dell'individuo, determinato dal suo DNA e dunque dai cromosomi sessuali (cromosomi X e Y). Le caratteristiche genetiche sono responsabili del fenotipo maschile (associato tipicamente ai cromosomi XY), femminile (associato tipicamente ai cromosomi XX) e intersessuale (rappresentando una varietà di condizioni in cui le caratteristiche biologiche possono differire dalla definizione tradizionale di maschile o femminile). Ogni cellula risulta caratterizzata da un corredo XX oppure XY e ciò ha delle implicazioni non solo in ambito di ormoni sessuali ma anche sul generale metabolismo cellulare. Questo accade per ogni tessuto degli organismi maschili, femminili e intersessuali con risvolti fisiologici e patologici diversificati. Il "genere" invece fa riferimento ad un costrutto sociale e psicologico: indica la percezione interiore della propria identità sommata ai valori esterni dettati da cultura, società, economia e storia.⁴⁻⁶

Il caso di persone che riconoscono un'incongruenza tra il sesso genetico e il genere in cui si identificano suggerisce un'ulteriore prova del fatto che i due aspetti si differenziano e questa separazione ha delle ricadute sullo stato salute-malattia.⁶

Per entrare nel vivo della medicina di genere e comprendere come sesso e genere siano determinanti degli stati fisiopatologici è utile riportare degli esempi.

Il genere femminile è maggiormente correlato ad una alimentazione sana, caratterizzata da adeguate porzioni di frutta e verdura, minore consumo di carne rossa e in generale da pasti correttamente bilanciati, con lo scopo di raggiungere e mantenere una buona forma fisica, tenendo sotto controllo il peso corporeo.⁷ In questo caso ci troviamo di fronte ad un esempio di come il genere femminile, dunque l'essere e il vivere femminile, a prescindere dal sesso biologico di nascita, possa influenzare uno stile di vita con così importanti risvolti in termine di salute.

Il sesso biologico, invece, determina la regione di accumulo di grasso e nel caso del sesso maschile tende a concentrarsi a livello addominale comportando stati infiammatori anche cronici, che possono indurre tutta una serie di patologie metaboliche, cardiovascolari e cancro.⁸

Un atteggiamento salutare riconosciuto è l'attività fisica: in questo caso è prevalentemente il genere maschile a praticare un adeguato movimento fisico. I risvolti di tale pratica portano a numerosi vantaggi nell'ambito della salute, inclusa quella mentale con un complessivo aumento della qualità di vita.⁹

E proprio in ambito di salute mentale, spesso è il genere maschile che subisce le peggiori conseguenze. Sebbene il disturbo depressivo maggiore sia prevalentemente diffuso nella popolazione di genere femminile, sono soprattutto i soggetti di genere maschile a soffrire delle comorbidità di tale patologia, quali alcolismo, abuso di sostanze stupefacenti e psicotrope, e suicidio.^{10,11} Queste situazioni derivano soprattutto dal fatto che il genere maschile non ricerca un supporto medico, psicologico o familiare. Questo porta anche ad una più difficile diagnosi di depressione maggiore negli uomini oltre che ad un numero di suicidi da tre a sette volte maggiore rispetto alle donne.¹²

Infine, un ultimo esempio che ci permette di comprendere le differenze di sesso e di correlare questi risvolti alle differenze derivanti dal genere è quello del consumo di alcol.

Si è dimostrato che il sesso femminile, rispetto a quello maschile, comporta, una ridotta massa corporea e una più limitata quantità di acqua nell'organismo. Inoltre, le donne presentano un minor effetto di primo passaggio epatico per l'alcol, e dunque un assorbimento facilitato rispetto agli uomini. Tutti questi aspetti sono responsabili della più elevata concentrazione ematica di alcol

nelle donne a fronte dell'assunzione orale di una stessa quantità di alcol consumata da soggetti di sesso maschile. Le donne, dunque, partono con una concentrazione ematica alcolica maggiore ma continuano ad essere svantaggiate nella fase di metabolismo: presentano infatti una attività enzimatica ridotta. L'alcol comincia ad essere metabolizzato nello stomaco da parte dell'enzima alcol deidrogenasi, caratterizzato da una minore attività nei soggetti di sesso femminile.¹³⁻¹⁵

Se poi si prosegue con un'analisi del consumo di alcol da parte di donne e uomini in contesto di genere e dunque in ambiti sociali, storici e di etichetta, il genere femminile ricorre a bevande alcoliche con minor frequenza rispetto al genere maschile. Questo perché storicamente l'accesso all'alcol, come per il fumo, è da sempre stato associato all'essere maschile e visto come attività di cattivo gusto per le signore. Con l'avvenire dell'emancipazione femminile e i tempi moderni queste imposizioni sociali si sono attenuate ma non sono del tutto scomparse. Inoltre, le donne spesso tendono a rinunciare e rifiutare il consumo di alcol per evitare situazioni quali molestie e abusi sessuali.¹⁵

Dunque, seppure le donne, biologicamente, siano più suscettibili all'assunzione di alcol, da un punto di vista di genere sono "protette".

Da qui l'importanza di distinguere le conseguenze dei fattori sesso e genere, che devono essere analizzati in maniera disgiunta e globale. Una standardizzazione e precisione nell'uso della terminologia possono portare ad una migliore comprensione e analisi delle evidenze di genere e di sesso per la cura dei pazienti, nonché ad una valutazione accurata dell'impatto che il sesso e il genere hanno sui risultati. Inoltre, è importante tenere presente che la terminologia continuerà a diventare più precisa man mano che la nostra conoscenza delle differenze di genere e di sesso nella salute e nelle malattie progredisce.⁵

Infine, è doveroso precisare che la denominazione "medicina di genere" non vuole riferirsi alla "medicina delle donne". Allo stesso tempo però è importante sottolineare il motivo per cui quando ci si riferisce alla medicina di genere, viene naturale l'associazione con il genere e sesso femminile. Sono infatti proprio le donne che per molto tempo hanno subito una medicina maschilista e fino agli anni Ottanta del secolo scorso il soggetto femminile veniva studiato ed approfondito esclusivamente per questioni legate alla riproduzione.^{1,2,16,17}

Questo non significa che i soggetti di sesso e genere maschile, nonostante siano stati i principali fruitori dei decenni di ricerca, non siano da considerare ed approfondire, e questo soprattutto per patologie con una maggiore prevalenza femminile come osteoporosi, cancro al seno e depressione maggiore.¹⁶

La medicina di genere, infatti, cura la persona nella sua completezza, andando oltre biologia e genere, considerando aspetti sociali, culturali e psicologici per un trattamento personalizzato e inclusivo. Quello che promuove è proprio la totale comprensione e approfondimento dei determinanti sesso e genere, relazionati alla persona e alla situazione clinico-sanitaria in oggetto.^{1,5,16}

1.2 Medicina di genere: scopo ed importanza

Lo scopo della medicina di genere è quello di garantire un'equità di cura e dunque pari opportunità di trattamento ad ogni individuo. Da qui deriva la necessità di accettare e riconoscere le differenze tra uomini e donne in termini di genere e sesso. Ecco perché è corretto far riferimento ad una situazione di equità e non di uguaglianza: uomini e donne sono diversi e devono essere trattati in maniera diversa. Ed ecco che torna il concetto, già introdotto, di medicina di genere come medicina delle differenze.^{1,18}

Pari opportunità significa pari impegno nello studio di tutte le patologie che colpiscono uomini e donne: cancro, malattie cardiovascolari, metaboliche, autoimmuni, infettive, neurologiche oltre a quelle che derivano dall'esposizione a sostanze tossiche e nocive presenti nell'ambiente e contestualmente al luogo di lavoro.^{3,18}

La necessità della medicina di genere appare ovvia nel momento in cui si evidenziano alterazioni fisiologiche dettate dal sesso come dimensioni, struttura e funzioni degli organi e differenze di genere come comportamenti nei confronti dell'alimentazione, attività fisica, consumo di alcol, fumo, prevenzione e ricorso al supporto medico.

Precedentemente si è fatto riferimento alle diverse attitudini dei generi riguardo alimentazione, alcol, fumo, attività fisica e si è accennato anche come il genere maschile tenda a chiedere meno spesso un supporto sanitario adeguato. L'esempio visto riguardava il disturbo depressivo maggiore, e come gli uomini siano frequentemente predisposti a "trattare" il malessere ricorrendo ad uso di sostanze stupefacenti, fumo e/o alcol.

Similmente anche per quanto riguarda la prevenzione, il genere maschile risulta meno propenso a considerare la propria salute come una priorità rispetto alle donne. Questo atteggiamento potrebbe influenzare la frequenza con cui gli uomini cercano controlli medici preventivi.^{19,20}

Per quanto riguarda le differenze indotte dal sesso biologico, alcuni esempi rilevanti si possono ricavare in ambito neurologico, psichiatrico, immunitario ed oncologico.

Cervello maschile e femminile presentano differenze strutturali e funzionali: le regioni cerebrali hanno infatti diverse estensioni nei due sessi e la comunicazione attraverso i due emisferi è una prerogativa prevalentemente femminile. Il cervello degli uomini invece è organizzato per ottimizzare una trasmissione all'interno dello stesso emisfero.²¹

Ancora una volta ricordiamo che sono le donne a soffrire maggiormente di disturbi depressivi e nonostante si tratti di patologie multifattoriali, un ruolo chiave è quello sostenuto dagli ormoni

femminili. La prova di ciò si ricava dall'osservazione che la patologia depressiva compare soprattutto nelle fasi di vita femminile caratterizzate da cambiamenti ormonali importanti, come pubertà, gravidanza, allattamento e menopausa.²²

Il sistema immunitario femminile è nettamente più capace di quello del sesso maschile e questo rende le donne maggiormente abili nel processo di protezione da batteri, virus, allergeni, parassiti e tossine. Tuttavia, sono proprio le donne ad essere maggiormente colpite dalle malattie autoimmuni rispetto agli uomini. Va però sottolineato che nel momento in cui gli uomini manifestano patologie autoimmuni, soffrono di una prognosi peggiore.²³

Infine, non può non essere citato l'ambito oncologico: il cancro al colon-retto rappresenta una delle principali cause di morte in uomini e donne. Le donne però mostrano un'età di insorgenza e mortalità ritardata di cinque anni rispetto ai coetanei maschi. Già da questo risulta evidente la necessità di diversi programmi di prevenzione e cura. Inoltre, nella donna, spesso, i processi biologici alla base della patologia risultano maggiormente sfavorevoli.²⁴

Diventa dunque autoesplicativo come un approccio genere e sesso specifico sia fondamentale, viste le marcate differenze tra soggetti di sesso e genere maschili e femminili.

Quindi, la medicina di genere, non ha il solo obiettivo di approfondire le patologie legate all'ambito sessuale e riproduttivo, come erroneamente si potrebbe pensare, ma, si propone di approfondire tutte le patologie in prospettiva di differenze di genere e sesso.

1.3 Medicina di genere: storia e nascita

Per moltissimo tempo il mondo della medicina è stato precluso alle donne: escluse dalla pratica dell'atto medico e dall'essere dei validi modelli di studio.

L'emarginazione femminile comincia a farsi strada con l'affermarsi di civiltà guerriere, a cultura patriarcale, che sostituiscono le precedenti popolazioni, spesso matriarcali, in cui la donna ricopriva un ruolo significativo in ambito decisionale, oltre che di salute e di importanza medica.²⁵

Successivamente, con il mondo greco, si radicalizza questa posizione di sfondo e cornice che è stata attribuita alle donne. E in questo contesto, la salute delle donne veniva presa in considerazione esclusivamente per la sfera della riproduzione. Ecco che un solo organo, l'utero, rappresentava l'intero organismo femminile, ritenuto necessario e utile alla società solo per portare a termine il ruolo di madre.^{26,27}

Allo stesso tempo, si riteneva che l'utero stesso fosse causa di malattie fisiche e mentali anche piuttosto gravi, e questo soprattutto nel momento in cui la donna veniva privata di rapporti sessuali. Il coito, dunque, veniva presentato come cura ad ogni male femminile. Da qui, l'organo simbolo della potenza di ogni donna viene sminuito a origine di male e dolore che solo il maschio può evitare e curare. L'uomo, invece, rappresenta il modello di studio ideale ed ufficiale, osservato da uomini per uomini, i quali si impongono come protagonisti di una scienza volta al maschile.²⁷

Nel corso dei decenni, seppur a fasi alterne, diverse donne si sono cimentate nello studio e pratica della medicina e spesso con lo scopo di aiutare altre donne. Tutto ciò non senza oltraggi e derisioni o almeno fino a che non venivano perseguitate.¹

È stato necessario arrivare a metà Ottocento affinché le donne fossero ammesse nelle università e in ogni caso non senza difficoltà o limitazioni: le donne esercitavano la professione soprattutto in ambito ginecologico e pediatrico. Lo studio della salute femminile, dunque, veniva ancora confinato agli organi necessari alla riproduzione, mentre il resto dell'organismo veniva trattato usufruendo di informazioni ricavate da approfondimenti sul modello maschile.¹

Per lungo tempo, infatti, si è ritenuto che l'unica differenza tra uomo e donne fosse l'apparato sessuale e gli ormoni ad esso associati, quando ad oggi sappiamo che non c'è nulla di più sbagliato. E questo preconceito, perché altro non è che un pregiudizio, deriva dall'impostazione sociale patriarcale, che è stata tramandata da civiltà e generazioni passate e che ad oggi è ancora difficile eradicare.^{1,25}

E così fino ai giorni nostri abbiamo assistito ad uno straordinario progresso scientifico della medicina, accompagnato però dal tradizionalismo culturale che purtroppo, nonostante i passi avanti fatti negli ultimi trent'anni, in parte rimane. E questo lo si riscontra nel momento in cui è necessario sottolineare costantemente e ripetutamente l'importanza e la differenza tra genere, sesso e orientamento sessuale.¹

Il sesso è un carattere biologico determinato alla nascita, mentre genere e orientamento sessuale derivano dalla scelta libera dell'individuo. E proprio perché sono termini rilevanti, è più che doveroso mettere a tacere ogni tipo di discriminazione soprattutto tra gli operatori sanitari e ricercatori. Oltre a ciò, sono da considerare le criticità relative allo stato di salute e malattia delle persone intersessuali e transessuali che, nonostante condividano le esigenze sanitarie con il resto della popolazione generale, necessitano di interventi particolari e specialistici.^{3,5,28}

Questa è la medicina di genere: centralità del paziente e personalizzazione delle cure.

Qui torna il concetto che la medicina di genere non è la medicina delle donne, ma come si ricava dal breve excursus storico presentato, sono proprio le donne ad aver subito le conseguenze di tale situazione.

E dall'osservazione di una donna, Bernardine Healy, cardiologa statunitense, che nasce ed evolve la medicina di genere.

La dottoressa Bernardine Patricia Healy fu nominata tredicesima direttrice del National Institute of Health degli Stati Uniti nell'aprile del 1991. Si trattava della prima volta in cui il ruolo di direttore veniva affidato ad una donna, la quale notò ciò che fino a quel momento veniva ignorato e non denunciato. Bernardine Healy osserva una discriminazione nei confronti delle donne che avveniva nell'Istituto di cardiologia di cui era responsabile: le pazienti di sesso femminile venivano ospedalizzate, sottoposte ad interventi, terapie ed indagini diagnostiche meno frequentemente rispetto ai pazienti maschi. Ecco che la dottoressa Healy pubblicò, nel 1991, sul *New England Journal of Medicine* un articolo dal titolo *The Yentl Syndrome*. L'editoriale riprende la storia della eroina di Isaac B. Singer, Yentl, una giovane donna ebrea desiderosa di studiare il Talmud e di frequentare la Yeshivah, scuola ebraica. Tutto ciò non le è concesso in quanto donna e dunque assume un aspetto da uomo e nasconde la sua vera identità. In questo modo l'articolo della Healy vuole sottolineare il paradosso secondo cui le donne, affinché venissero curate dignitosamente, avrebbero dovuto fingersi, come Yentl, uomini.^{26,29}

Questo articolo suscitò molto scalpore e risonanza mediatica nel mondo scientifico e per questo motivo è stato indentificato come il punto di partenza del riconoscimento della medicina di genere.³⁰

Già nel 1981 l'Organizzazione delle Nazioni Unite (ONU) aveva stipulato una convenzione (Convention on the Elimination of All Forms of Discrimination against Women - CEDAW) a favore dell'eliminazione di tutte le forme di discriminazione contro le donne, ma è servito ancora un decennio affinché cominciasse a cambiare qualcosa.¹

L'anno successivo alla pubblicazione di *The Yentl Syndrome*, quindi nel 1992, Marianne Legato, anche lei cardiologa americana come la Healy, è responsabile della nascita della Partnership for Women's Health con cui si inaugura l'inizio dei primi studi clinici eseguiti su donne. Tutto ciò viene ulteriormente supportato dall'Office of Research on Women (ORWH), quando viene istituito nel 1993.¹

Nel 1994 la Food and Drug Administration (FDA) approva l'Office of Women's Health avendo un obiettivo ben preciso: promuovere l'inclusione di soggetti femminili negli studi clinici valutando le differenze di efficacia e sicurezza rispetto ai soggetti maschi fino a quel momento studiati.¹

Avvicinandoci al nostro Paese, se nel 1994, le donne rappresentavano circa il 30% dei medici totali sul territorio nazionale, già tra il 1995 e 1996 le iscrizioni universitarie nelle Facoltà di Medicina da parte di donne superano quelle degli uomini.¹

Restando in Italia, nel 1998, nasce il progetto "Una salute a misura di donna" grazie ad una collaborazione tra Ministero della Salute e delle Pari Opportunità.¹⁶ Nel 2003 la Società italiana di Farmacologia (SIF) propone un gruppo di studio *Gender oriented* con lo scopo di redigere delle linee guida per un corretto studio farmacologico in ottica della variabile uomo-donna.^{1,30}

Nel 2005 da una collaborazione tra Ministero della Salute, Istituto superiore di Sanità (ISS), Agenzia italiana del farmaco (AIFA), SIF ed Università di Sassari, in linea con il progetto del gruppo *Gender oriented* guidato dalla SIF, nasce un ulteriore gruppo tecnico e di lavoro: *Salute delle donne e farmaci per le donne*.^{1,16}

Nel 2007 il Ministero della Salute, oltre a istituire la Commissione sulla salute delle donne, pubblica dei bandi di ricerca a favore della medicina di genere e approva un ulteriore gruppo di lavoro: *Approccio di genere alla salute*.^{1,30}

Nello stesso anno l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) propone delle strategie allo scopo di implementare lo studio dell'influenza del genere e del sesso in ambito clinico.¹

Nel 2009 nasce il Gruppo Italiano Salute e Genere (GISEG) e nello stesso anno grazie a figure professionali come Giovannella Baggio, internista ed endocrinologa, e Flavia Franconi,

farmacologa e psichiatria, vengono organizzati Congressi e Convegni di interesse in ambito di genere.^{1,30}

Nel 2010 la Regione Veneto mette a disposizione dei bandi atti a finanziare e premiare la ricerca eseguita in tematiche riferite al genere.^{1,30}

L'anno successivo l'AIFA e in particolare la Commissione di valutazione degli Accordi di programma, sottolinea l'importanza del concetto di equità di genere e ne fa un criterio importante di valutazione. Qualche anno dopo, nel 2013, sempre l'AIFA invita caldamente le aziende farmaceutiche a operare tramite disegni di studio orientati verso le differenze di sesso e genere.^{1,30}

Nel 2013, 2014 e 2015 nelle Università, rispettivamente, di Padova, Siena e Ferrara si ottiene l'istituzione della Cattedra in Medicina di Genere.¹

Nel 2015 l'Istituto Superiore di Sanità porta alla nascita del Centro nazionale di riferimento per la Medicina di Genere e nel 2018 viene approvata la legge n.3/2018 la quale garantisce, per la prima volta in Italia, l'inclusione della variabile genere in ambito clinico-sperimentale e diagnostico-terapeutico.¹

Da questa analisi, dunque, si nota come a partire dai primi anni 90, ci sia stato un impegno costante e ripetuto da parte di istituzioni nazionali e internazionali quali Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità, SIF, AIFA, OMS, FDA ed ONU con lo scopo di promuovere al massimo ciò che è un diritto innegabile a tutti, anche alle donne.¹

Si tratta di tappe rilevanti che allo stesso tempo costituiscono dei punti di partenza e strumenti di cui approfittare per portare la medicina di genere al suo pieno compimento.

1.4 Medicina di genere: normativa in Italia

La medicina di genere deve la sua diffusione a tutta una serie di organismi, istituzioni ed associazioni volute da persone particolarmente attente a questo tema, tra cui clinici, professionisti in materia e volontari.

Abbiamo precedentemente passato in rassegna le principali tappe raggiunte nel nostro Paese ma per concludere questo capitolo introduttivo è fondamentale ripercorrere il percorso normativo che ha portato l'Italia ad essere la prima in Europa e nel resto del mondo, con una legge chiara e definita in termini di medicina di genere, allo scopo di raggiungere il prima possibile la dimensione della medicina personalizzata, fortificando il concetto di centralità del paziente.¹⁶

Prima della approvazione della attuale Legge 11 gennaio 2018, numero 3 (art. 3), si è avuto un susseguirsi di mozioni, proposte di legge e decreti andati più o meno a buon fine.^{30,16,31}

Nell'anno 2007 sono state ben tre le mozioni presentate al Senato. Con questa mossa si voleva riconoscere e denunciare la posizione di svantaggio in cui le donne si trovavano per quanto riguarda l'ambito della salute e medicina e si proponeva la istituzione di un corso di specializzazione in medicina di genere.^{30,31}

Tre anni dopo, nel 2010, ci fu una quarta mozione che invece suggeriva il potenziamento di strutture ed organizzazioni già presenti e già sviluppatesi in quegli anni, con lo scopo di alleggerire sempre di più le disparità in ambito sanitario.^{30,31}

Si arriva così nel 2011 al Decreto Legge "Omnibus" con il quale si ottiene, per la prima volta, l'inserimento della tematica di genere in un testo di legge.^{30,31}

Lo stesso anno nasce l'Intergruppo parlamentare nominato "Sostenitori della medicina di genere" grazie al quale si ottiene nel 2012 l'approvazione della Mozione unitaria sulla medicina di genere. Questa mozione nasce in seguito alla firma, da parte dell'Intergruppo, del "Manifesto per la medicina di genere", promosso da un'alleanza per la medicina di genere, che nasce dalla collaborazione di Donne in rete, Equality Italia e GISeG (Gruppo Italiano Salute e Genere).³⁰⁻³²

La Mozione, nella prima parte, riporta una serie di patologie che si manifestano in maniera diversa in uomini e donne, con le relative percentuali di incidenza in un sesso rispetto all'altro, e le principali evidenze scientifiche a riguardo.³⁰

Di seguito la Mozione riporta dei suggerimenti al Governo riguardo l'ambito della formazione, della prevenzione e diagnosi e si augura l'istituzione di un osservatorio nazionale per la medicina di genere, magari in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità.³⁰

Tale mozione però, anche se approvata dalla Camera non passa al Senato; nel 2013 vengono presentate due proposte di legge entrambe intitolate “Norme in materia di medicina di genere” che riprendono il testo della mozione dell’anno precedente ma purtroppo neanche queste completano il loro iter parlamentare.^{30,31}

L’anno successivo, nel 2014, si ha un’ulteriore proposta, per la prima volta a livello regionale, da parte della consigliera Roberta Mori in Emilia-Romagna. Si tratta di due articoli in ambito di medicina di genere, da introdurre nella legge quadro per la parità e contro le discriminazioni (n. 6).¹⁶

Tuttavia, è stato necessario aspettare fino al 2016 con la proposta di legge n. 3603 “Disposizioni per favorire l’applicazione della medicina di genere” depositata alla Camera con Paola Boldrini come prima firmataria.^{31,33}

Tale proposta è finalmente diventata legge, dando vita all’articolo 3 “Applicazione e diffusione della medicina di genere nel Servizio Sanitario Nazionale” della Legge 11 gennaio 2018, numero 3.^{31,33}

Con tale legge, composta da un totale di sei commi, i termini genere e sesso vengono ufficialmente riconosciuti ed inseriti in medicina. Dunque, dopo circa una ventina di anni di lavoro e ricerca, in Italia, prima che in altri paesi, arriva finalmente una legge sulla medicina di genere.¹⁶

Da qui nascono poi due decreti attuativi: “Piano per l’applicazione e diffusione della medicina di genere” relativo al comma n. 1, art. 3, firmato il 13 giugno 2019 dalla allora Ministra della Salute Giulia Grillo e “Piano formativo nazionale per la medicina di genere” relativo al comma n. 4, art. 3, firmato il 24 marzo 2023 dall’attuale Ministro della Salute, Orazio Schillaci.^{31,33,34, 35}

Inoltre, tramite il Decreto del Ministero della Salute del 22 settembre 2020, che permette di attuare il comma n 5, art. 3 della suddetta Legge, viene istituito l’Osservatorio dedicato alla medicina di genere, presso l’ISS. Il ruolo dell’Osservatorio è quello di assicurare l’avvio e la piena realizzazione del testo di legge e di monitorare l’insieme delle attività nel tempo. Uno degli obiettivi a lungo termine, per esempio, è quello di assicurarsi che le Regioni provvedano nel loro territorio ad ottemperare alle linee guida del Piano tramite progetti ed iniziative adeguati.³⁵

Il Piano per l’applicazione e diffusione della medicina di genere nasce da una collaborazione del Ministero della Salute con il Centro di riferimento per la medicina di genere dell’Istituto Superiore di Sanità, una commissione di esperti e referenti per la medicina di genere, gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), AIFA e Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (AGENAS).^{16,31}

Il Piano si articola di una parte generale ed introduttiva e in seguito riporta gli obiettivi, campi di applicazione e gli attori coinvolti sia in maniera attiva che passiva. In particolare, le aree di intervento sono quattro: percorso integrale di cura che parte con la prevenzione, l'ambito della ricerca, la formazione dei professionisti del mestiere e l'educazione e comunicazione nella popolazione generale. Per quanto riguarda l'innovazione e la ricerca si vuole estendere il concetto di specificità di genere non solo in ambito clinico ma anche biomedico, farmacologico e psicosociale.^{16,31}

Lo scopo generale è dunque quello di portare ad un livello nuovo e superiore, le prestazioni e gli strumenti del nostro Servizio Sanitario con l'obiettivo ultimo di garantire assistenza di massima qualità ed appropriatezza.

La mossa normativa più recente invece è il secondo decreto attuativo che ha dato origine al Piano formativo nazionale per la medicina di genere, frutto della cooperazione tra Ministero della Salute e dell'Università e Ricerca.^{34,35}

L'obiettivo principale è quello di raggiungere un livello di competenza professionale adeguato a tutto il personale sanitario considerando i bisogni specifici per ogni diversa area di competenza. Il Piano sottolinea come non si possa più procrastinare l'inclusione della tematica di genere dei percorsi formativi dei futuri professionisti sanitari e non. Ci si auspica, infatti, che la formazione in ambito di genere riguardi anche i corsi di Laurea di area biomedica e delle scienze umane. Ecco che gli studenti universitari diventano i principali fruitori di questa importante normativa. Allo stesso tempo però non si possono dimenticare gli attuali professionisti sanitari, i quali vengono invitati tramite corsi di perfezionamento, master universitari di I e II livello e più accessibilmente tramite corsi di Educazione Continua in Medicina (ECM) ad implementare le loro nozioni in ambito di medicina di genere.^{34,35}

Ci sono dunque voluti all'incirca una decina di anni, dalle prime mozioni e proposte, per poter arrivare ad un effettivo testo di legge che fosse informato sulle posizioni internazionali a riguardo della medicina di genere, e che fosse allo stesso tempo attento nella individuazione di ruoli ed elementi necessari per un diritto alla salute equo ed appropriato.

CAPITOLO 2 GENERE E RISPOSTE FARMACOLOGICHE

2.1 Farmacologia di genere

Come abbiamo appreso dal capitolo precedente, sono significative le differenze di sesso e genere che influenzano incidenza, prevalenza e gravità di tutta una serie di condizioni e patologie. Queste differenze sono presenti anche nella risposta che ogni individuo può avere in seguito all'assunzione di un farmaco. Da qui il rimando alla Farmacologia di genere, che si impegna a ricavare le informazioni necessarie ad assicurare, ad ogni sesso e ogni genere, medicinali di sicurezza, efficacia e qualità paragonabili.^{1,36,37}

Oltre a garantire una cura dignitosa per ogni individuo, la farmacologia di genere include nel proprio campo di lavoro, le particolarità che derivano dalla complessa vita riproduttiva delle persone di sesso femminile, caratterizzata da gravidanza, allattamento, ciclo mestruale mensile e menopausa.^{1,36}

Come è già stato accennato, ricordiamo infatti che la maggior parte degli studi clinici sperimentali è stato eseguito su modelli di sesso e genere maschili. E questo vale soprattutto per l'ambito farmacologico.^{1,36,37}

Le donne sono caratterizzate da un iter di vita molto variabile e complicato per motivazioni biologiche a cui si aggiunge il fatto che un numero particolarmente elevato di donne assume contraccettivi a base di associazioni estro-progestiniche durante l'età fertile, e che altrettante donne si appoggiano alla terapia ormonale sostitutiva in menopausa.^{36,38}

Lo scopo della farmacologia clinica è quello di ottimizzare l'uso di farmaci in modo da potenziare l'effetto terapeutico e ridurre al minimo gli effetti collaterali che vedremo, in un prossimo capitolo, essere più comuni e gravi dei soggetti di sesso e genere femminile.³⁷⁻³⁹

Per raggiungere il suddetto obiettivo è fondamentale acquisire piena comprensione delle differenze di sesso-genere presenti nei percorsi farmacocinetici e farmacodinamici dei farmaci somministrati. La prima testimonianza riguardo l'esistenza di differenze nella risposta ai trattamenti, risale al 1932 quando Nicholas e Barrow osservarono che nei ratti femmina bastava il 50% della dose maschile, per ottenere effetto ipno-inducente tramite somministrazione di barbiturici. Purtroppo, tale analisi venne lasciata correre e le donne continuarono ad essere ignorate nelle fasi cliniche e precliniche. Solamente nei primi anni Novanta si comincia a comprendere la rilevanza del sesso e del genere in ambito medico e dunque anche farmacologico.^{36,37}

Un esempio emblematico per introdurre l'argomento di questo capitolo è quello dello zolpidem, uno tra i farmaci più prescritti per il trattamento dell'insonnia. Nel 2013 la Food and Drug Administration (FDA) mette a disposizione delle nuove informazioni riguardo la sicurezza del farmaco, e in particolare evidenzia come sia necessario aggiustare le dosi somministrate a soggetti di sesso femminile rispetto agli uomini, in quanto le donne risultano maggiormente sensibili al farmaco, a causa di una eliminazione più lenta dello stesso.^{36,37,40,41}

Infine, prima di analizzare nel dettaglio alcuni esempi di farmacocinetica e farmacodinamica di genere è bene ricordare che tali differenze oltre ad essere sesso-genere specifiche cambiano in funzione dell'età e come tali sono presenti fin da prima della nascita.³⁶

Già al terzo mese di gestazione, infatti, si manifestano differenze del tessuto adiposo: le bambine alla nascita seppur pesino meno dei bambini hanno una maggiore concentrazione di grasso sottocutaneo.^{42,43} Intorno ai sei mesi di età queste differenze vengono meno solo per poi ricomparire, accentuate, con l'iniziare della pubertà. Una delle differenze più rilevanti che comincia a manifestarsi con l'adolescenza, è l'allungamento del tratto QT dell'elettrocardiogramma nei soggetti femminili ma non in quelli maschili. E ciò, come vedremo nel dettaglio in un capitolo successivo, ha degli importati risvolti sulla sicurezza di tutta una serie di interventi farmacologici.^{36,44,45}

Non è possibile terminare questa introduzione senza precisare che il genere di ogni individuo comporta un determinato approccio nei confronti del consumo e manipolazione di farmaci. Sono infatti prevalentemente le donne a occuparsi dell'acquisto e gestione domestica dei farmaci. E sempre le donne solo le principali figure di *care-giver* nei confronti dei figli o di parenti anziani.¹

Da ultimo, si ricorda che le differenze di genere e sesso non si riscontrano solo con i farmaci ma anche con tutta una serie di rimedi botanici, integratori alimentari e xenobiotici quali inquinanti atmosferici, metalli pesanti, fumo di sigaretta e sostanze d'abuso. Ecco, dunque che anche l'ambito tossicologico necessita di un intervento attento a come sesso e genere influenzano l'esito, che una determinata sostanza può provocare.^{36,38}

Studiare la relazione tra farmaci, genere e sesso costituisce un lavoro complesso data l'articolata interazione tra le caratteristiche biologiche, i trattamenti farmaceutici e i comportamenti sociali e psicologici di ogni individuo. Tuttavia, si tratta di un intervento non più trascurabile. C'è bisogno di approfondire e valorizzare le differenze di ognuno per raggiungere quello che è l'obiettivo da sempre auspicabile: il pieno diritto alla salute.¹

2.2 Farmacologia di genere: farmacocinetica

La farmacocinetica è una branca della farmacologia che si occupa di studiare come un determinato farmaco viene assorbito, si distribuisce nell'organismo, viene metabolizzato ed eliminato. Ogni medicinale infatti subisce un preciso iter all'interno del corpo, a seconda delle proprie caratteristiche chimico-fisiche che si relazionano con le particolarità dell'organismo biologico, che riceve suddetto farmaco.^{1,36,37,46}

Ecco che le differenze sessuali, oltre che quelle d'età, influenzano in maniera più o meno rilevante, a seconda del caso, il percorso di una precisa sostanza. Questo rappresenta un problema considerando che la maggior parte dei farmaci in commercio sono stati testati su un modello di sesso maschile di settanta chilogrammi circa.^{36-39,47,48}

Si potrebbe pensare ad un banale aggiustamento del dosaggio in base al peso, ma qui si presenta la questione: le donne non sono degli uomini meno pesanti, e seppur le differenze di peso siano rilevanti e debbano essere sicuramente considerate non rappresentano l'unica differenza tra uomo e donna. In più è fondamentale ricordare che non solo le donne ma anche altre minoranze, come la popolazione transgender, sono vittime di questa medicina basata sull'evidenza dell'uomo.^{36-39,47,48}

Le quattro fasi della farmacocinetica (assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione) sono tutte caratterizzate da differenze di genere, sebbene i parametri metabolici siano quelli che maggiormente dimostrano variabilità tra i sessi.^{38,39,47}

Di seguito si riporta un approfondimento in termini di farmacologia di genere per ogni fase farmacocinetica.

2.2.1 Assorbimento

La prima azione necessaria per raggiungere il bersaglio d'azione è quella dell'assorbimento del farmaco. Tale processo può essere influenzato dalle caratteristiche della sostanza, dalla forma farmaceutica e dalla via scelta per la somministrazione. A ciò si devono aggiungere le differenze biologiche dettate dal sesso e dagli ormoni sessuali.⁴⁶

Per quanto riguarda la via di somministrazione orale, l'assorbimento implica il passaggio del farmaco attraverso la membrana delle cellule dell'epitelio gastro-intestinale. Flusso ematico, pH e motilità gastro-intestinali hanno un ruolo particolarmente rilevante nel processo di assorbimento.⁴⁶ E qui cominciano le differenze: si tratta di fattori influenzati dagli ormoni sessuali. In particolare, il pH gastrico nelle donne risulta ridotto di 0,5 unità, comportando una diversa velocità di dissoluzione delle forme farmaceutiche pH dipendenti e aumentando la

biodisponibilità di farmaci con caratteristiche chimiche di basicità (es. antidepressivi). Anche la motilità gastro-intestinale risulta ridotta nelle donne, e ciò potrebbe influenzare l'intervallo di tempo, a volte necessario, tra assunzione di cibo e farmaco. Infine, il flusso ematico ridotto rallenta globalmente l'assorbimento.^{38,48,49}

Il sistema polmonare rappresenta un'altra delle principali vie di assorbimento e questo non solo per i farmaci, assunti volontariamente, ma anche per sostanze tossiche, inalate accidentalmente. I polmoni e le connesse vie aeree dimostrano delle differenze anatomiche e funzionali fin dalla vita embrionale. Ciò influenza l'incidenza e la severità delle patologie respiratorie oltre che l'assorbimento di farmaci tramite questa via, e la risposta terapeutica. È stato dimostrato infatti che la ciclosporina somministrata per via inalatoria è caratterizzata da un ridotto assorbimento nei soggetti di sesso femminile.^{1,38,50,51}

Un'altra via di somministrazione molto impiegata è quella transdermica per cui però non è possibile trarre conclusioni certe dai pochi studi che hanno cercato di approfondire eventuali differenze di genere. In ogni caso cute femminile e cute maschile si differenziano per composizione e spessore, elementi critici per l'attraversamento della barriera cutanea. La cute maschile infatti risulta maggiormente densa, resistente e spessa mentre le donne hanno una cute più sottile, soprattutto al raggiungimento della menopausa.^{1,37,38}

2.2.2 Distribuzione

In seguito all'entrata in circolo del farmaco, esso si distribuisce nei vari tessuti dell'organismo e raggiunge un determinato volume di distribuzione. Si tratta di un volume apparente e teorico necessario a contenere in toto la dose di farmaco somministrata, per ottenere la concentrazione plasmatica. È un parametro che non ha relazione con il reale volume corporeo ma rappresenta un indice di distribuzione del farmaco nel soggetto che lo assume. Un volume di distribuzione elevato indica che il farmaco è altamente legato ai tessuti, mentre i farmaci che tendono a rimanere in circolo hanno un volume di distribuzione basso.⁴⁶

La distribuzione di una sostanza dipende, oltre che dalle proprie caratteristiche chimico-fisiche, da una serie di specifiche dell'individuo che lo riceve. Peso, altezza, flusso sanguigno locale, tessuto adiposo e muscolare, legame con le proteine plasmatiche e quantità totale di acqua, ripartita tra liquidi intra ed extracellulari, sono tutti parametri fisiologici che definiscono la distribuzione, e che variano a seconda che l'organismo sia di sesso maschile o femminile.^{36,46,47}

Il corpo femminile, infatti, è caratterizzato da una maggiore quantità di massa grassa e da una minore massa muscolare rispetto all'uomo. Inoltre, le donne hanno organi di dimensioni ridotte in confronto all'uomo e una minore quantità di acqua totale.^{38,39,47}

Una donna ed un uomo esposti alla stessa dose di un determinato farmaco idrosolubile avranno un diverso volume di distribuzione e dunque una diversa concentrazione plasmatica. Dato che il soggetto maschile è caratterizzato da tutta una serie di parametri che risultano aumentati rispetto alla donna, dimostrerà un volume di distribuzione maggiore e una concentrazione plasmatica di farmaco più bassa di quella che si rileva negli individui femminili. Al contrario farmaci lipofili (la maggior parte dei farmaci) tendono ad avere un maggior volume di distribuzione nelle donne, caratterizzate, infatti, da maggior quantità di tessuto adiposo.³⁸

Importante è anche la presenza delle proteine plasmatiche e come il farmaco si lega ad esse. La quantità di farmaco complessato con le proteine, infatti, non è in grado di raggiungere il bersaglio e dunque si considera farmacologicamente inattiva. Ecco che la concentrazione di proteine plasmatiche influenza direttamente l'azione e l'effetto farmacologico.⁵² Le principali proteine coinvolte nell'interazione con i farmaci sono l'albumina, l'alfa-1-glicoproteina acida e le alfa-globuline. La concentrazione di albumina non pare variare in base al sesso, mentre le altre due proteine variano a seconda di come varia la presenza di estrogeni esogeni ed endogeni.^{38,39,47}

Un esempio che racchiude le informazioni suddette è quello del diazepam, una benzodiazepina utilizzata prevalentemente per il trattamento sintomatico dell'ansia. Le differenze nelle caratteristiche corporee e di legame con le proteine che si manifestano in uomini e donne sono responsabili di un aumentato volume di distribuzione nelle donne (1,87 L/kg contro 1,34 L/kg negli uomini) e di una diminuita frazione di farmaco libero negli uomini: 1,46% contro 1,67% nelle donne.⁵³

Di conseguenza, emerge la necessità di adottare dosaggi differenziati e implementare un monitoraggio personalizzato basato sul genere come strategie fondamentali per garantire risultati terapeutici ottimali. L'elevato volume di distribuzione e la maggiore concentrazione di farmaco libero riscontrati nelle donne possono rappresentare un potenziale rischio di sovradosaggio. D'altra parte, negli uomini, dove si registra un volume di distribuzione più basso associato a una ridotta concentrazione di farmaco attivo, si evidenzia un potenziale rischio di inefficacia terapeutica.

2.2.3 Metabolismo

Lo scopo della fase di metabolismo è quella di rendere il farmaco il più facilmente eliminabile tramite tutta una serie di reazioni, quali ossidazione, riduzione, idrolisi, attraverso enzimi definiti di fase 1 e reazioni di condensazione tramite enzimi di fase 2. Ogni sostanza ha delle determinate caratteristiche chimico-fisiche come una certa polarità e comportamento lipofilo e queste sono responsabili delle interazioni che essa instaura con gli enzimi presenti nell'organismo. Tali enzimi

si trovano in molti tessuti, tuttavia sono concentrati soprattutto nel fegato. Il metabolismo epatico consiste appunto in una serie di reazioni chimiche sequenziali (fase 1 e fase 2) mediate da enzimi con attività sesso dipendente.^{37,38,46,48}

Il metabolismo, infatti, rappresenta la fase farmacocinetica più critica nel determinare le differenti risposte farmacologiche nei due sessi. Il principale sistema metabolico dell'organismo umano, il citocromo P450 (CYP), è anche quello che ha dato maggiore dimostrazione di variabilità di genere. Si tratta di una superfamiglia di isoenzimi microsomiali responsabili di catalizzare reazioni di ossidazione di una vasta gamma di farmaci.^{54,55}

I suddetti isoenzimi risultano variare nella loro espressione ed attività in seguito alla presenza di fattori xenobiotici come induttori e inibitori in maniera sesso specifica. Oltre a ciò, si aggiunge l'influenza degli ormoni endogeni.^{38,39,48,56}

All'interno della superfamiglia di isoenzimi, il CYP3A4, è quello coinvolto nel metabolismo di più del 50% della totalità di farmaci impiegati e la sua espressione ed attività risultano aumentate nelle donne. Di conseguenza, anche dopo aver applicato le giuste correzioni in base ai fattori fisiologici come il peso corporeo, i substrati di tale enzima risultano subire una clearance maggiore (da 15 a 30%) nelle donne. Un altro fattore che potrebbe contribuire a queste alterazioni sesso specifiche è la ridotta attività, nelle donne, della P-glicoproteina. CYP3A4 e P-glicoproteina sono infatti dinamicamente interconnesse. La P-glicoproteina non è altro che un trasportatore deputato all'efflusso dei farmaci dalle cellule; dunque, nel momento in cui nelle donne essa funziona con attività ridotta, rimane una maggior quantità di farmaco nell'epatocita, dove incontra il citocromo ad attività aumentata. Ecco che il maggior accumulo epatico di farmaco, sommato all'incrementato metabolismo, conduce ad una più rapida clearance femminile.^{54,55,57} Esempi di farmaci, substrati di CYP3A4, che manifestano suddetto comportamento sono il diazepam, la ciclosporina, l'eritromicina, il verapamil e la nifedipina.

Il secondo isoenzima maggiormente responsabile della biotrasformazione dei farmaci è il CYP2D6. In questo caso sono gli uomini a manifestare una maggiore espressione ed attività con una conseguente clearance aumentata. I substrati dell'enzima in questione sono appunto numerosi e tra questi ricordiamo gli antidepressivi, gli antiaritmici e i beta-bloccanti metoprololo e propranololo. Tutto ciò spiega come mai siano soprattutto le donne a sperimentare maggiormente e più gravemente gli effetti collaterali in seguito all'assunzione di questi farmaci. Le dosi prescritte derivano da studi condotti sugli uomini e di conseguenza le donne, a causa anche del metabolismo "alterato", risultano maggiormente suscettibili. Ecco che si esplica quanto introdotto precedentemente: uomini e donne non differiscono solamente per peso e altezza, ma ci sono tutta una serie di fattori intrinseci ed estrinseci che contribuiscono alla variabilità di genere.³⁹

Ancora, CYP2C9 e CYP2C19 subiscono un declino nella loro attività con l'avanzare dell'età; questa riduzione della funzionalità però risulta accentuata di un 25% nelle donne rispetto agli uomini.⁵⁸

Infine, anche CYP2E1, CYP1A2, CYP1A6 e CYP2B6 presentano differenze sesso specifiche e in particolare i primi due enzimi elencati si sono dimostrati più espressi negli uomini, al contrario degli ultimi due, maggiormente presenti nelle donne.⁵⁹

Da non dimenticare sono gli enzimi coinvolti nella seconda fase del metabolismo: UDP-glucosil-transferasi, sulfotransferasi e glutatione-S-transferasi risultano prevalentemente espresse nelle donne.³⁹

In più non è solo il fegato ad essere responsabile del metabolismo: altri organi, con le loro specificità di genere, contribuiscono ai vari processi enzimatici. Questo è un ulteriore motivo che richiede una valutazione sesso specifica.³⁷

Lo studio della biotrasformazione delle sostanze usate in terapia e non solo, è dunque molto complesso: lo è di base. Ogni individuo, infatti, è caratterizzato da polimorfismi genetici responsabili del comportamento enzimatico, ed è sottoposto all'influenza di induttori ed inibitori endogeni ed esogeni, tra cui gli ormoni. A tutto ciò si aggiungono le differenze di genere, d'età ed etniche.³⁷

2.2.4 Eliminazione

L'inattivazione di una sostanza avviene tramite la biotrasformazione e/o l'escrezione. L'eliminazione dei farmaci si ottiene tramite tre vie principali che sono quella renale, epatobiliare e polmonare.⁴⁶

La funzionalità renale è caratterizzata da filtrazione glomerulare, secrezione e riassorbimento tubulare, ma un altro aspetto rilevante è il flusso sanguigno renale. Tutti questi parametri, anche in seguito a standardizzazione per superficie di area corporea, risultano più elevati negli uomini.^{38,39}

In alcuni casi, infatti, operare una correzione posologica in base al peso corporeo non è sufficiente: il metotressato ha dimostrato una differenza di genere nella escrezione anche in seguito a normalizzazione del peso corporeo. Questa osservazione fa comprendere come possa essere critica la situazione dei farmaci a basso indice terapeutico.⁶⁰

La velocità di filtrazione glomerulare risulta nelle donne minore di circa il 10% rispetto agli uomini e questa differenza rimane fino a circa i settanta anni: con l'avanzare dell'età, infatti, negli uomini sia il flusso renale che la velocità di filtrazione decadono.⁶¹

Infine, delle differenze di genere si sono rilevate per quanto riguarda la secrezione attiva: l'amantadina, un catione organico risulta maggiormente eliminato negli uomini. A rafforzare la significatività di questa osservazione ci sono degli studi, eseguiti su ratti, che dimostrano come gli ormoni sessuali siano responsabili della diversa clearance degli ioni organici.^{62,63}

2.3 Farmacologia di genere: farmacodinamica

La farmacodinamica si occupa di comprendere i meccanismi d'azione attraverso i quali i farmaci esplicano i loro effetti molecolari e biochimici. Si tratta dunque dello studio delle azioni esercitate dai farmaci sull'organismo.⁴⁶

Per ottenere l'effetto terapeutico ecco che è necessaria una fine interazione con recettori bersaglio. Soggetti di sesso maschile e femminile si differenziano anche per la diversa distribuzione ed espressione di suddetti bersagli molecolari.⁴⁶

La farmacodinamica, infatti, è influenzata dagli ormoni sessuali, dalla genetica e dall'ambiente.^{1,37,50}

Gli ormoni non sono altro che proteine e in quanto tali la loro sintesi è codificata da geni. Uomini e donne, rispettivamente rappresentati da un corredo XY e XX, sono dotati di un diverso bagaglio genetico. In particolare, i geni del cromosoma X materno vengono maggiormente espressi negli uomini rispetto alle donne, le quali esternano anche le informazioni contenute dal secondo cromosoma X, di origine paterna. Nei soggetti di sesso femminile, infatti, durante lo sviluppo embrionale avviene il fenomeno del silenziamento del cromosoma X. Questo fenomeno, unico per ogni singola cellula, permette di esprimere le informazioni che derivano dal cromosoma X materno o da quello paterno. Si tratta di un processo casuale per ogni cellula e questo fa sì che le donne possano essere definite dei veri e propri mosaici genetici con ogni cellula che esprime i geni del cromosoma X materno o quelli del cromosoma X paterno. Ciò porta le donne ad essere caratterizzate da una variabilità genetica nettamente maggiore rispetto agli uomini.^{1,50,64,65}

Allo stesso tempo gli ormoni sessuali e i relativi recettori, presenti in diversi tessuti e organi, sono responsabili di molte attività che vanno al di là delle funzioni riproduttive. Sono infatti coinvolti nel sistema redox della cellula, nel dolore, apprendimento, memoria ecc.^{37,66}

Dunque, la regolazione ormonale e la genetica possono influenzare in maniera rilevante le diverse caratteristiche fisiologiche tra i sessi e di conseguenza da qui derivano le differenze nella efficacia e nella tossicità dei farmaci.

A tutto ciò va aggiunto il ruolo dei fattori ambientali, sociali e dei nutrienti che, come studiato dall'epigenetica, possono avere un ruolo di influenza, anche genere specifico, nella regolazione ed espressione genetica.³⁷

Seppur le differenze di genere in termini di farmacodinamica siano più complesse da indagare, negli ultimi anni, con l'incremento della consapevolezza sulle differenze di genere, si sono raccolte sempre più informazioni anche in questo importantissimo ambito.⁴⁸

Di seguito si riportano alcuni esempi a dimostrazione della rilevanza dello studio di genere in ambito farmacodinamico.

2.3.1 Analgesici

Un estremo interesse è necessario per la problematica del dolore, soprattutto quello cronico. Il dolore potrebbe essere definito come un fenomeno complesso che trae origine da una interazione di componenti fisiche, psicologiche e sociali. E anche in questo caso non vengono a mancare le differenze di genere.¹

A soffrire di dolore cronico sono il 20% delle persone in tutto il mondo e tra queste la maggior parte sono donne.⁶⁷

Differenti meccanismi cellulari sono alla base dell'insorgenza del dolore e un ruolo ce l'hanno gli ormoni sessuali. Gli estrogeni modulano il dolore in maniera concentrazione dipendente: a maggiori livelli di estrogeni sono associate più blande sensazioni dolorifiche. Il testosterone invece sembra avere un ruolo nella riduzione della sensibilità al dolore cronico.^{68,69}

Inoltre, nel corso del tempo si assiste ad una variazione ormonale responsabile di una diversa percezione del dolore: durante la pubertà sono soprattutto le donne a sperimentare una aumentata percezione al dolore, mentre con il raggiungimento della menopausa le differenze riguardo il dolore cronico vengono meno.¹

Tra i farmaci usati per il trattamento sintomatico del dolore si trovano gli analgesici oppioidi e non oppioidi, quali l'ibuprofene.

Le donne dimostrano una maggiore sensibilità nei confronti della morfina tant'è vero che si è calcolato che gli uomini necessitano una dose superiore del 60% per ottenere il medesimo effetto che si riscontra nelle donne. Oltre a ciò, le donne sono più prone a sviluppare l'effetto collaterale della depressione respiratoria. Tutti questi effetti sono presenti non solo per gli analgesici agonisti dei recettori μ , ma anche per quelli dei recettori κ come la pentazocina, buprenorfina e nalbufina.^{70,71, 72}

Studi condotti in ambito preclinico suggeriscono infatti differenze di sesso nella densità e affinità recettoriale oltre che nel meccanismo di trasduzione del segnale a seguito del legame con il recettore. L'ambito clinico conferma queste osservazioni riportando una maggiore concentrazione recettoriale negli individui femminili. A confermare ulteriormente le disparità osservate negli

effetti farmacologici sono le osservazioni riscontrate tramite tomografia a emissione di positroni (PET). Si sono infatti evidenziate variazioni significative sia nell'entità che nella localizzazione dell'attivazione del sistema degli oppioidi di tipo μ . Nel dettaglio, le donne in età riproduttiva presentano valori di legame ai recettori μ superiori rispetto agli uomini. A ciò si aggiunge il fatto che negli uomini, si è osservata una maggiore attivazione della corteccia prefrontale dorsolaterale destra, dell'insula e della zona grigia periacqueductale. D'altra parte, nelle donne, si è riscontrata una maggiore attivazione della corteccia prefrontale ventromediale, della corteccia cingolata anteriore destra e dell'amigdala sinistra.⁷²

Ulteriormente si sono state osservate differenze di genere nella neuroanatomia periferica rilevante per il dolore: le donne presentano il doppio della densità media di fibre nervose rispetto agli uomini (34 +/- 19 rispetto a 17 +/- 8 fibre per centimetro di pelle). Questa scoperta sottolinea come le variazioni nella struttura anatomica possano contribuire alle differenze individuali nella percezione del dolore tra i sessi.⁷²

Questi risultati suggeriscono che le differenze di genere nel sistema degli oppioidi possono influire sulla percezione e sulla gestione del dolore, sottolineando l'importanza di considerare tali variazioni nei contesti clinici e terapeutici.

Per quanto riguarda l'ibuprofene ci sono delle evidenze su possibili differenze di genere anche se ulteriori approfondimenti sono necessari per confermarle e per comprendere i meccanismi alla base. In parte è stato riscontrato che l'ibuprofene riduce significativamente il dolore in modo più efficace negli uomini rispetto alle donne.⁷³ Tuttavia, in altri studi, l'effetto analgesico dell'ibuprofene è stato simile tra i due generi.⁷⁴ La discrepanza tra i risultati degli studi potrebbe essere spiegata dalle differenze nei meccanismi nocicettivi nei modelli sperimentali di dolore e da vari fattori che influenzano la percezione del dolore nella pratica clinica.⁷⁵

Inoltre, si ipotizza che le potenziali differenze nei meccanismi di nocicezione tra uomini e donne potrebbero essere correlate agli effetti degli estrogeni sull'attività del sistema nervoso, influenzando la trasmissione degli impulsi dolorosi. Tuttavia, è essenziale notare che la comprensione delle variazioni di genere nella risposta al dolore è complessa e coinvolge diversi fattori, sia biologici che psicosociali.⁷⁶

2.3.2 Antipsicotici e anestetici generali

Non mancano le differenze di genere per quanto riguarda farmaci che agiscono a livello del sistema nervoso centrale.

In ambito di farmaci impiegati nel trattamento della psicosi, diversi dati di letteratura, seppur alcuni in disaccordo, riportano un miglioramento più marcato nelle donne, accompagnato però da

effetti collaterali peggiori.^{77,78} Le donne, infatti, hanno dimostrato, a livello di corteccia frontale, una interazione ed attività del recettore D2 per la dopamina superiore a quella rilevata negli uomini. Già da qui si deduce come l'incidenza, il percorso clinico e la risposta terapeutica in caso di patologie con un coinvolgimento della neurotrasmissione dopaminergica, possano essere influenzati dalle differenze biologiche sessuali ed ormonali alla base di ogni individuo.⁷⁹

Ancora, si è dimostrata l'esistenza di una diversa regolazione del sistema dopaminergico anche a livello striatale: le donne hanno infatti una capacità di sintesi presinaptica dopaminergica maggiore degli uomini. Questo aspetto è probabilmente dovuto al fatto che tra i 20 e i 60 anni, negli uomini, ma non nelle donne, si assiste ad una progressiva diminuzione della sintesi presinaptica.⁸⁰

Da qui si spiegano le differenze di genere osservate nel tempo, quali il maggior rischio di morbo di Parkinson e il più spinto ricorso all'abuso di sostanze e alcol negli uomini.^{81,82} Inoltre, sempre negli uomini si osserva un esordio di patologia schizofrenica prematuro rispetto alle donne che manifestano i sintomi tra i 3 e i 5 anni più tardi.⁸³ Ecco che gli ormoni sessuali femminili, in particolare gli estrogeni, dimostrano un ruolo neuroprotettivo tramite l'effetto che esercitano globalmente sul sistema dopaminergico.⁸¹

Impossibile dunque ignorare tali differenze nello studio e nella prescrizione di medicinali coinvolti nella regolazione dopaminergica.

Passando agli anestetici generali, un farmaco di largo impiego è il propofol. Le donne anche in questo ambito dimostrano delle differenze con rilevante esito clinico: esse sperimentano una sensibilità al farmaco ridotta del 30-40% rispetto agli uomini.⁸⁴

Seppur non si siano notate delle differenze nella efficacia anestetica, le donne sono maggiormente capaci di riprendersi al momento del risveglio. In particolare, le donne impiegano meno tempo per rispondere a comandi visivi e vocali.⁸⁵

2.3.3 Inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2

Una situazione emblematica è quella dei farmaci che inibiscono il co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT-2) a livello del tubulo prossimale. Si tratta di una nuova classe di farmaci impiegati per ottenere una riduzione della glicemia in caso di diabete di tipo 2.⁵⁰

Tale bersaglio farmacologico ha una espressione superiore negli individui di sesso femminile; questo si pensa sia dovuto alla necessità di compensare la minore area di trasporto tubulare che si riscontra nelle donne.⁸⁶

Sebbene non si siano riscontrate delle differenze nell'efficacia del trattamento, si evidenzia una maggiore frequenza e severità degli effetti collaterali, quali infezioni urinarie, genitali e chetoacidosi diabetica, nelle donne.⁸⁷

2.4 Farmacologia di genere: influenza di ciclo mestruale, gravidanza e menopausa nella farmacocinetica

Come già anticipato la medicina e farmacologia di genere si occupano di approfondire anche le diverse fasi di vita che caratterizzano la donna.³⁶

Alla base delle differenze nella risposta farmacologica tra uomini e donne, come già discusso, oltre alle variazioni di dimensioni e composizioni corporee, c'è da tenere conto anche dell'influenza ormonale. L'aspetto importante non è solo quello della diversa natura di ormoni che regolano organismo maschile e femminile, ma il fatto che nella donna la concentrazione plasmatica di questi ormoni è altamente variabile.⁸⁸

A partire dalla pubertà, infatti, con la comparsa del ciclo mestruale la donna è costantemente sottoposta a fluttuazioni ormonali le quali continuano e variano ulteriormente con eventuali gravidanze, per poi attenuarsi con la menopausa. Il ciclo mestruale è regolato da estrogeni e progesterone e si divide in tre fasi, mestruale, follicolare e luteale, che si ripetono, appunto, ciclicamente. Predominanti nella fase follicolare sono gli estrogeni, mentre in quella luteale aumenta la concentrazione plasmatica di progesterone. La fase mestruale è invece caratterizzata da un basso livello ormonale.⁸⁹

La gravidanza, inoltre, modifica drasticamente i livelli di estrogeni e progesterone oltre a modificare tutta una serie di parametri fisiologici quali volume di acqua corporea, gittata cardiaca, attività renale e quant'altro.⁹⁰

Durante la menopausa invece si assiste ad una cessazione nella produzione di estrogeni da parte delle ovaie e infatti si evidenzia un aumento nell'incidenza di alcune patologie, soprattutto cardiovascolari, dal momento che viene meno la protezione degli estrogeni.⁵⁰

Tali aspetti rendono lo studio clinico e farmacologico del genere femminile molto più complesso rispetto al genere maschile caratterizzato invece da un assetto ormonale stabile. L'influenza degli androgeni sugli effetti farmacologici è infatti minima e questo deriva dal fatto che le concentrazioni plasmatiche di tali ormoni, nell'uomo adulto, rimangono costanti.⁹¹

2.4.1 Ciclo mestruale

Per quanto riguarda i dettagli delle differenze di genere, derivanti dai mutamenti ormonali mensili, rimangono ancora molti approfondimenti da fare. Fluttuazioni ormonali responsabili di alterazioni fisiologiche esistono, tuttavia manca una adeguata considerazione della gestione farmacologica.^{88,92}

Le prove di come le variazioni fisiologiche mensili possono influenzare l'organismo, si evidenziano tramite casi di esacerbazione del quadro sintomatico di diverse patologie, durante determinate fasi del ciclo mestruale.

Una percentuale compresa tra il 30 e il 40% di donne affette da sindrome asmatica manifesta un peggioramento delle disfunzioni respiratorie durante la fase luteale. Gli elevanti livelli di estrogeni nella fase follicolare invece sono associati ad una minore severità e frequenza di episodi asmatici. Si è evidenziato infatti come il progesterone, principale ormone della fase luteale, sia responsabile di un aumento della densità dei recettori beta 2 adrenergici, che provoca una iperattività bronchiale che sta alla base della sintomatologia esacerbata.^{88,93}

In ambito neurologico, invece, viene riconosciuta una particolare forma di epilessia, ormoni dipendente, nota come epilessia catameniale. Non è altro che un aumento della frequenza di episodi epilettici che si manifesta a partire da quattro giorni precedenti alla mestruazione e fino a sei giorni dopo. Sono note evidenze riguardo le proprietà antiepilettiche del progesterone, il quale infatti subisce un brusco calo proprio in questa fase.^{88,94}

Ancora, pazienti donne affette da schizofrenia manifestano un aumento degli episodi psicotici e casi di ospedalizzazione soprattutto nella fase premestruale e mestruale.⁹²

È dunque inevitabile l'influenza che le fluttuazioni periodiche ormonali possono avere in termini anche farmacologici.

Un caso attentamente studiato è quello dell'omeprazolo, capostipite dei farmaci inibitori di pompa protonica. È stato dimostrato infatti come nella fase follicolare la concentrazione plasmatica, l'emivita e il volume di distribuzione siano maggiori rispetto a quanto si osserva nelle fasi luteale e mestruale.⁸⁹

La fase follicolare, come già menzionato, è dominata da alti livelli di estrogeni e questo comporta la modifica di tutta una serie di parametri che alterano la farmacocinetica dell'omeprazolo. La diminuzione della motilità gastrica, delle secrezioni acide, l'aumento del pH gastrointestinale e l'inibizione della glicoproteina P, di cui l'omeprazolo è substrato, sono responsabili di un assorbimento del farmaco particolarmente favorevole.⁸⁹

Ancora, la promozione alla redistribuzione di massa grassa totale, da parte degli estrogeni, influenza ed aumenta il volume apparente di distribuzione. In questa fase, inoltre, si assiste ad una clearance lenta. L'ammontare di questi fenomeni porta dunque ad un aumento dell'effetto terapeutico durante la fase follicolare.⁸⁹

Successivamente si passa alla fase luteale, governata da alti livelli di progesterone, il quale continua una azione inibitoria sulla glicoproteina P ma non con la stessa entità degli estrogeni. Sempre il progesterone provoca un aumento della velocità di filtrazione glomerulare e dell'attività del citocromo metabolizzante 3A4, responsabile della biotrasformazione dell'omeprazolo, che determinano una clearance più veloce. Tutto questo porta infatti ad una diminuzione di successo terapeutico.⁸⁹

In fine, la fase che più svantaggia l'azione farmacologica è quella mestruale con un aumento della motilità gastrica e una massima velocità di filtrazione glomerulare, dunque diminuito assorbimento e maggiore eliminazione.⁸⁹

Un secondo esempio è quello dell'olanzapina, un antipsicotico. Questa sostanza viene metabolizzata soprattutto dal citocromo 1A2, il quale non solo, come è già stato presentato, ha una attività ridotta nelle donne ma è influenzato nella sua espressione dagli ormoni sessuali.⁹²

2.4.2 Gravidanza

Non mancano le variazioni in gravidanza. Risale al 1977 la prima presa di coscienza, tramite un *case report*, riguardo possibili variazioni farmacocinetiche in gravidanza. Si osservò infatti come l'ampicillina, un antibiotico appartenente alla classe dei beta lattami, subisse un notevole abbassamento della concentrazione plasmatica nelle donne gravide.⁹⁵

Con l'avvento della medicina e farmacologia di genere si comincia a considerare seriamente anche la popolazione gravida e le relative esigenze cliniche. In gravidanza i livelli di progesterone nel plasma passano da un range di variazione di 10-35 ng/mL a 100-300 ng/mL. Gli estrogeni aumentano ancora di più passando da circa 50 pg/mL fino a 25.000 pg/mL.⁹⁰

Ecco che l'aumentata concentrazione di progesterone è responsabile di una motilità intestinale ridotta con conseguente rallentamento di svuotamento gastrico e incremento di tempo di transito intestinale. In gravidanza, inoltre, si assiste ad un aumentato pH gastrico. Queste modifiche potrebbero dunque avere un impatto sul processo di assorbimento.⁹⁶⁻⁹⁸

L'aumento degli estrogeni, invece, promuovendo l'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, provoca un aumento del volume di liquidi che comprende sia i liquidi extracellulari che il quantitativo di acqua totale. Tutto ciò comporta un aumento del volume di distribuzione dei farmaci con conseguente diminuzione della corrispondente concentrazione plasmatica.^{95,98,99}

Anche l'attività renale viene modificata in termini di flusso sanguigno e di velocità nella filtrazione glomerulare: il tutto aumenta con conseguente clearance renale incrementata.^{97,99} Esempi di eliminazione renale aumentata e conseguente diminuzione di emivita e concentrazione

plasmatica è stata osservata con la cefuroxina, antibiotico beta-lattamico e l'enoaparina con azione anticoagulante.^{95,100}

Anche i farmaci eliminati tramite secrezione attiva subiscono modifiche nella eliminazione dato che i trasportatori renali stessi subiscono un aumento della loro attività in gravidanza. Questa variazione riguarda i trasportatori per anioni e cationi organici (OAT, OCT), la glicoproteina P renale, le proteine di estrusione 1 e 2-K (MATE1, MATE2-K) e il trasportatore peptidico 1 (PEPT1).¹⁰¹⁻¹⁰⁴

Come già analizzato, quando si ha una modifica nella concentrazione plasmatica proteica è possibile influenzare la percentuale di farmaco attivo. E in gravidanza accade che sia albumina che alfa-1-glicoproteina acida diminuiscano rispettivamente fino ad un 80% e 50% in meno. Questo rappresenta un problema soprattutto per la somministrazione di farmaci a basso indice terapeutico, dato che anche una lieve variazione di concentrazione plasmatica può portare a rilevanti effetti collaterali.⁴⁶

Per finire, studi in vitro e in vivo, dimostrano come il metabolismo di fase I e fase II sia influenzato dallo stato di gravidanza.

L'intera famiglia del CYP3A risulta caratterizzata da un aumento di attività e considerando che si tratta di un set di enzimi responsabili del metabolismo di più del 50% dei farmaci impiegati, appare immediato quanto questo aspetto possa influenzare la farmacocinetica in gravidanza.¹⁰⁵

Particolare è la situazione del CYP2D6 dato che sono evidenti numerosi polimorfismi che differenziano gli individui con capacità metabolizzanti scarse, intermedie, estensive o ultrarapide. Quello che succede in gravidanza è un ulteriore aumento della variabilità di tale enzima: *extensive metabolizers* subiscono un ulteriore aumento dell'attività mentre le donne *poor metabolizer* una diminuzione.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷

Il citocromo CYP1A2, già ad attività ridotta nella donna rispetto all'uomo, durante la gravidanza, diminuisce ulteriormente la sua capacità di metabolizzare.¹⁰⁸ Il CYP2C19 invece sembra essere ridotto nella sua funzione a causa degli elevati livelli di estrogeni.¹⁰⁹

Infine, per quanto riguarda il metabolismo di fase II, tra i principali sistemi enzimatici si trova la famiglia delle uridina-difosfato glucuronosiltransferasi (UGT) composta da cinque sottofamiglie. Il metabolismo di UGT1A4 subisce un acceleramento a causa dell'elevata concentrazione di estrogeni, mentre UGT1A1 subisce una aumentata trascrizione indotta dal progesterone.^{110,111}

I cambiamenti fisiologici sono dunque numerosi, rilevanti e ben noti; quello su cui è necessario lavorare ancora è la relazione tra questi cambiamenti e le conseguenze farmacologiche,

considerando anche l'aumento nell'uso di farmaci che si sta rilevando tra le donne in gravidanza.¹¹²

2.4.3 Menopausa

E ancora molto deve essere studiato per quanto riguarda l'influenza che i cambiamenti fisiologici in menopausa possono avere sulla farmacologia. Le informazioni presenti sono infatti scarse e/o incomplete.³⁸

Alcuni autori riportano una velocità di svuotamento gastrico nelle donne in menopausa quasi paragonabile a quella degli uomini. Le donne che invece si sottopongono a trattamento ormonale sostitutivo sono caratterizzate da una velocità significativamente più lenta. Tutto ciò potrebbe influenzare assorbimento e biodisponibilità.¹¹³

Tuttavia, tra le evidenze disponibili riguardo la modificata farmacocinetica del prednisolone, potente antiinfiammatorio, la biodisponibilità, oltre che al volume di distribuzione, non risultano modificati. Ciò che invece risulta variare sono clearance ed emivita: diminuite nella donna in menopausa. Lo stesso studio condotto con eritromicina, antibiotico macrolide, non ha invece dimostrato differenze farmacocinetiche significative.¹¹⁴

Studi più recenti, in ambito di depressione, testimoniano una associazione negativa tra menopausa e trattamento tramite SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*), ovvero con i più comuni farmaci antidepressivi. L'impatto negativo della menopausa sulla risposta ai farmaci antidepressivi SSRI quali citalopram, fluoxetina, paroxetina e sertralina è stato osservato tramite due indicatori chiave: un indice di gravità della depressione (*PHQ-9 index*) e la valutazione globale dello stato di salute da parte dei pazienti. Le donne in menopausa dimostrano una risposta meno efficace agli SSRI rispetto alle donne non in menopausa. Inoltre, si riscontra uno stato di salute complessivo meno positivo nelle donne in menopausa rispetto alle loro controparti non in menopausa e agli uomini. Una possibile spiegazione di questo risultato potrebbe essere legata al fatto che gli ormoni femminili influenzano la risposta agli SSRI; è noto, infatti, che gli estrogeni potenziano l'attività serotoninergica. Dunque, i cambiamenti ormonali durante la menopausa potrebbero alterare gli effetti dei farmaci antidepressivi.¹¹⁵

Ancora, si è dimostrata una alterata farmacocinetica della rosuvastatina, impiegata per il contenimento dei livelli di colesterolemia, tra le donne in menopausa. Nel dettaglio ciò che si è rilevato è una diminuita concentrazione plasmatica ed una più rapida eliminazione del farmaco con conseguente riduzione dell'effetto terapeutico nelle donne in menopausa. Queste osservazioni diventano ancora più interessanti nel momento in cui si sottolinea il fatto che sono proprio le donne più anziane a trovarsi in trattamento con farmaci per combattere le dislipidemie.¹¹⁶

Dalla valutazione, eseguita in questo capitolo, delle numerose differenze di genere che si possono riscontrare nel percorso farmacocinetico e farmacodinamico di un farmaco, appare evidente quanto sia importante tenere in considerazione queste disparità e quanto sia necessario indagare costantemente l'impatto che le caratteristiche di genere possono avere sulla pratica clinica.

CAPITOLO 3 CONSUMO DI FARMACI E REAZIONI AVVERSE

3.1 Consumo di farmaci e reazioni avverse: perché le donne assumono più medicinali?

Le differenze di genere si presentano anche in termini di utilizzazione di farmaci: le donne, infatti, ne risultano le principali consumatrici. Dati che dimostrano questo aspetto si possono ricavare tramite l'analisi elaborata dall'Osservatorio sull'impiego dei Medicinali (OsMed).

Ogni anno, infatti, il Servizio Sanitario Nazionale, tramite il supporto dell'Agenzia Italiana del Farmaco mette a disposizione, con il Rapporto OsMed, i risultati del consumo e della spesa nazionale farmaceutica.

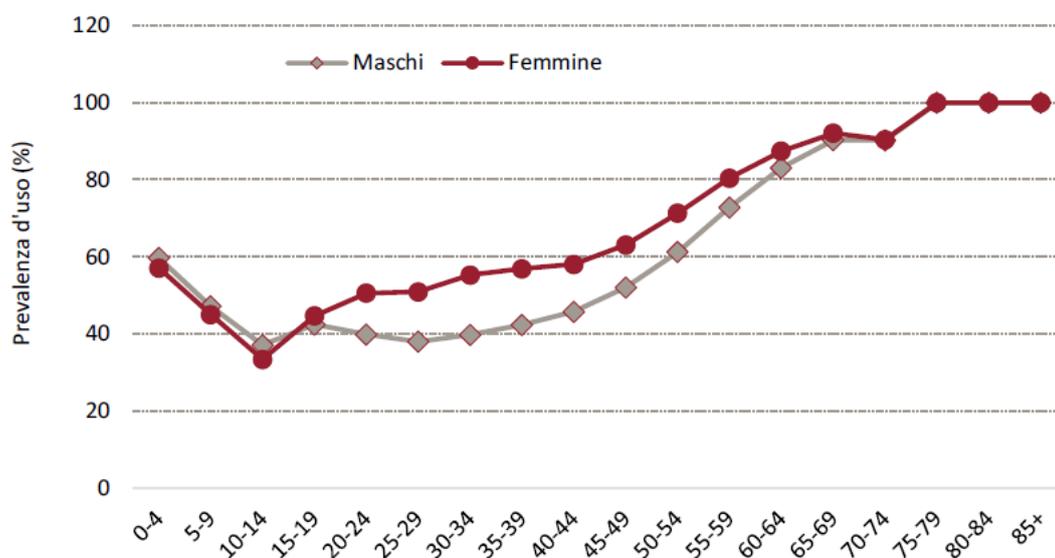
Tra le analisi del Rapporto OsMed si riscontra anche una descrizione di come consumo, spesa e prevalenza si presentano a seconda dell'età e del sesso della popolazione generale. I farmaci considerati sono quelli dispensati in regime di assistenza convenzionata e tramite distribuzione per conto.¹¹⁷

L'ultimo Rapporto pubblicato, quello relativo all'anno 2022, dichiara che per il 66,3% degli assistiti è avvenuta almeno una prescrizione farmaceutica da parte del medico di medicina generale e pediatra di libera scelta. Si è inoltre rilevata una spesa pro capite di 203 euro e una DDD/1000 abitanti *die* pari a 1.182.¹¹⁷

La differente esposizione ai farmaci nei due sessi si manifesta con una prevalenza del 62% nei maschi e 70,4% nelle femmine. Questi dati rimangono abbastanza in linea con ciò che si è riscontrato nell'anno 2021 (58% nei maschi e 67% nelle femmine) e nell'anno 2020 (57% nei maschi e 66% nelle femmine).^{117,118,119}

Emblematica è anche la situazione relativa alle fasce d'età maggiormente caratterizzate dalla differenza nei consumi. A partire dai 15 anni fino ai 69 si assiste visibilmente (**Figura 1.**) ad una differente esposizione nell'uso dei farmaci tra donne e uomini.¹¹⁷

Figura 1. Percentuale di prevalenza d'uso di farmaci per sesso ed età nell'anno 2022¹¹⁷



Questo consumo di farmaci superiore da parte delle donne si riscontra soprattutto in determinate classi terapeutiche. Infatti, sempre dal Rapporto OsMed, si osserva una maggiore differenza di prevalenza d'impiego per i farmaci degli ATC A-Apparato gastrointestinale, G-Sistema genito-urinario, H-Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali e insulina e N-Sistema Nervoso Centrale. Questa differenza si riscontra non solo nella prevalenza d'uso ma anche nel consumo espresso in DDD/1000 abitanti *die* e spesa pro capite¹¹⁷ (**Tabella 1.**).

Tabella 1. Prevalenza, spesa, consumo e intensità d'uso di farmaci per I livello ATC e per sesso (anno 2022)¹¹⁷

Liv ATC I	Prevalenza d'uso (%)			Spesa pro capite			DDD/1000 abitanti die		
	M	F	T	M	F	T	M	F	T
A	25,8	35,3	30,7	43,70	44,41	44,07	211,8	374,2	295,1
B	16,0	18,4	17,3	23,08	19,46	21,22	120,1	112,8	116,4
C	29,1	30,9	30,0	54,08	49,27	51,61	500,7	461,5	480,6
D	1,6	1,4	1,5	1,63	1,04	1,33	5,8	4,1	4,9
G	8,9	2,3	5,5	9,90	2,90	6,31	81,1	9,3	44,2
H	12,7	20,3	16,6	4,60	7,22	5,95	23,1	53,2	38,6
J	33,2	40,0	36,7	10,43	11,83	11,15	14,1	16,3	15,3
L	1,2	2,0	1,6	7,02	10,65	8,88	5,4	12,6	9,1
M	16,6	21,4	19,1	3,66	8,74	6,26	30,6	50,9	41,0
N	10,3	16,6	13,5	20,49	28,22	24,46	58,2	91,0	75,0
P	0,6	1,1	0,9	0,12	0,32	0,23	0,4	1,5	1,0
R	14,0	15,3	14,7	16,85	15,83	16,33	39,9	40,5	40,2
S	2,1	2,4	2,2	3,39	3,77	3,59	19,8	22,0	21,0
V	0,6	0,7	0,7	1,96	1,85	1,91	0,3	0,2	0,2

Solo per quanto riguarda i farmaci appartenenti alla classe ATC G-Sistema genito-urinario si riscontra una maggioranza d'impiego negli uomini; per il resto sono appunto le donne ad usufruirne di più.¹¹⁷

Nel caso dei farmaci appartenenti alla classe ATC A-Apparato gastrointestinale si sono registrati nelle femmine una prevalenza, consumo e spesa rispettivamente del 35,3%, 374,2 DDD/1000 ab *die* e 44,4 euro contro una prevalenza del 25,8%, consumo di 211,8 DDD/1000 ab *die* e spesa di 43,7 euro nei maschi. Infatti, nel valutare le categorie di farmaci a maggior consumo, si trovano gli inibitori di pompa protonica, che dimostrano una prevalenza d'uso femminile del 19,8% contro una prevalenza del 16,3% nei maschi. Questo potrebbe in parte essere dovuto al fatto che si tratta di farmaci spesso associati ad antiinfiammatori e farmaci per le malattie reumatiche, a loro volta maggiormente impiegati nelle donne.¹¹⁷

Un'altra disparità è quella che si osserva con i farmaci della classe ATC N-Sistema Nervoso Centrale. In questo caso si sono misurate, tra maschi e femmine, una disparità del 6,3% nella prevalenza d'uso, di 32,8 DDD/1000 ab *die* per quanto riguarda il consumo e di 7,7 euro per la spesa pro capite. In questo ambito sono soprattutto gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina a dimostrare un impiego più che doppio nelle donne (5,9%) rispetto agli uomini (2,8%). Questo aspetto è del tutto in linea con quanto affermato nei capitoli precedenti: la depressione è una patologia maggiormente vissuta, diagnosticata e medicalizzata nella donna.^{117,120}

Continua a presentarsi una differenza di genere anche per la classe ATC H-Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali e insulina. In questa classe una netta differenza si riscontra per gli ormoni tiroidei, i quali sono impiegati con una prevalenza del 7,9% nelle donne e 1,7% negli uomini. Questo deriva dalla maggiore predisposizione femminile allo sviluppo delle patologie tiroidee.^{117,121}

Oltre alle motivazioni specifiche che giustificano le differenze di sesso nel consumo di determinate classi e sottoclassi farmaceutiche come si è appena sottolineato, rimane il fatto che complessivamente le donne sono maggiormente medicalizzate rispetto agli uomini. Esistono infatti una serie di plausibili spiegazioni.

La prima questione rilevante è quella del cosiddetto paradosso donna: le donne godono di una aspettativa di vita maggiore in confronto agli uomini ma questi anni in più sono spesso caratterizzati da disabilità, malattie e conseguente politerapia. La popolazione anziana, dunque, è costituita soprattutto da soggetti di sesso femminile. Sono dati che si confermano con il rapporto ISTAT 2022: seppur l'aspettativa di vita per gli uomini (80,5 anni) stia aumentando, rispetto agli anni precedenti, continuano ad essere le donne le più longeve (84,8 anni).^{37,122}

Ulteriori realtà che supportano la teoria del paradosso donna sono la più alta tendenza alle malattie e la maggiore prevalenza di sintomatologie dolorose, quali emicrania e disturbi muscolo-scheletrici, nel corso della vita femminile rispetto a quella maschile.³⁷

In più, come già affrontato, le donne presentano una serie di eventi fisiologici caratteristici: mestruazioni, gravidanza e menopausa. Sono infatti proprio queste situazioni a portare all'impiego farmacologico, a volte eccessivo, prima, dopo o durante ognuno di questi eventi.³⁷

E infine torna il concetto che generi diversi hanno caratteristiche sociali e tendenze comportamentali ben diverse. Le donne, infatti, con la crescente e progressiva emancipazione sociale hanno cominciato ad acquisire abitudini malsane di prevalenza storicamente maschile quali il tabagismo e il consumo di alcol. Questo ha dunque incrementato la frequenza di questi fattori di rischio anche nella popolazione femminile.^{1,37}

Anche fattori sociali come le maggiori situazioni di povertà economica e violenze sessuali e fisiche riscontrate nelle donne, contribuiscono alla disparità di genere nel consumo.^{1,37}

Infine, le donne tendono ad avere una maggiore attenzione del proprio stato di salute: sono più inclini alla prevenzione e a rivolgersi al personale sanitario a loro disposizione.¹²³ A questo proposito si evidenzia anche una maggiore predisposizione da parte dei professionisti medici a trattare le donne rispetto agli uomini con lo stesso quadro sintomatologico.¹²⁴

3.2 Consumo di farmaci e reazioni avverse: possibili spiegazioni del maggior numero di reazioni avverse nelle donne

Nelle donne si osserva un rischio di sviluppare reazioni avverse superiore di 1,5 – 1,7 volte rispetto a quanto si manifesta negli uomini. Inoltre, è noto che le reazioni avverse ai farmaci sono una tra le principali situazioni che comportano un accesso ospedaliero con conseguente ricovero. E anche in questo caso sono le donne in maggior svantaggio dato che rappresentano circa il 59% dei suddetti accessi.^{37,125,126} Inoltre non solo le reazioni avverse sono più frequenti ma sono anche più gravi.³⁸

Tra il 1997 e il 2000, otto su dieci farmaci sono stati ritirati dal mercato americano per ragioni di sicurezza. Tra i problemi si riscontrarono appunto un maggior numero di reazioni avverse nella popolazione femminile, e ciò rimane vero anche per farmaci che non sono usati prevalentemente nelle donne.³⁹

La situazione, tuttavia, continua a rimanere problematica e infatti si registrano un maggior numero di segnalazioni di reazioni avverse nelle donne in una moltitudine di paesi. In Italia, dati complessivamente ricavati da VigiBase, database internazionale gestito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, indicano che su una media di 391.071 segnalazioni il 56,1% riguardano reazioni avverse riscontrate in soggetti di sesso femminile.¹²⁵

Sono numerosi i farmaci che manifestano reazioni avverse in maniera diversa tra uomini e donne: tiazolidindioni, statine, aspirina e farmaci antiaritmici sono solo alcuni esempi delle numerose differenze che si sono rilevate.^{36,126}

I tiazolidindioni, impiegati nel trattamento del diabete di tipo 2, sono associati ad un maggior rischio di fratture e diminuzione di densità ossea nelle donne ma non negli uomini diabetici. Le statine invece sono note per avere come effetto collaterale mialgia che insieme ad una aumentata incidenza di diabete si verificano soprattutto nei soggetti di sesso femminile.¹²⁶

Ancora, per quanto riguarda l'aspirina sono numerosi gli studi che rilevano un aumentato rischio di effetti gastrointestinali e sanguinamenti nella popolazione femminile.¹²⁶

Infine, come verrà approfondito nel capitolo successivo, i farmaci antiaritmici ma non solo, sono coinvolti nella sintomatologia cardiaca nota come torsioni di punta, a maggiore frequenza nelle donne.³⁷

Le motivazioni possibili di questo divario nelle reazioni avverse sono varie. Per prima cosa, come già analizzato nella prima parte del capitolo sono le donne a consumare più farmaci. Inoltre, le

donne, prevalenti tra gli anziani, sono maggiormente sottoposte a trattamenti farmacologici in politerapia e dunque a maggior rischio di interazioni e conseguenti reazioni avverse.³⁷ Si è infatti dimostrato come la politerapia abbia influenzato il 50% di reazioni avverse nelle donne contro il 33% negli uomini.¹²⁷

Un'altra possibile causa si riscontra nella depressione, che oltre ad essere più frequente nelle donne, è di per sé maggiormente associata a reazioni avverse.¹²⁵

È inevitabile poi che le differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche possano avere un'influenza non da poco. Nelle donne comportano infatti situazioni di sovradosaggio e aumentata o diminuita sensibilità per specifici farmaci. A ciò si sommano le differenze anatomiche fisiologiche e i livelli ormonali.^{38,48,126}

Da non dimenticare sono le caratteristiche comportamentali quali la maggiore propensione delle donne al supporto medico e alla segnalazione spontanea.^{37,38,126}

Infine, si aggiungono gli aspetti che derivano dalla sottorappresentazione negli studi clinici delle donne. Spesso, infatti, non viene fatta una distinzione nei dosaggi e le donne vengono curate secondo le indicazioni ricavate dallo studio del maschio. La mancata correzione del dosaggio per peso corporeo e clearance renale oltre che le poco indagate influenze ormonali sulla farmacocinetica e farmacodinamica concorrono ad intensificare il problema. A questo proposito si è dimostrato come la maggior parte delle reazioni avverse nelle donne sia proprio dovuta ad una dose non corretta.^{126,128}

In conclusione, va ricordato che farmaco giusto e dosaggio giusto per il paziente giusto sono alla base di una prevenzione nella manifestazione di reazioni avverse. Uno studio condotto in due ospedali inglesi, nel corso di sei mesi, ha riscontrato più di 18.000 ammissioni ospedaliere conseguenti a reazioni avverse. Le analisi conclusive suggeriscono come la maggior parte di queste situazioni avverse fosse in realtà facilmente evitabile.¹²⁹

Per correlare farmaco e dosaggio al paziente sono necessarie, dunque, delle chiare informazioni e linee guida per i medici prescrittori e per tutti i professionisti sanitari; questo soprattutto nel caso del genere femminile.

A questo proposito si ricorda che spesso la presenza di eventi avversi ed effetti collaterali più marcati, come succede prevalentemente nelle donne, ha come conseguenza la mancata prosecuzione terapeutica. Questo aspetto a sua volta aggrava la situazione di malattie dei soggetti e molto comunemente comporta poi un dispendio economico maggiore, sia nel privato che nel pubblico.¹²⁵

CAPITOLO 4 SINDROME DA QT LUNGO INDOTTA

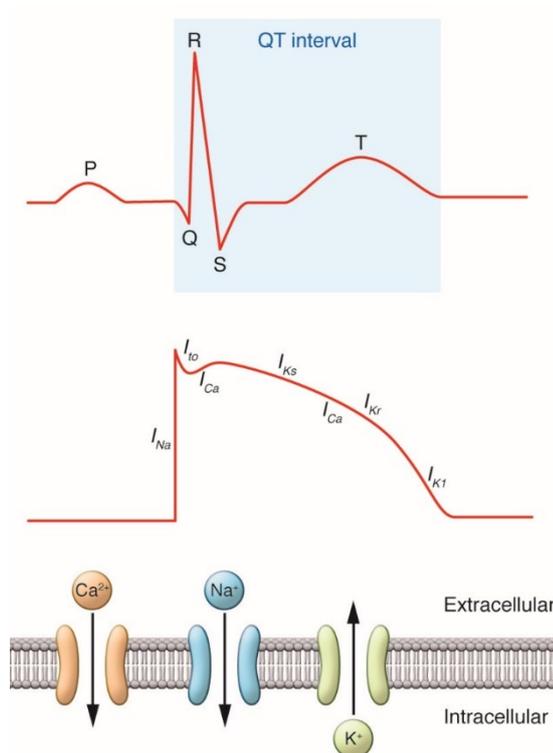
4.1 Basi fisiopatologiche della sindrome da QT lungo indotta

Una reazione avversa di notevole rilevanza clinica e con prevalenza soprattutto femminile è la sindrome da QT lungo indotta. Si tratta di un disordine della ripolarizzazione cardiaca dovuto all'azione di un numero abbastanza elevato di farmaci. L'impatto sulla salute può essere anche molto grave: un allungamento del tratto QT, infatti, è spesso associato all'insorgenza di un evento aritmico noto come torsione di punta, che può portare a palpitazioni, sincope e addirittura a fibrillazione ventricolare e causare morte improvvisa.^{130,131}

Il battito cardiaco è caratterizzato da una fase di contrazione detta sistole e una di rilassamento nota come diastole che si susseguono con un certo ritmo dettato dalle cellule muscolari autoritmiche con attività *pacemaker*. L'impulso elettrico responsabile della contrazione dei miociti origina nel nodo senoatriale (SA) e si propaga di cellula in cellula. Si assiste ad una diffusione di segnale elettrico dagli atri (nodo SA) e attraverso il nodo atrioventricolare, ai ventricoli e ad ogni potenziale d'azione si genera contrazione cellulare. Una alternazione nell'inizio e nella propagazione di tale impulso elettrico si manifesta con l'insorgenza di aritmie.⁴⁶

La normale attività elettrica cardiaca può essere analizzata tramite elettrocardiogramma (ECG) in cui si può osservare (**Figura 2.**) la fase di depolarizzazione degli atri tramite l'onda P, quella dei ventricoli attraverso il complesso QRS, mentre l'onda T rappresenta la ripolarizzazione ventricolare. Ciò significa che l'intervallo QT corrisponde alla durata del potenziale d'azione ventricolare.⁴⁶

Figura 2. ECG e potenziale d'azione miocardico¹³²



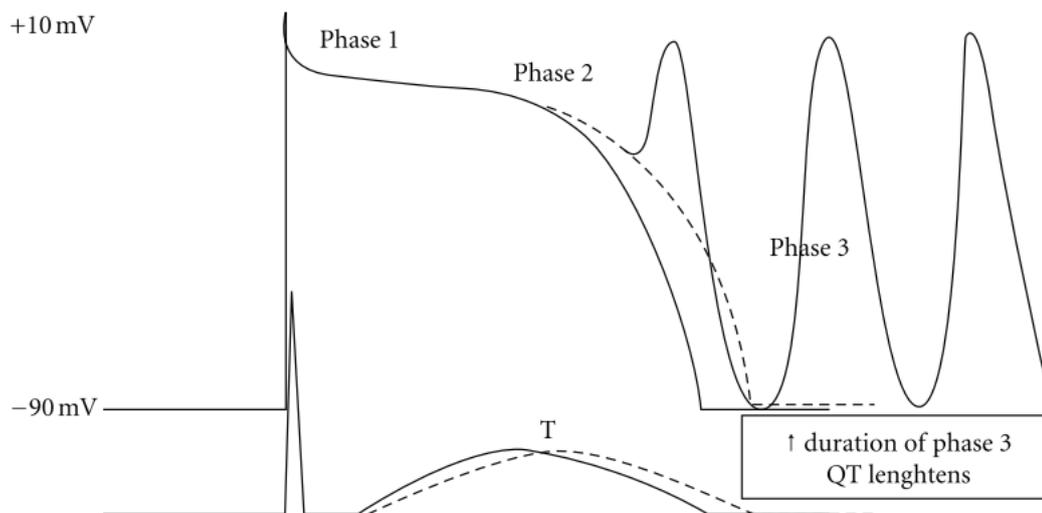
Un eventuale prolungamento del tratto QT può essere attribuito ad una aumentata corrente in ingresso nella cellula oppure una diminuita corrente in uscita. Nella fase di ripolarizzazione miocardica sono coinvolti soprattutto i canali del potassio rettificanti ritardati, responsabili di un efflusso, dalla cellula, di potassio (**Figura 2**). Alla base della sindrome da QT lungo indotta e della conseguente aritmia a torsione di punta c'è il blocco dei canali del potassio IKr. È proprio a livello di questi canali che agiscono i farmaci responsabili dell'induzione delle aritmie. I canali del potassio IKr sono tra i principali modulatori della fase tre del potenziale d'azione, ovvero quella fase nota come rapida ripolarizzazione. Un blocco di questi canali, dunque, determina una loro più bassa attività nel ridurre l'intensità e la durata del potenziale d'azione. Questa anomalia si rileva poi nel tracciato ECG con un tratto QT allungato.^{46,130,131,133,134}

La patologia aritmica si presenta proprio a causa di questa prolungata ripolarizzazione che facilita l'insorgenza di post-depolarizzazioni precoci (EADs) che si manifestano con oscillazioni del potenziale di membrana (**Figura 3**). Si tratta di una serie di correnti in entrata dovute all'attivazione di canali del sodio e del calcio, normalmente non attivi in questa fase. La sequenza di ripolarizzazione è infatti fisiologicamente caratterizzata da una situazione di refrattarietà

ventricolare ossia una condizione di non sviluppo di un ulteriore e prematuro potenziale d'azione.^{130,134}

Nel momento in cui queste post-depolarizzazioni precoci raggiungono una certa soglia ecco che scaturisce la torsione di punta clinicamente nota come tachicardia ventricolare polimorfica.^{134,131}

Figura 3. Prolungamento tratto QT e conseguenti EADs.¹³⁴



Il meccanismo molecolare dell'allungamento del tratto QT va ricercato tramite lo studio delle caratteristiche strutturali che rendono i canali del potassio IKr sensibili a determinate sostanze farmacologiche. Posizionati in catena laterale e direzionati verso la cavità centrale della proteina canale, si trovano infatti due amminoacidi aromatici (Tyr652 e Phe656), responsabili della affinità con diversi farmaci. Tale struttura amminoacidica non si riscontra negli altri canali del potassio: questo spiega il ruolo predominante dei canali IKr. Inoltre, la maggior parte dei canali per il potassio presenta due residui di prolina a livello dell'elica che forma strutturalmente il poro. Questa configurazione è in grado di impedire il legame tra farmaco e sito di legame. Purtroppo, i canali IKr si distinguono dagli altri anche per la assenza di questi residui, intensificando ulteriormente la loro suscettibilità al blocco farmacologico.^{130,134}

Le sostanze che sono implicate nella manifestazione di torsioni di punta sono più di cento e sono anche estremamente eterogenee. Tra le classi terapeutiche di spicco si trovano gli antiaritmici, antimicrobici, antipsicotici, antidepressivi e antifungini. La terapia farmacologica con suddette sostanze rappresenta un rischio nel momento in cui avviene una associazione tra due o più

medicinali bloccanti dei canali IKr oppure quando una di queste sostanze viene somministrata insieme ad una preparazione in grado di modificare il metabolismo del bloccante del canale del potassio. Considerando che la maggior parte dei farmaci viene metabolizzato da CYP3A4, qualsiasi sostanza inibitrice di tale enzima può rappresentare un rischio nella somministrazione concomitante con un farmaco bloccante del canale IKr.^{37,130,134,135}

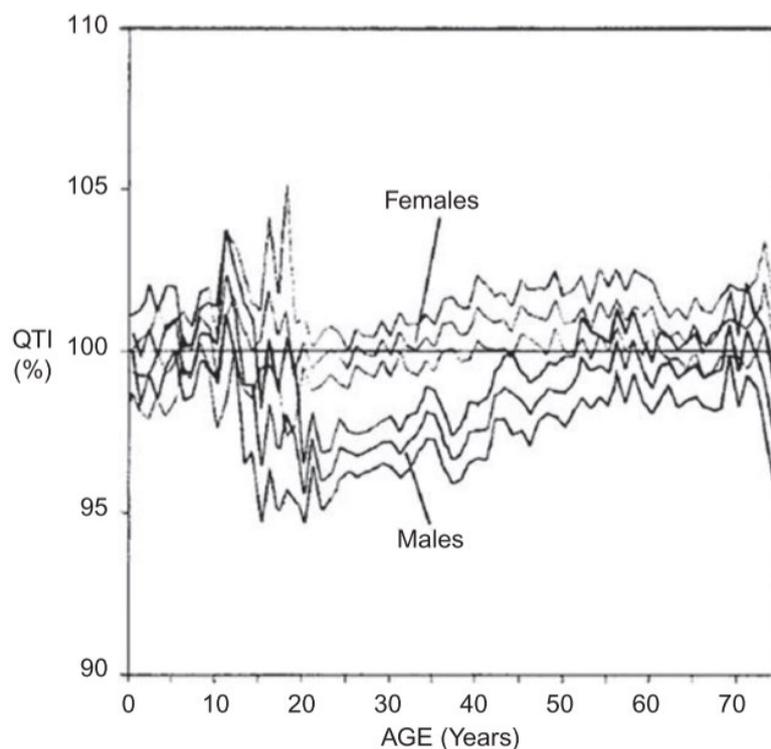
A tutto ciò vanno aggiunti i fattori di rischio che possono complicare ulteriormente la situazione. Tra questi troviamo ipopotassiemia, bradicardia, fibrillazione atriale, polimorfismi genetici, grave ipomagnesemia e come accennato precedentemente sesso femminile.^{130,133-136}

4.2 Differenze fisiologiche tra uomo e donna: ruolo degli ormoni sessuali e ciclo mestruale

Il verificarsi di sindrome da QT lungo indotta è imprevedibile; tuttavia, si è osservato come la maggior parte degli individui che sperimenta questo evento avverso evidenzia almeno un fattore di rischio identificabile. E in particolare il sesso femminile come fattore di rischio comporta che due terzi delle aritmie del tipo torsioni di punta avvengano nelle donne.¹³⁴

Tramite analisi con elettrocardiogramma si apprezza nei soggetti femminili un prolungamento del tratto QT rispetto a quanto si osserva nell'uomo; in particolare nella donna si evidenzia un tratto aumentato di 20 millisecondi. Questa differenza fisiologica ha però una correlazione anche con l'età: non si manifesta alla nascita ma comincia ad essere evidente con la pubertà (**Figura 4.**)^{133,135,137}

*Figura 4. Relazione tra indice QT (QTI), sesso ed età.*¹³⁵



In particolare, è nel giovane uomo che questo tratto si accorcia mentre nella donna rimane stabile per tutto il corso della vita. Con l'aumentare dell'età le differenze tendono a diminuire. Nell'uomo, dunque, a partire dalla pubertà, si manifesta un accorciamento dell'intervallo QT con

conseguente protezione da eventi aritmici del tipo torsione di punta. Tutto ciò suggerisce un'influenza rilevante da parte degli ormoni sessuali.^{134,135}

Il testosterone, infatti, incrementa la densità e l'attività dei canali IKr e ciò comporta un tratto QT più corto e un minor rischio di torsioni di punta. A dimostrazione di questo fenomeno studi condotti su tessuto cardiaco di ratti femmina, trattati con androgeni, dimostrano una riduzione dell'intervallo QT quando confrontati con i tessuti placebo o tessuti trattati con estrogeni. Ulteriormente si è dimostrato che una somministrazione concomitante di cisapride, una sostanza gastrocinetica e potente bloccante dei canali IKr, e di 17-beta-estradiolo ha portato alla induzione di post-depolarizzazioni precoci e dunque a fenomeni di torsione di punta.¹³³ Altri autori inoltre hanno confermato come si possa assistere ad un tratto QT più lungo in uomini evirati se a confronto con uomini non evirati e in accordo con questa osservazione nelle donne affette da sindromi virilizzanti si evidenzia un accorciamento dell'intervallo QT.¹³⁸

Recettori per estrogeni e androgeni sono infatti presenti a livello del miocardio e questo comporta una differente risposta che si riflette in una diversa durata di ripolarizzazione e conseguente differente predisposizione alla sindrome da QT lungo e torsioni di punta.¹³⁴

Nelle donne il blocco dei canali del potassio IKr risulta più accentuato, a causa del ruolo degli estrogeni nel ridurre la densità di suddetti canali. Questo è dimostrato nel caso della chinidina e dell'ibutilide, entrambi farmaci antiaritmici. Si è riscontrato infatti che a parità di concentrazione plasmatica l'effetto di blocco dei canali IKr e del conseguente prolungamento del tratto QT risulta intensificato nei soggetti femminili. Questo testimonia una differente sensibilità cardiaca intrinseca tra uomini e donne.^{133,139}

All'aumentare della concentrazione del farmaco IKr bloccante aumenta dunque il rischio che si possa verificare la reazione avversa; per questo motivo, come già menzionato, una associazione farmacologica e/o cambiamenti di concentrazione plasmatica come conseguenza delle differenze farmacocinetiche di genere, può risultare molto deleteria.¹³⁴

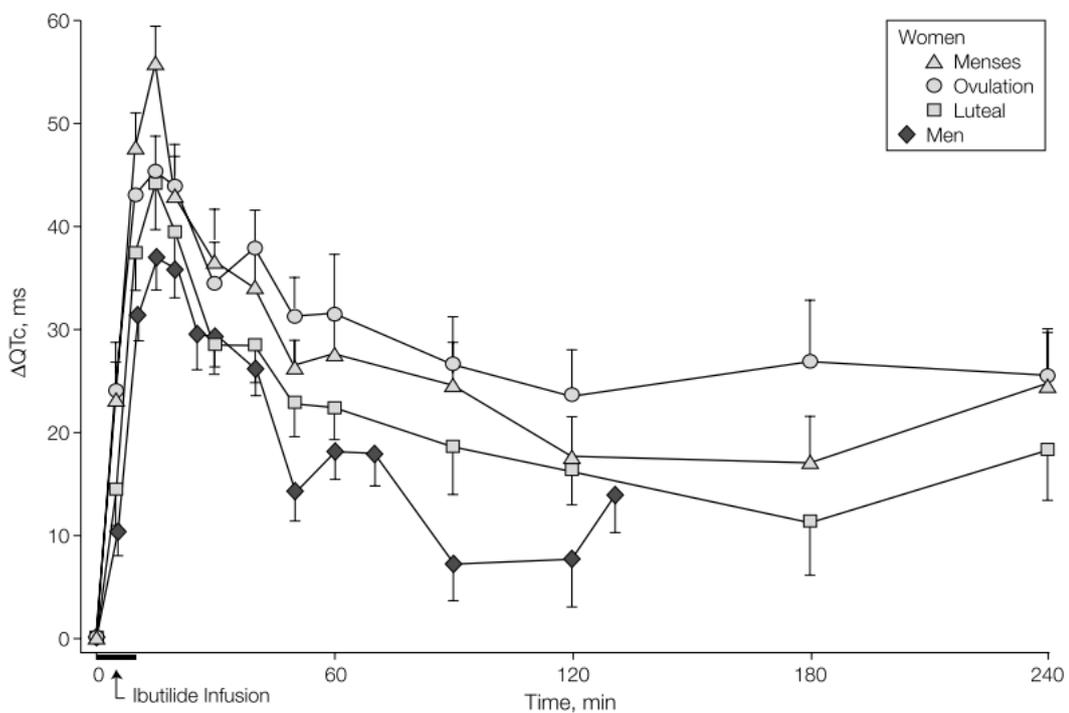
Una farmacocinetica diversa da quella rilevata negli uomini, principali soggetti di studio, potrebbe infatti portare ad una concentrazione circolante di farmaco più alta di quella ideale. Questo aspetto, sommato alla più bassa densità di canali IKr, fisiologica nelle donne, può essere individuato come una delle principali cause dell'aumentata frequenza di eventi avversi del tipo torsione di punta, nelle donne rispetto agli uomini. Se a ciò si aggiunge una eventuale associazione farmacologica, tra due farmaci IKr bloccanti oppure un farmaco IKr bloccante ed uno che ne rallenta il metabolismo, si comprende la complessità della situazione farmacocinetica che si viene ad innescare. Si tratta di una dinamica complessa di per sé, ma nel momento in cui viene inserita

nel contesto nel sesso femminile, data la sua predisposizione fisiologica e la ridotta ricerca scientifica a riguardo, si intensifica la difficoltà nella prevenzione di reazioni avverse.^{138,139}

Inoltre, la risposta farmacologica che si riscontra nella donna cambia a seconda della fase del ciclo mestruale. Cambiamenti del tratto QT durante il fisiologico ciclo mestruale e in assenza di farmaci che hanno la capacità di modificarlo non si dimostrano significativi.^{139,140} Eppure, si evidenzia che l'entità di variazione del tratto QT sia maggiore in determinati periodi mensili quali la fase mestruale e di ovulazione. Questo aspetto è stato studiato nel dettaglio tramite la somministrazione di ibutilide in uomini e donne (non sottoposte a contraccezione ormonale) di età paragonabili e caratteristiche corporee, come peso e indice di massa corporea, proporzionate.¹³⁹

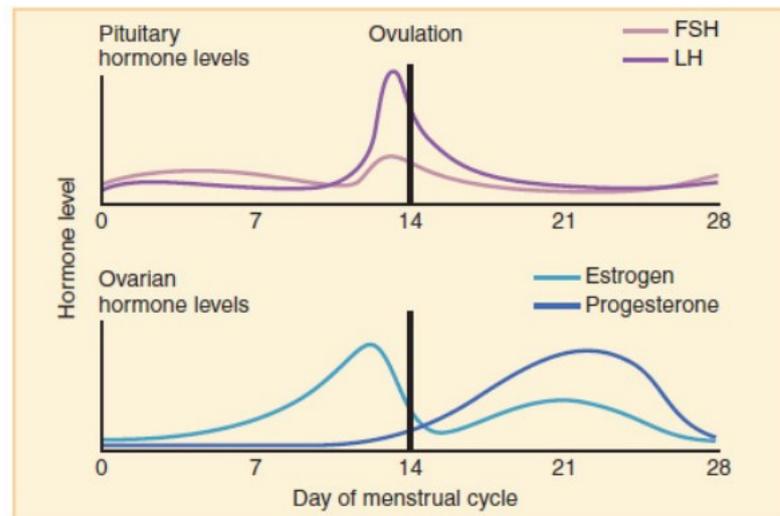
In tutti gli individui, in seguito a somministrazione endovenosa di 0,003 mg/kg di ibutilide, si registra un allungamento del tratto QT. Gli uomini, come ci si aspettava, sono i soggetti che subiscono la più lieve variazione del tratto QT. Le donne, invece, in tutte le fasi dimostrano un allungamento superiore rispetto a quanto si registra negli uomini, però sono le fasi mestruale e di ovulazione che presentano la maggiore differenza (**Figura 5**).¹³⁹

Figura 5. Variazioni del tratto QT in uomini e donne a diversi intervalli temporali¹³⁹



Ecco che si dimostra come estrogeni e progesterone modulano la ripolarizzazione ventricolare. Si conferma ulteriormente il ruolo degli estrogeni nella azione di blocco dei canali IKr ed infatti è proprio durante l'ovulazione e la fase mestruale, dove predominano gli estrogeni sul progesterone¹⁴¹ (**Figura 6.**), che si osserva il più marcato allungamento dell'intervallo QT (**Figura 5.**).^{135,142}

*Figura 6. Livelli ormonali e ciclo mestruale*¹⁴¹



L'effetto del progesterone al contrario si è evidenziato essere protettivo; la struttura del progesterone è di tipo androgenica e dunque simile a quella del testosterone, un ormone fortemente protettivo nei confronti della prolungazione nella ripolarizzazione. Dato dunque che il picco di progesterone si evidenzia proprio nella fase luteale ecco che questa fase si presenta come quella meno problematica all'insorgenza di reazioni avverse.^{139,140}

Questo effetto protettivo del progesterone sembra essere confermato anche da alcune evidenze riguardo l'influenza della terapia ormonale sostitutiva in menopausa e la variazione del tratto QT. Alcuni autori, infatti, sostengono che donne in menopausa e in terapia ormonale con estrogeni e progesterone manifestano un tratto QT meno allungato rispetto alle donne trattate con soli estrogeni.¹⁴² Tuttavia, in un altro studio non si è riscontrata un'influenza da parte della terapia ormonale sostitutiva.¹⁴³ Rimangono dunque ancora dubbi riguardo al come la terapia ormonale sostitutiva si possa inserirsi in questo, già di per sé instabile, meccanismo.

CAPITOLO 5 LA RAPPRESENTAZIONE DEL GENERE IN AMBITO SPERIMENTALE

5.1 Ricerca sperimentale: utilità, scopo e limiti

Uno studio clinico consiste in una ricerca di tipo osservazionale od interventistico allo scopo di ricavare informazioni utili in ambito di prevenzione, diagnosi, trattamento e riabilitazione. Nuovi farmaci e approcci clinici metodologici vengono costantemente testati ed eventualmente approvati tramite un loro studio ed analisi approfondita.^{144,145}

Lo sviluppo e l'introduzione sul mercato di un nuovo farmaco, ad esempio, consiste in un processo particolarmente dispendioso in termini di tempo e risorse economiche e che si articola in una serie di analisi di laboratorio (studi preclinici) e uno studio clinico interventistico a più fasi, condotto su un gruppo di volontari, sani e malati.^{144,145}

Un nuovo trattamento, prima di poter essere testato sull'essere umano, richiede un approfondimento condotto su modelli cellulari ed animali. Questa prima parte di studio è definita studio preclinico ed è fondamentale e necessaria al proseguimento della ricerca. Solo in seguito all'ottenimento di risultati promettenti e sicuri si procede con la prima fase dello studio sperimentale. In prima istanza si osserva la farmacocinetica e la dose massima tollerata in un gruppo ristretto (20-80 persone) di volontari sani. La seconda fase consiste nella verifica dell'efficacia (*efficacy*) mentre la terza fase si assicura che ci sia un rapporto rischio-beneficio accettabile.^{144,145}

Questo percorso può durare diversi anni e solamente in seguito ad esiti positivi ed approvazione da parte degli enti preposti (FDA, EMA, AIFA) si ottiene l'autorizzazione all'immissione in commercio e il conseguente accesso, per l'intera popolazione generale, al nuovo trattamento. Successivamente, con la commercializzazione, si raccolgono dati riguardo l'*effectiveness*, ovvero la reale efficacia nella popolazione mondiale. Questa, infatti, può essere molto diversa dalla *efficacy*, misurata nel campione selezionato dello studio clinico. Questa differenza deriva da una serie di limiti degli studi clinici, tra cui quelli quantitativo e temporale.¹⁴⁴

Raramente si raggiungono i 10000 pazienti a studio e questo impedisce di evidenziare eventuali reazioni avverse rare; la breve durata temporale invece riduce la possibilità di osservare le reazioni ritardate, mentre la più grande limitazione deriva dal fatto che la popolazione esposta al farmaco autorizzato, risulta molto diversa da quella studiata sperimentalmente. Alcune categorie di persone sono infatti escluse: ogni studio clinico è caratterizzato da un disegno dello studio con

determinati criteri di inclusione ed esclusione. Soggetti molto giovani, molto anziani, persone in politerapia, malati gravi o con diverse comorbidità sono spesso scarsamente rappresentati. Il motivo dell'esclusione di tali soggetti deriva dal fatto che si tratta di individui considerati particolari e/o *outliers* e dunque potrebbero inficiare gli esiti dello studio e di conseguenza condurre a risultati poco precisi. Ecco, infatti, che subentra il ruolo della Farmacovigilanza, disciplina nata proprio per la sorveglianza post marketing dei farmaci.¹⁴⁵

Oltre alle categorie sopradescritte, una buona fetta di persone, che utilizzano molti farmaci e che vengono scarsamente rappresentate, sono proprio soggetti di sesso e genere femminile. Nei capitoli precedenti si sono infatti approfondite le differenze di genere, talvolta nette, in ambito di farmacodinamica e farmacocinetica, e si è discusso come il più alto consumo di farmaci, le peggiori e più frequenti reazioni avverse si verificano soprattutto nelle donne. Nonostante ciò, seppur ci sia stato un miglioramento nel tempo, continua ad essere difficile individuare studi inclusivi e sperimentazioni in ottica di genere.¹³⁷

5.2 Origine della sottorappresentazione delle donne negli studi clinici

La medicina e la farmacologia di genere nascono anche con lo scopo di provare nullo il credo secondo cui uomini e donne sono organismi del tutto paragonabili, se non per l'apparato sessuale e le funzioni riproduttive. Per definire questo fenomeno di mancato riconoscimento e identificazione delle differenze è stata coniata l'espressione cecità di genere (*gender blindness*).^{1,137}

È proprio questa cecità di genere a far sì che la maggior parte della sperimentazione clinica sia condotta su uomini e animali maschi. Fino ai primi anni Novanta i criteri di inclusione tenevano in considerazione come idonei soggetti di studio, uomini caucasici, del peso di 70 kg circa. A ciò si aggiunge la scarsa rappresentazione femminile anche nelle fasi precliniche, dato il prevalente uso di animali maschio.¹⁴⁶ Il fatto che le informazioni estrapolate dagli studi al maschile, siano impiegate anche per soggetti donne non fa altro che ridurre al minimo lo scopo e l'utilità della ricerca stessa, oltre che mettere a repentaglio la salute femminile.¹³⁷

Nel 1977 la Food and Drug Administration (FDA) vietava alle donne in età fertile la partecipazione agli studi clinici di fase 1 e fase 2.^{50,147} Questa azione aveva uno scopo protezionistico dato che si voleva ridurre al minimo il rischio che la donna in studio fosse in stato di gravidanza.^{50,137} Eppure, le prime due fasi dello studio clinico sono di fondamentale importanza per ricavare dose corretta, studiare il percorso farmacocinetico e l'efficacia. Si tratta di fattori che, come osservato nei capitoli precedenti, possono subire anche delle notevoli alterazioni a seconda del sesso del soggetto, per non parlare delle variazioni che si verificano in gravidanza.¹⁴⁴

Questa volontà di "proteggere" le donne deriva da situazioni emblematiche quali la tragedia della talidomide avvenuta tra gli anni Cinquanta e Sessanta del secolo scorso.^{50,147} La talidomide fu presentata al commercio nel 1957 come ottima alternativa ai barbiturici, farmaci ipnotico-sedativi, al tempo molto impiegati, ma temuti per la loro grave tossicità dose dipendente. Da parte della azienda tedesca produttrice, la Grünenthal, veniva sponsorizzata una sicurezza tale da permettere la dispensazione anche in assenza di ricetta medica. Nello stesso anno cominciarono a verificarsi i primi effetti teratogeni del farmaco: malformazioni congenite quali disfunzioni cardiache, a livello oculare, focomelia e quant'altro. Inizialmente, però, questi episodi non vennero interpretati come diretta conseguenza dell'assunzione di talidomide. Fu solamente nel 1961 che due medici in particolare, McBride e Lenz, raccolsero dati riguardo i crescenti casi di malformazioni congenite e compresero la tossicità del farmaco. Complessivamente si stima che furono più di dieci mila i bambini vittime della strage.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ Nello stesso anno McBride pubblicò uno studio in cui dimostrava l'effetto teratogeno della talidomide dopo aver studiato il farmaco

in animali gravidi, test che prima di quel momento non era mai stato eseguito.¹⁵¹ A partire dal 1962 venne infatti introdotto l'obbligo, durante le fasi precliniche, di eseguire delle analisi anche sull'animale gravido. Il fatto che fu necessario un evento di tale impatto per arrivare ad imporre studi di teratogenesi prima della commercializzazione, prova la scarsa considerazione del genere femminile e delle sue fisiologiche caratteristiche, quali la gravidanza, che fino ad una trentina di anni fa governava il mondo clinico e sperimentale.

A partire dagli anni Novanta, con l'avvento della medicina di genere, si comincia lentamente ad evidenziare un cambiamento di rotta. Dal 1993 gli organi di controllo sulla salute americana come la FDA e il *National Health Institute* (NIH) cominciano a richiedere una adeguata quota di soggetti donne negli studi e dichiarano inammissibili gli studi condotti su soli uomini.^{50,137} Da parte della *Food and Drug Administration* ci fu un incoraggiamento per l'inclusione di un maggior numero di donne, fin dalle prime fasi della ricerca, e venne sponata un'analisi dei dati ricavati, in ottica di genere. Per quanto riguarda l'invito del *National Health Institute*: si richiese una adeguata rappresentanza femminile per gli studi sponsorizzati dallo stesso *Institute*.¹⁵² Tuttavia, ancora oggi si fatica a raggiungere un livello di inclusione femminile ottimale.

5.3 Percorsi clinici, preclinici e analisi di dati non del tutto in ottica di genere

Mancanza di considerazione e discriminazione nei confronti del sesso e del genere si presentano fin dalle primissime fasi della ricerca.

Gli studi preclinici, in vitro e in vivo, sono essenziali per ricavare informazioni riguardo la biochimica e la farmacologia di una sostanza. Sono talmente di valore che in mancanza di dati certi ottenuti in questa fase non viene concessa, da parte delle autorità regolatorie, la somministrazione e studio su esseri umani.¹⁵³

Dati di letteratura testimoniano come nel 44% degli studi preclinici, in ambito di patologie a maggiore prevalenza femminile, non sia stato indicato il sesso dell'animale studiato. Tra gli studi che invece hanno riportato il sesso, l'88% ha eseguito ricerca solamente su animali maschi.¹⁵³ La cecità di genere si riscontra anche negli studi in vitro: le cellule in coltura sono spesso considerate asessuate dato il mancato riferimento dell'origine, quando invece, soprattutto nelle prime fasi di manipolazione, presentano una identità sessuale e dunque relative differenti risposte.¹⁵³ Solamente nel 23% dei casi di studi pubblicati nelle più prestigiose riviste di cardiologia, viene riportato il sesso delle cellule; tra questi, più del 60% ha impiegato cellule maschili mentre in nessun caso sono state usate esclusivamente cellule femminili.¹⁵⁴

Cellule femminili e maschili non rispondono allo stesso modo: hanno diverse suscettibilità e diverse modifiche in seguito alla stimolazione di stressori, diversi processi di proliferazione ed apoptosi.^{153,154} Lo studio su cellule è utile per una precoce identificazione di eventuali differenze di genere, e la mancanza di un adeguato studio preclinico cellulare può portare a insufficienti informazioni riguardo differenze farmacodinamiche genere specifiche.¹⁴⁷

Nel caso dello studio sull'animale, gli esemplari femminili spesso scarseggiano in quanto si presentano come soggetti di studio maggiormente impegnativi rispetto agli animali maschi. Nel caso di ratti e topi, ad esempio, il ciclo estrale porta ad una variabilità poco apprezzata nel momento in cui si cercano dei dati statisticamente significativi. Inoltre, il costante controllo dei livelli ormonali richiede un maggior dispendio di tempo e risorse. Nel caso di studi sul diabete, infatti, topi femmina vengono spesso e volentieri non arruolati data la loro più alta variabilità di glicemia nel corso nel ciclo estrale.¹⁵³

Anche nei roditori femmina, infatti, durante il ciclo estrale, caratterizzato da una durata di 4-5 giorni, similmente a quanto accade nella donna, si assiste ad una fluttuazione di ormoni ovarici. Per annullare la variabilità indotta, dunque, sarebbe necessario un più alto numero di soggetti femmina, aumentando così costi e risorse da dedicare allo studio. Ecco che il femminile è

sottorappresentato anche in ambito preclinico: per patologie prevalenti soprattutto nelle donne (ansia, depressione) meno del 45% dei modelli di studio su animali includono organismi femmina.¹⁵⁴

È però importante tenere in considerazione i benefici, in termine di considerazione del genere, che uno studio con aumentati costi e risorse potrebbe avere.¹⁵⁴

Inoltre, non è detto che i roditori maschi non siano affetti da variazioni ormonali a loro volta: i livelli di testosterone tendono a variare ritmicamente nel corso delle 24 ore. Per di più, i roditori maschi che condividono lo stesso spazio vitale, vanno incontro allo sviluppo di un comportamento gerarchico tramite il quale si individuano degli animali dominanti e altri subordinati. Tra questi esiste una differenza di livelli di testosterone pari a cinque volte, con una maggiore concentrazione nel maschio dominante.¹⁵⁴

Per quanto riguarda la fase clinica della sperimentazione, quella condotta sull'essere umano, purtroppo continua la cecità di genere e il comportamento protezionistico nei confronti delle donne, soprattutto se in stato di gravidanza e allattamento.¹⁴⁷ Nel momento in cui i partecipanti allo studio clinico non riflettono la popolazione per cui è pensato il trattamento, ecco che informazioni di efficacia e sicurezza per i soggetti sottorappresentati vengono meno.¹⁵²

Una metanalisi condotta da Daitch et al.¹⁵⁵ raccoglie una serie di studi randomizzati controllati (RCT), eseguiti in diversi ambiti clinici e pubblicati nel 2017, con lo scopo di analizzare la percentuale media di inclusione femminile in suddetti studi (**Tabella 2.**).

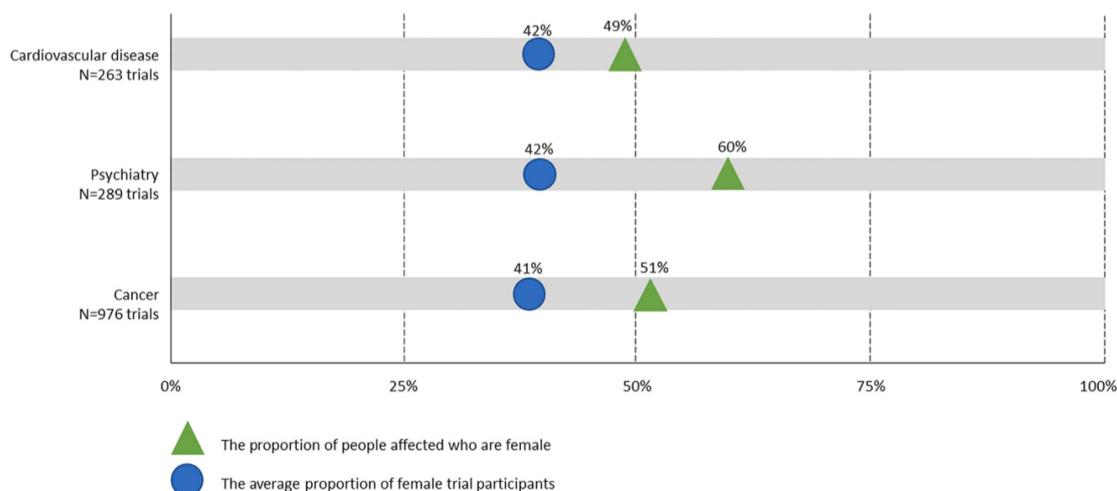
Come si deduce dalla tabella 2, la percentuale media di arruolamento di donne è di circa il 41% e solo nel caso degli studi condotti in ambito di immunologia l'inclusione femminile prevale (68%).¹⁵⁵

Tabella 2. Percentuali medie di arruolamento femminile per diverse sperimentazioni cliniche condotte¹⁵⁵

Medical conditions	Number of trials (%)	Median enrollment rates of women, % (percentiles 25–75)
Viral diseases not including HIV/AIDS	9 (3)	42 (31–60)
HIV/AIDS	13 (4)	33 (9–57)
Bacterial and fungal infections	24 (8)	37 (25–49)
Cardiovascular diseases (overall)	85 (29)	39 (25–52)
Ischemic heart disease	17 (6)	22 (17–33)
Congestive heart failure	14 (5)	34 (25–53)
Stroke	15 (5)	41 (34–49)
Hypertension	11 (4)	38 (19–52)
Digestive system diseases	26 (9)	47 (33–54)
Liver disease	12 (4)	35 (26–46)
Neoplasms	53 (18)	39 (28–47)
Neoplasms not including lung cancer	44 (15)	41 (28–48)
Endocrine system diseases (overall)	39 (13)	46 (33–58)
Diabetes type 1	4 (1)	37 (14–59)
Diabetes type 2	36 (12)	46 (34–57)
Respiratory tract diseases	28 (10)	39 (20–60)
Immune system diseases	12 (4)	68 (46–81)

In linea con la sopracitata metanalisi¹⁵⁵, uno studio portato avanti da Sosinsky et al.¹⁵² indaga il confronto tra percentuale di arruolamento femminile e percentuale di popolazione femminile realmente malata. Gli autori, in particolare, hanno ritenuto rilevante approfondire l’ambito cardiovascolare, oncologico e psichiatrico (**Figura 7.**) analizzando una serie di studi condotti in tre fasi, e pubblicati nel corso del triennio 2016-2019. Si è stimato che la popolazione femminile affetta da patologie cardiovascolari sia all’incirca il 49% mentre dalla raccolta di studi indagati dagli autori si ricava che la rappresentazione femminile in campo cardiovascolare sia del 41,9%. Ancora, tra i pazienti oncologici il 51% sono femmine; eppure, negli studi oncologici si riscontra una rappresentanza del 41%. Infine, la discordanza maggiore si osserva in ambito psichiatrico con una percentuale di reale malattia femminile del 60% e una inclusione negli studi di solo il 42%.

Figura 7. Confronto in percentuale tra donne arruolate in clinica e donne realmente malate¹⁵²



Un'ulteriore evidenza da parte di Feldman et al.¹⁵⁶ concorda con quanto analizzato da Sosinsky et al., infatti, per il campo cardiovascolare, psichiatrico ed oncologico si sono riscontrate delle percentuali di arruolamento femminile rispettivamente del 41%, 44% e 41%.

È inoltre importante ricordare che queste statistiche, seppur vadano a sottolineare la sottorappresentazione femminile, sono l'esito di un miglioramento progressivo che è stato fatto nel tempo. Feldman et al.¹⁵⁶ riporta un'analisi di una serie di studi clinici condotti tra il 1966 e il 2018 con lo scopo di individuare un eventuale evoluzione della rappresentanza femminile. Gli autori, per analizzare la qualità, in ottica di genere, degli studi, hanno paragonato, per ogni studio, la percentuale di donne arruolate con la rispettiva reale prevalenza di donne malate, calcolando così il *sex bias*. Ciò che si evince è una riduzione graduale del *sex bias* quando si mettono a confronto gli studi eseguiti durante o prima del 1993 e quelli effettuati tra il 2014 e 2018.

Dunque, seppur la situazione attuale non sia ottimale, è doveroso riconoscere che si sta assistendo ad un cambiamento. Un'ulteriore dimostrazione di ciò deriva dal fatto che storicamente la fase clinica maggiormente sottorappresentata è stata la prima, quella in cui si osserva la dose massima tollerata e si studia la farmacocinetica.¹⁵² Infatti, dalla analisi di una serie di dossier, relativi alle principali classi farmaceutiche approvate dalla FDA, tra gli anni Novanta e il 2010, si evince come la presenza femminile negli studi di fase 1 fosse del 22%.¹⁵⁷ Passando agli studi condotti nel 2017, analizzati da Sosinsky et al., si evidenzia una partecipazione del 43,8%, indicando un netto miglioramento.¹⁵²

Ancora, rispetto al 1949, quando gli studi clinici che includevano entrambi i sessi e generi risultavano essere a malapena il 30%, ad oggi rappresentano più del 60%.¹⁵⁴

La situazione che meno è andata incontro ad un cambiamento in positivo è la fase preclinica, la quale è caratterizzata per il 60% da studi su base solamente maschile. Inoltre, circa il 20% di studi non specifica il sesso o non viene considerato nella fase di analisi dei dati ricavati. Ciò rappresenta un problema dato il fatto che le informazioni ricavate dallo studio preclinico vengono utilizzate per la pianificazione generale del successivo studio clinico condotto sull'essere umano. Se le analisi iniziali presentano un *bias*, questo rimane insidiato anche nel disegno di studio su umano, andando ad inficiare fin dall'inizio la veridicità della ricerca clinica.¹⁵⁴

Un'ulteriore situazione da migliorare è quella della analisi delle informazioni raccolte, le quali devono essere indagate considerando il sesso e il genere.⁵⁰ L'arruolamento di un numero rappresentativo di soggetti femminili e maschili negli studi clinici, infatti, non è sufficiente per comprendere appieno l'effetto dei trattamenti in studio. Uomini e donne non sperimentano le stesse situazioni ma differenze biologiche, sociali, economiche li caratterizzano. Questo prevede la necessità di avere piani, protocolli, *endpoints* diversi a seconda delle categorie di soggetti che si intendono studiare.¹⁵⁸ In ambito cardiovascolare, ad esempio, la prevalenza di ictus, aggiustata per età, risulta maggiore negli uomini ma sono le donne a soffrirne gli esiti peggiori e ad andare incontro a morte più rapidamente.⁵⁰ Le motivazioni di queste differenti manifestazioni cliniche vanno ricercate nelle caratteristiche biologiche, nelle situazioni sociali ed economiche, nella compliance terapeutica, nell'accesso alle cure e quant'altro. È inevitabile che queste variabili possano influenzare l'esito del trattamento e altrettanto inevitabile è che queste situazioni differiscano a seconda del sesso e del genere.¹⁵⁸

Da una raccolta di 277 studi, condotti tra il 1990 e il 2018, in ambito cardiovascolare (ictus), il 36% ha riportato i principali risultati divisi per sesso, e solo il 6% oltre ad aver ricavato gli esiti differenziati per sesso e genere ha eseguito analisi statistiche separate in base al sesso e genere dei partecipanti.⁵⁰

Più recentemente, in ambito di studi su vaccini ed altri trattamenti per il Covid-19, meno del 5% ha pianificato in anticipo la tipologia di efficacia e sicurezza che si intendeva analizzare differentemente nei due sessi.⁵⁰

Raccogliere dati da soggetti maschili e femminili per poi generalizzarli invece che interpretarli separatamente, valutando attentamente l'influenza del sesso e del genere, risulta uno spreco di impegno e risorse oltre che una sconfitta dell'eticità della ricerca clinica, la quale ha come principale obiettivo il miglioramento della qualità di vita della popolazione.^{50,154}

5.4 Motivi e conseguenze della sottorappresentazione femminile in ambito clinico

Tra le varie giustificazioni della scarsa presenza femminile negli studi clinici, una delle prime, storicamente, è il falso comportamento protezionistico. L'utilizzo del termine "falso" è giustificato nel momento in cui si comprende che la politica di esclusione dai trattamenti sperimentali per le donne non fa altro che ritardare la comparsa di eventuali eventi avversi e problemi di sicurezza.¹³⁷ A testimonianza di ciò ci sono le numerose evidenze dei più frequenti e più gravi effetti collaterali nelle donne rispetto agli uomini.

Un'altra diffusa "giustificazione" è quella della variabilità femminile dovuta alle fluttuazioni ormonali mensili dettate dal fisiologico ciclo mestruale, dalle fasi di gravidanza, da allattamento e menopausa. A queste inevitabili variazioni si aggiungono quelle dovute all'utilizzo di associazioni estro-progestiniche sia a scopo di contraccezione che per la terapia ormonale sostitutiva. Il tutto richiede una suddivisione e differenziazione dei soggetti in più gruppi, con la necessità di un disegno dello studio più complesso e organizzato, oltre che un maggior numero di donne arruolate. Ciò comporta un aumento di tempi e costi della ricerca che spesso non tutti i ricercatori vogliono o possono permettersi.¹³⁷

Queste due motivazioni sopracitate, insieme, sono in parte responsabili dell'instaurazione del "dogma" della pratica clinica condotta sul maschio.¹⁵⁴ Il vantaggio pratico, in termini di risorse, dello studio esclusivo del soggetto maschile e il fatto che per moltissimo tempo la ricerca è stata condotta in questo modo, hanno portato all'abitudine consolidata dello studio al maschile. Da qui si deduce la necessità di un'evoluzione e educazione culturale volta ad eliminare la cecità di genere che è ancora molto presente nel mondo della ricerca clinica. Ecco, dunque, che si comprende la necessità di strumenti quali il *Piano per l'applicazione e diffusione della medicina di genere* approvato in Italia nel 2019.¹⁸

Infine, un ulteriore motivo della sottorappresentazione femminile deriva dalla reticenza da parte delle donne a partecipare agli studi. La scarsa informazione e disinformazione porta le donne a temere la sperimentazione clinica; l'abitudine dello studio al maschile anche in questo caso è difficile da cambiare. Le donne inoltre rappresentano le principali figure di *caregiver* all'interno del nucleo familiare e spesso il tempo da dedicare alla sperimentazione (compilazione di questionari, visite periodiche ecc.) non si trova. A ciò si aggiungono gli impegni lavorativi e in parte alcuni studi sociologici hanno suggerito che la situazione economica e culturale, spesso svantaggiata nelle donne rispetto agli uomini, possa concorrere alla bassa volontà di partecipazione da parte di donne.^{50,137}

Dallo scarso arruolamento femminile e dalla spesso mancante analisi dei dati in ottica di genere e sesso, derivano delle conseguenze con influenza in campo sanitario tanto quanto in quello economico.

La più evidente conseguenza del ridotto studio femminile è quella più volte ribadita in questo elaborato: maggiori effetti collaterali e peggiori esiti in seguito a reazioni avverse. Da un punto di vista sanitario le donne si trovano a maggior rischio in seguito alla assunzione di farmaci, mentre dal punto di vista economico la risoluzione di eventi avversi diventa un vero fardello per i sistemi sanitari.¹²⁵

Ancora, lo scarso esito di dati disaggregati per sesso e genere non aiuta nelle decisioni relative all'ambito dei rimborsi sanitari e accesso ai fondi per trattamenti innovativi. Di conseguenza si ottiene la dispensazione tramite servizi sanitari di farmaci e dispositivi, pensandoli utili per uomini e donne, quando in realtà potrebbero risultare efficienti solo in un caso e non nell'altro. Questo significa che vengono prese decisioni con ricadute in ambito sanitario ed economico senza che ci sia una reale conoscenza dei fattori importanti, data la ridotta analisi di genere.¹⁴⁷

5.5 Ipotetiche strategie di miglioramento

Per quanto riguarda il nostro Paese, le approvazioni *del Piano per l'applicazione e la diffusione della medicina di genere* (2019) e del *Piano formativo nazionale per la medicina di genere* (2023), decreti attuativi della Legge 3/2018, sono sicuramente un punto di partenza fondamentale per favorire un cambiamento nel mondo della ricerca clinica. In particolare, si evidenziano delle specifiche strategie di miglioramento quali:

- riconoscimento del tema della Medicina di genere come prioritario;
- formulazione di proposte di studi atti ad indagare come fattori ambientali, culturali e socioeconomici si inseriscono nell'ambito sanitario;
- sviluppare linee di ricerca sulla patogenesi e identificazione di marcatori prognostici e diagnostici in ottica di genere;
- promuovere la ricerca con lo scopo di ridurre la tossicità genere specifica indotta dalle terapie consolidate;
- richiedere fin dalle primissime fasi della ricerca clinica e preclinica una stratificazione dei dati in base al genere;
- stanziare fondi dedicati a progetti di ricerca che abbiano come obiettivo uno sviluppo in ambito di genere.

A queste iniziative si aggiunge la questione della formazione professionale e della informazione e comunicazione generale. Lo scopo, infatti, è proprio quello di accrescere consapevolezza *in primis* negli operatori sanitari e ricercatori ma anche nella cittadinanza.^{18,34} Un corretto insegnamento della medicina di genere, un'appropriata cultura e la piena comprensione dell'argomento sono propedeutici ad un adeguato disegno di studio clinico.⁵⁰ Anche in questo ambito si sono proposte delle tattiche di ottimizzazione come:

- redazione di un piano formativo regionale e aziendale;
- sviluppo di attività di formazione a costante aggiornamento tramite seminari dedicati, master universitari, frequenza di laboratori didattici specifici e svolgimento di tirocini in strutture sanitarie attente alle caratteristiche di genere;
- promuovere campagne di comunicazione per i cittadini con una particolare attenzione al linguaggio e l'iconografia;
- rendere disponibili informazioni sulle differenze di genere nei siti web istituzionali, regionali, aziendali oltre che nelle biblioteche.

Proseguendo con le tecniche di progresso, al di là delle implementazioni che il nostro Paese si propone di sviluppare, un ruolo particolarmente rilevante nel processo di perfezionamento degli studi di genere è quello degli editori scientifici. La maggior parte delle riviste scientifiche, infatti, richiede la distribuzione dei risultati per sesso ma non ritiene obbligatoria e necessaria la presenza di analisi disaggregate.⁵⁰ Da qui nasce l'iniziativa internazionale *Sex and Gender Equity in Research* (SAGER) che consiste in una serie di linee guida atte a migliorare il reporting scientifico in ottica di genere.¹⁵⁹

L'influenza degli editori scientifici sulla qualità della segnalazione del sesso e del genere nella ricerca è fondamentale. L'obiettivo è favorire una segnalazione e una comunicazione che considerino attentamente le differenze di genere e sesso nelle indagini scientifiche. Questo non solo migliora la qualità della scienza ma contribuisce anche a pratiche basate su evidenze, interventi e opportunità più equi per tutti i generi.¹⁵⁹

Un elemento chiave in questa direzione sono appunto le linee guida *Sex and Gender Equity in Research* (**Figura 8.**), introdotte nel 2016. Queste linee guida forniscono un approccio organizzato per migliorare la segnalazione di informazioni sul sesso e sul genere in ogni fase della ricerca, dal progetto allo studio, dall'analisi dei dati all'interpretazione dei risultati. Pur essendo pensate principalmente per gli autori, esse incoraggiano anche gli editori a incorporare la valutazione del sesso e del genere come parte integrante del processo editoriale per tutti i contributi. Le linee guida SAGER si basano su principi fondamentali, come l'uso appropriato della terminologia per evitare confusione e la differenziazione dei soggetti di studio per sesso e genere, con un'analisi significativa delle differenze e somiglianze nei risultati, anche quando queste non erano previste inizialmente. Seguendo le linee guida SAGER, i ricercatori e gli autori ottengono uno strumento utile per uniformare la segnalazione del sesso e del genere nelle loro pubblicazioni scientifiche. Gli editori, da parte loro, hanno uno strumento pratico per valutare i manoscritti di ricerca, promuovendo coerenza e qualità nella segnalazione. Inoltre, le linee guida servono a sensibilizzare gli autori e i revisori sull'importanza di integrare considerazioni di sesso e genere nel processo di ricerca.¹⁵⁹

Figura 8. Raccomandazioni SAGER per ogni sezione di un articolo scientifico.¹⁵⁹

Section	Recommendation
Title and Abstract	If only one sex is included in the study, or if the results of the study are to be applied to only one sex and gender, the title as well as the abstract should specify the sex of animals or any cells, tissues, and other material derived from these, and the sex/gender of human participants.
Introduction	Authors should report, where relevant, whether sex and/or gender differences may be expected.
Methods	Authors should report how sex and gender were taken into account in the design of the study, whether they ensured adequate representation of males and females, and justify the reasons for any exclusion of males or females.
Results	Where appropriate, data should be routinely presented disaggregated by sex and gender. Sex and gender-based analyses should be reported regardless of positive or negative outcome. In clinical trials, data on withdrawals and dropouts should also be reported disaggregated by sex.
Discussion	The potential implications of sex and gender on the study results/analyses should be discussed. If a gender analysis was not conducted, the rationale should be explained. Authors should further discuss the implications of the lack of such analysis on the interpretation of the results.

Ancora, i comitati etici proprio perché lavorano a tutela del benessere delle persone coinvolte negli studi e di quelle che ne beneficeranno, rappresentano un potente strumento. Un loro ruolo dovrebbe infatti essere quello di indirizzare e guidare i ricercatori ad includere e analizzare le componenti femminili.⁵⁰

Ad oggi non esiste un consolidato sviluppo farmaceutico genere-specifico; l'auspicato aumento di consapevolezza in merito all'argomento in questione potrebbe permettere di stilare delle linee guida internazionali, magari a loro volta sostenute da chiari requisiti normativi.⁵⁰ Per ora, tra gli enti regolari più attenti alla causa della medicina di genere si ritrova l'Agenzia Canadese per la Salute (*Health Canada*), che ha sviluppato delle linee guida per sensibilizzare ricercatori e clinici ad una sperimentazione più inclusiva. Queste linee guida infatti prendono in considerazione tutte le categorie di donne (fertili, in gravidanza, durante l'allattamento, in menopausa), tra cui le giovanissime, tra i 12 e 18 anni, e invitano, rivolgendosi anche agli *sponsors* della clinica, ad eseguire studi preclinici e farmacocinetici con una adeguata rappresentanza in termini di sesso e genere.⁵⁰

Inoltre, si pensa che collaborazioni e accordi tra agenzie regolatorie e industrie farmaceutiche potrebbero potenziare l'inclusione e la analisi del femminile. Un supporto nella stesura del disegno di studio, revisioni accelerate, detrazioni ed esenzioni fiscali, brevi estensioni di brevetto sono tutti incentivi che potrebbero spronare la ricerca in ottica di genere e sesso. Allo stesso tempo introdurre delle penalità per una mancanza di inclusione e analisi di dati disaggregati per sesso e genere potrebbe essere un'ipotesi di stimolo e miglioramento.¹⁴⁷

Infine, si è notato come una equità di genere nel personale coinvolto nella ricerca si rifletta in studi sperimentali maggiormente attenti alle disparità di genere. La maggiore presenza femminile tra chi promuove lo studio, chi si occupa del reclutamento e della misurazione di efficacia e sicurezza del trattamento potrebbe contribuire ad una più attenta considerazione delle donne oltre che altre forme di diversità. Alcuni studi infatti riportano come gruppi di ricerca composti da soggetti con esperienze, etnie e genere diversi siano più inclini ad includere negli studi clinici popolazioni ben rappresentative.⁵⁰

CAPITOLO 6 POPOLAZIONE MASCHILE E POPOLAZIONE TRANSGENDER

6.1 Medicina e farmacologia di genere: discipline di non esclusivo interesse femminile

Nei precedenti capitoli si è evidenziato il problema del bias di genere nella ricerca scientifica, in particolare nello studio delle malattie e dell'efficacia dei farmaci. La preoccupazione è che, se una malattia colpisce sia uomini che donne, ma la ricerca si concentra principalmente su modelli animali maschili o su uomini negli studi clinici, i dati risultanti possono essere distorti e meno validi, soprattutto per le donne.

Sebbene la ricerca si concentri in modo sproporzionato sugli uomini e la situazione di bias di genere maschile sia la più diffusa, esistono situazioni di bias di genere femminile.¹⁵⁴

Infatti, la medicina e la farmacologia di genere costituiscono discipline cruciali per comprendere le peculiarità nella salute maschile e femminile e benché le donne siano spesso le principali soggette a disparità nella ricerca medica, è essenziale sottolineare che queste discipline non si limitano esclusivamente al genere femminile. Gli uomini, in alcuni ambiti, sono anch'essi oggetto di trascuratezza in termini di diagnosi e trattamenti personalizzati.^{1,154} Per esempio, è stato osservato un predominio di studio di soggetti femminili nel campo della fisiologia riproduttiva, con l'utilizzo delle femmine che si verifica 1,6 volte più frequentemente rispetto ai maschi. Analogamente, nell'ambito dell'immunologia, tale predominio si manifesta con un rapporto di 2,2 a 1.¹⁵⁴

Al contempo, emergono nuove sfide legate alla crescente popolazione transgender, che, nonostante il loro numero in costante aumento, rappresenta ancora una minoranza trascurata negli studi clinici. Pertanto, esplorare e affrontare le differenze di genere in ambito medico diventa imperativo per garantire cure più equilibrate ed efficaci per l'intera popolazione.¹⁶⁰

Nelle sezioni successive di questo capitolo, si propongono alcuni esempi significativi di discriminazione nei confronti degli uomini nell'ambito clinico, evidenziando in particolare la scarsa considerazione riguardante il cancro al seno maschile e l'osteoporosi. Questi casi mettono in luce una tendenza preoccupante in cui gli uomini sono spesso trascurati o poco rappresentati, compromettendo la validità e l'applicabilità delle scoperte scientifiche per questa parte della popolazione.

In aggiunta, esploreremo le evidenze che sottolineano l'importanza di includere la popolazione transgender come soggetti di ricerca clinica. Tale inclusione è fondamentale per garantire che le indagini scientifiche siano rappresentative di tutta la diversità di genere e che le terapie e gli approcci di cura siano efficaci per tutti, indipendentemente dall'identità di genere.

6.2 Esempi di ambiti clinici in cui gli uomini risultano penalizzati

6.2.1 Osteoporosi

L'osteoporosi, condizione medica caratterizzata dalla perdita di massa ossea e fragilità delle ossa, è spesso erroneamente considerata un problema esclusivamente femminile, associato alla diminuzione degli estrogeni durante la menopausa.¹ Tuttavia, va notato che, sebbene più comune nelle donne, l'osteoporosi può colpire anche gli uomini. La prevalenza, l'età di insorgenza, i fattori di rischio e le complicazioni variano notevolmente tra i sessi, evidenziando la necessità di un'approfondita comprensione delle differenze di genere nella manifestazione della malattia.¹⁶¹

Negli uomini di età compresa tra i 50 e i 90 anni, si stima che circa il 6% sia affetto da osteoporosi, mentre per le donne, la probabilità di svilupparla supera il 30% dopo i 50 anni.¹⁶¹

Le donne risultano essere maggiormente svantaggiate per quanto riguarda la perdita annuale di densità ossea. Un'indagine a lungo termine¹⁶² che ha coinvolto 769 individui di età pari o superiore ai 60 anni analizza la perdita ossea annuale al collo del femore, rivelando uno 0,82% all'anno per gli uomini e uno 0,96% all'anno per le donne, con significatività statistica. Questo studio ha anche evidenziato che il periodo di declino più rapido si verifica tra i 74 e i 79 anni per gli uomini, in confronto ai 65-69 anni per le donne.

Ulteriori risultati provenienti dallo studio sull'osteoporosi di Framingham¹⁶³ mostrano che, nel corso di quattro anni, la perdita ossea media risulta essere dell'0,2-3,6% per gli uomini e del 3,4-4,8% per le donne a tutti i siti considerati. Questo precoce deterioramento osseo nelle donne spiega il motivo per cui le fratture ossee si verificano tra i cinque e dieci anni prima rispetto agli uomini.

Ciononostante, sebbene gli uomini impiegino più tempo per raggiungere la fase critica della malattia, sono coloro che ne subiscono le conseguenze più gravi, con una maggiore incidenza di complicazioni, morbidità e mortalità legate alle fratture ossee.¹⁶¹

L'indebolimento osseo e le relative conseguenze, infatti, sono studiate soprattutto nelle donne e un più basso livello di considerazione per gli uomini caratterizza gli studi in ambito farmacologico, le procedure di diagnosi e screening. Di fronte all'abbondanza di dati disponibili dai numerosi studi condotti su donne, attualmente la strategia di prevenzione, diagnosi e trattamento dell'osteoporosi negli uomini risulta carente data la scarsità di dati clinici provenienti da trials condotti specificamente su uomini.^{161,164}

Per esempio, per quanto riguarda l'ambito farmacologico tra i principali farmaci impiegati nel trattamento dell'osteoporosi si trovano i bifosfonati. Questi farmaci agiscono inibendo l'attività

degli osteoclasti, e così contribuiscono a mantenere o aumentare la densità minerale ossea. Ecco che si rivelano particolarmente utili nel momento in cui vi è una riduzione della densità minerale ossea e un aumento del rischio di fratture. Quello che non è certo però, è se i bifosfonati impiegati nell'uomo, nonostante dimostrino una azione sulla densità e rimodellamento osseo paragonabile a quanto riscontrato nelle donne in menopausa, siano effettivamente utili nel ridurre le fratture.¹⁶⁵ A questo proposito, una revisione sistematica condotta da *Schwarz et al.*¹⁶⁶ evidenzia proprio la scarsità di studi clinici randomizzati con un disegno che si proponga come endpoint primario la riduzione delle fratture negli individui di sesso maschile.

Inoltre, gli uomini ricevono diagnosi e cure in misura inferiore rispetto alle donne. Non a caso la pratica della valutazione della densità ossea è meno diffusa quando ci si trova di fronte a pazienti di sesso maschile.¹ In generale gli uomini sono sistematicamente meno sottoposti a screening e le raccomandazioni che sono presenti in merito sono poco chiare e molto varie e forse anche per questo non vengono seguite. Esistono diverse tecnologie utili per prevedere il rischio di fratture ossee ma per molte di queste purtroppo non si conosce l'entità del riscontro che potrebbero avere sugli uomini, colpevole l'assenza di evidenze sperimentali genere specifiche.^{161,164}

Si evidenzia come tra un gruppo di pazienti potenzialmente eleggibili a pratiche di screening, il 60% delle donne vengano effettivamente sottoposte a controlli contro il solo 18% degli uomini.¹⁶¹ Ancora, per quanto riguarda il percorso di cura, si stima che siano meno del 10% gli uomini che vengono concretamente presi in carico e la percentuale diminuisce quando si considera la prevenzione secondaria.^{164,165} Tra tutti i pazienti, uomini e donne, che sono andati incontro ad una prima frattura, si riscontra una paragonabile probabilità di subire un secondo episodio di frattura. Tuttavia, il 12,1% delle donne e solo il 5,7% degli uomini riceve una adeguata attenzione in termini di *testing* e trattamento idoneo alla situazione in atto.¹⁶⁵

Risulta quindi cruciale implementare approcci più equi nella diagnosi, prevenzione e gestione dell'osteoporosi, considerando attentamente le differenze di genere. Allo stesso modo, è imperativo promuovere una maggiore inclusione degli uomini nei trials clinici, al fine di garantire un approccio più completo e efficace nella comprensione e nel trattamento di questa condizione. Solo attraverso tali sforzi sarà possibile affrontare in modo più completo le sfide legate all'osteoporosi, riducendo le disparità di genere e migliorando la salute ossea per entrambi i sessi.

6.2.2 Cancro al seno nella popolazione maschile

Le cause, i trattamenti ottimali, le conseguenze mediche e psicosociali del cancro al seno maschile sono ad oggi poco chiare. Gli uomini rappresentano una minoranza dei soggetti malati (0,5-1% di prevalenza) ma subiscono, maggiormente rispetto alle donne, un esito sfavorevole.¹⁶⁷

Gli standard globali di trattamento per i pazienti maschili affetti da cancro al seno non sono adeguati al contesto: il fatto che si riscontri una percentuale così bassa di individui malati ha purtroppo portato ad una loro non considerazione e/o sotto considerazione negli studi clinici.^{167,168} Infatti, non sono presenti RCT che evidenzino dei trattamenti e dei metodi diagnostici ottimali per gli uomini: la maggior parte della ricerca si è svolta sulle donne e le informazioni raccolte sono poi traslate all'uomo.¹⁶⁸ Uomini e donne, in parte, condividono aspetti biologici e fattoriali legati alla malattia ma questo non giustifica l'omogenizzazione delle cure.¹⁶⁹

Un altro problema serio è rappresentato dalla diagnosi tardiva, che comporta l'avvio del trattamento in uno stadio avanzato della malattia e in età più anziana del paziente. Questi due fattori, di per sé, compromettono la situazione clinica. A questo si aggiunge il fatto che spesso la gravità maggiore richiede un approccio terapeutico più aggressivo, contribuendo ulteriormente all'indebolimento del paziente. Va considerato anche che i trattamenti attualmente disponibili, sviluppati principalmente per le donne, potrebbero non essere ottimali per gli uomini. Questo spiega la più bassa sopravvivenza post-diagnosi negli uomini, che sperimentano non solo una minore efficacia e probabilità di successo terapeutico, ma anche la necessità di trattamenti più invasivi e prolungati nel tempo.¹⁶⁸

Inoltre, la diagnosi viene spesso ritardata dal fatto che la maggior parte degli uomini (circa l'80%) non è consapevole del rischio di sviluppare un tumore al seno. Da un lato, questa mancanza di consapevolezza contribuisce al ritardo nella diagnosi.¹⁶⁸ D'altra parte, la diagnosi stessa di tumore al seno in un uomo può colpire l'ego maschile, rendendo più difficile affrontare il percorso di cura.¹ La scarsa consapevolezza della malattia unita alle probabili considerazioni di mancata virilità, sono la causa di una tardiva richiesta di supporto medico anche in presenza di sintomi abbastanza evidenti quali noduli, capezzolo invertito e secrezioni. Si stima infatti una media di diciannove mesi di tentennamenti prima di un consulto medico^{167,168}

Tra le campagne di sensibilizzazione e prevenzione che vengono portate avanti per il tumore al seno femminile e quelle per il carcinoma al seno maschile si evidenzia una marcata disparità. In questo ambito una proposta di risoluzione è quella di fornire informazioni distinte per uomini e

donne, riservando un eguale impegno nel farlo. Un'ulteriore idea, che non necessariamente esclude la prima proposta, è quella di utilizzare un linguaggio genere-neutrale in modo da attirare l'attenzione di tutti con la possibilità di rivolgersi contemporaneamente a uomini e donne cisgender e transgender.^{167,168}

Inoltre, scarsa considerazione dell'argomento è presente anche nei professionisti sanitari.¹⁶⁸ Ecco che ritorna il concetto della cultura della medicina di genere che deve essere ben consolidato nelle figure professionali sanitarie e di ricerca clinica. Dunque, ottenere le giuste conoscenze e sperimentare i trattamenti tenendo conto delle inevitabili differenze di genere risulta essenziale per perseguire l'equità di cura.

Nel caso specifico del cancro al seno maschile per ridurre lo squilibrio di genere è importante coinvolgere maggiormente i pazienti maschi nella ricerca e sviluppare risorse pratiche, specifiche per gli uomini ad alto rischio di sviluppare il cancro al seno. Inoltre, età, status socioeconomico, capacità fisica ed etnia non possono essere ignorati quando si individuano gli uomini a rischio di sviluppare il cancro al seno. Tutto questo sempre tenendo in considerazione le sfide psicologiche che gli uomini affrontano nel confrontarsi con questa malattia.¹⁶⁸

6.3 Popolazione transgender

La presenza di adulti transgender sta crescendo a livello mondiale, con circa venticinque milioni di individui di età superiore ai 15 anni che si identificano in questo gruppo demografico. Tuttavia, la ricerca nella farmacologia clinica sta progredendo in modo più lento rispetto ad altre aree della medicina transgender. Le terapie mediche specifiche per questa popolazione determinano notevoli cambiamenti fisiologici ed ormonali, ma il loro impatto sulla reazione di altri farmaci prescritti in concomitanza rimane poco compreso.¹⁶⁰

Infatti, nel corso della terapia ormonale per l'affermazione di genere vengono utilizzati ormoni sessuali esogeni ad elevato dosaggio con lo scopo di sostituire il profilo degli ormoni sessuali endogeni.¹⁶⁰

Di solito, si commette l'errore di utilizzare i dati sulle interazioni farmacologiche provenienti dalla popolazione generale di adulti per prevedere gli effetti e la sicurezza nei pazienti adulti transgender. Tuttavia, questo metodo non affronta le intricate conseguenze farmacocinetiche e farmacodinamiche della terapia ormonale negli adulti transgender.¹⁶⁰

Ad esempio, studi che abbiano esaminato come la variazione di composizione corporea in seguito a terapia ormonale possa eventualmente influenzare il percorso farmacologico sono assenti. Allo stesso tempo, si trovano delle evidenze che confermano come la terapia ormonale abbia un impatto non indifferente nel modificare livelli e distribuzione di massa grassa e massa magra. Come già approfondito precedentemente si tratta di fattori rilevanti nel momento in cui si esamina la distribuzione di un farmaco all'interno dell'organismo: le donne cisgender, caratterizzate da una più elevata concentrazione di massa grassa, dimostrano infatti un incrementato volume di distribuzione per i farmaci lipofili.¹⁶⁰

In un'analisi combinata di dieci studi, *Klaver et al.*¹⁷⁰ hanno evidenziato che il trattamento con testosterone ha apportato significative modifiche alla composizione corporea entro 12 mesi dall'inizio, determinando un aumento della massa magra e una diminuzione della percentuale di grasso corporeo totale negli uomini transgender. Ancora, in gruppi più piccoli di 10 e 17 adulti transgender sottoposti al trattamento con testosterone, si è osservata una redistribuzione del grasso regionale, con una diminuzione del grasso sottocutaneo addominale e un aumento dell'area del grasso viscerale, in linea con l'osservazione di un'area di grasso viscerale più elevata negli uomini cisgender rispetto alle donne cisgender.^{171,172} Per quanto riguarda il trattamento con estrogeni, invece, sempre *Klaver et al.*¹⁷⁰ hanno segnalato un aumento della percentuale di grasso corporeo totale nelle donne transgender e una diminuzione della massa magra. In due piccoli studi clinici

prospettici con 20 e 28 donne transgender, si è osservato un aumento del grasso viscerale e del grasso sottocutaneo addominale, oltre a un incremento dell'indice di massa corporea dopo l'inizio del trattamento con estrogeni.^{172,173}

Per quanto riguarda il metabolismo invece non ci sono studi che abbiano caratterizzato l'attività del citocromo P450 (CYP) utilizzando substrati di prova convalidati negli adulti transgender. Nella popolazione generale di adulti, i substrati modello del CYP rivelano potenziali differenze legate al sesso nell'attività metabolica e da queste informazioni si sono formulate delle ipotesi riguardo le modifiche previste nelle attività degli enzimi e delle proteine di trasporto durante la terapia ormonale (**Tabella 3**).¹⁶⁰

Tabella 3. Cambiamenti previsti nelle attività di enzimi metabolizzanti e proteine di trasporto durante la terapia ormonale¹⁶⁰

Enzyme / transporter protein	Testosterone treatment	Estrogen treatment	Substrates (examples of medications potentially taken by transgender adults)
CYP1A2	?	↓	Duloxetine, clozapine, mirtazapine, olanzapine, ondansetron, theophylline
CYP2B6	↔	↔	Bupropion, efavirenz
CYP2C9	↔	↔	Celecoxib, diclofenac, ibuprofen, naproxen, glyburide, phenytoin, warfarin
CYP2C19	?	↓	Citalopram, escitalopram, sertraline, diazepam, omeprazole, pantoprazole
CYP2D6	?	↔	Citalopram, duloxetine, fluoxetine, paroxetine, metoprolol, dextromethorphan
CYP3A4	?	↔/↑	Protease inhibitors, midazolam, repaglinide
UGT1A1	?	↑	Lorazepam, oxazepam, bicitegravir, cabotegravir, dolutegravir, elvitegravir, raltegravir
UGT1A4	?	↑	Lamotrigine
P-glycoprotein	?	↑	Atazanavir, darunavir, ritonavir, bicitegravir, dolutegravir, verapamil, dabigatran etexilate

CYP, cytochrome P450; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; UGT, uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase; ↑, increase; ↓, decrease; ↔, no significant change; ?, unknown.

La ricerca attuale sulle differenze legate al sesso e al genere in farmacologia clinica si concentra esclusivamente sulle popolazioni cisgender maschili e femminili, adottando quindi un approccio binario. Questo modello limita la capacità di estendere dati farmacologici consolidati dal contesto generale a popolazioni transgender e non binarie. È necessaria ulteriore ricerca per approfondire la comprensione dell'intersezione della terapia ormonale utilizzata da adulti transgender e non binari sulla farmacocinetica e farmacodinamica dei farmaci prescritti.

CAPITOLO 7 LA COMPLESSITÀ DELLE DIFFERENZE DI GENERE E SESSO: UN'ANALISI DEL PANORAMA

Nei capitoli precedenti, si sono esaminate approfonditamente le differenze farmacologiche dimostrate tra uomini e donne, evidenziando una disparità nell'uso di farmaci e una maggiore incidenza di reazioni avverse nelle donne. Siamo entrati nel dettaglio di casi emblematici in medicina e farmacologia di genere, quali la sindrome da QT lungo indotta, il cancro al seno maschile e l'osteoporosi negli uomini. Abbiamo anche toccato brevemente il tema della bassa inclusione della popolazione transgender in questi contesti.

Nel capitolo che si appresta a iniziare, ci si propone di presentare una serie di studi, soprattutto recenti, al fine di dimostrare due importanti concetti. In primo luogo, la crescente rilevanza dello studio in ottica di genere nell'ambito medico, indicando una promettente consapevolezza delle differenze di genere e sesso nella ricerca clinica. In secondo luogo, si desidera evidenziare quanto il panorama delle differenze di genere e sesso sia variegato, sottolineando così l'importanza fondamentale della medicina di genere. Quest'ultima non dovrebbe essere considerata come una disciplina parallela alla medicina generale; non esiste una medicina specifica per uomini, donne o transgender. Esiste la medicina, un campo inclusivo che deve considerare tutte le differenze individuali, approfondirle e identificare trattamenti ottimali per ciascuna di esse.

Questo approccio inclusivo rappresenta una prospettiva moderna e necessaria per migliorare la qualità delle cure mediche. Con l'integrazione di informazioni e ricerche recenti nel contesto della medicina e farmacologia di genere, possiamo delineare un quadro più completo e consapevole delle peculiarità individuali che influenzano la risposta ai trattamenti e la gestione delle condizioni mediche.

7.1 Schizofrenia

Uno studio clinico condotto da *Witte et al.*¹⁷⁴ esplora l'associazione tra l'uso di tetracicline, e lo sviluppo della schizofrenia, concentrandosi sulle potenziali differenze di genere.

Le tetracicline vengono comunemente prescritte per trattare infezioni batteriche, ma oltre alla proprietà antimicrobica, hanno anche effetti antinfiammatori e immunomodulatori. Le tetracicline che possono attraversare la barriera ematoencefalica, come la minociclina e la doxiciclina, sono particolarmente interessanti perché influenzano la neurotrasmissione, hanno effetti neuroprotettivi e modulano la funzione della microglia, che costituisce la componente immunitaria presente nel cervello. Da qui nasce l'ipotesi che minociclina e doxiciclina potrebbero avere potenziale terapeutico nella schizofrenia, dato che sia meccanismi neuronali che immunitari

sembrano contribuire alla patogenesi di questa malattia. Studi genetici e ricerche in vitro hanno fornito un possibile meccanismo di come questi farmaci potrebbero influire sulla malattia. Questo è stato il punto di partenza per gli autori, i quali hanno condotto uno studio farmaco-epidemiologico basato sulla popolazione, utilizzando dati combinati da registri della popolazione danese. Controllando fattori come l'età, l'anno di ingresso nello studio, la storia familiare di malattie mentali e il livello educativo dei genitori, gli autori hanno cercato di isolare l'effetto dell'esposizione agli antibiotici. Inoltre, sono state eseguite analisi stratificate per valutare se le associazioni variassero tra uomini e donne. Dallo studio si evince un rischio di sviluppare una patologia dello spettro schizofrenico significativamente ridotto dopo l'esposizione a minociclina e doxiciclina. Tuttavia, risultati più dettagliati sottolineano una differenza di genere nell'effetto protettivo della doxiciclina. Negli uomini, questa riduzione di rischio è particolarmente evidente, suggerendo un impatto più marcato e significativo rispetto alle donne. In altre parole, mentre l'assunzione di doxiciclina sembra conferire benefici significativi nella prevenzione della schizofrenia sia agli uomini che alle donne, la sua efficacia appare più pronunciata tra gli individui di sesso maschile.

Alcune limitazioni dello studio includono la mancanza di dati sull'aderenza ai farmaci, la possibilità di confondimenti e l'assenza di informazioni su alcuni fattori potenzialmente rilevanti come l'uso di cannabis o traumi infantili. La causalità diretta non può essere stabilita da uno studio osservazionale; sono infatti necessari ulteriori studi per confermare e comprendere meglio questa associazione e la sua possibile base biologica.

7.2 Patologie cardiovascolari

Nell'ambito dell'insufficienza cardiaca, l'incidenza, la patogenesi e gli esiti della malattia variano tra uomini e donne, e tali disparità sembrano riflettersi anche nella risposta al trattamento.¹⁷⁵

I dati provenienti da diverse coorti di popolazione, indicano che, nonostante le donne godano di una maggiore sopravvivenza, i miglioramenti nelle loro prospettive a breve e lungo termine sono inferiori rispetto agli uomini. Ciò si riflette anche nei tassi di mortalità, con uomini che presentano miglioramenti significativi nel tempo, mentre le donne mostrano cambiamenti minimi o persino peggioramenti.¹⁷⁵

Un elemento critico sottolineato da uno studio eseguito da *Zahra N. et al.*¹⁷⁵ è che le linee guida attuali per la gestione dell'insufficienza cardiaca si basano principalmente su studi condotti su uomini, il che potrebbe contribuire alle differenze osservate nei risultati tra i due sessi. Le prove riguardanti le terapie per le donne derivano principalmente da analisi secondarie, metanalisi e analisi di sensibilità post-hoc, spesso prive della potenza statistica necessaria per fare conclusioni robuste.

Recentemente, il trattamento con sacubitril–valsartan ha attirato l'attenzione, con la sua efficacia dimostrata inizialmente dallo studio PARADIGM-HF¹⁷⁶ e confermata dal più recente studio PIONEER-HF¹⁷⁷. Entrambi questi studi sono stati condotti principalmente su uomini, con solo circa il 25% di donne partecipanti, e si sono concentrati su una popolazione affetta da una situazione di frazione di eiezione ridotta, una condizione più comune tra gli uomini. Lo studio PARAGON-HF¹⁷⁸ invece, ha testato l'efficacia di sacubitril–valsartan includendo una bilanciata proporzione di uomini e donne. Quando si esamina specificamente l'efficacia di sacubitril–valsartan nel trattamento dell'insufficienza cardiaca, i risultati indicano che le donne con frazione di eiezione preservata hanno sperimentato una riduzione significativa del rischio relativo alla mortalità cardiovascolare e alle ospedalizzazioni totali rispetto agli uomini.¹⁷⁸

Questi risultati indicano chiaramente che le differenze di genere possono influenzare in modo significativo la risposta alle terapie per l'insufficienza cardiaca. Dunque, lo studio di *Zahra N. et al.*, alla luce delle precedenti osservazioni, si propone di approfondire le evidenze e conferma un effetto protettivo di sacubitril–valsartan nel ridurre la mortalità e l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca nelle donne fornendo un supporto basato su prove per le nuove linee guida che potranno incoraggiare l'uso di sacubitril–valsartan nelle donne affette da insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata. Si conclude infatti che l'attenzione alla differenziazione di genere nelle linee guida e nella pratica clinica potrebbe essere cruciale per ottimizzare gli esiti nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca.

Rimanendo in ambito cardiovascolare, una revisione condotta da *Gasecka et al.*¹⁷⁹ esamina la necessità di una terapia antiaggregante sesso e genere specifica, esplorano come il sesso influenzi la biologia delle piastrine e la risposta agli agenti antiaggreganti, e indagando su come le disparità di sesso e genere si traducano in sfide cliniche nel contesto della terapia antiaggregante.

Tra le variazioni nella risposta delle piastrine tra i sessi si osserva, nelle donne, una maggiore capacità di legare il fibrinogeno, attribuibile sia a una densità più elevata di recettori di legame al fibrinogeno sia a un aumento dell'espressione di proteine nella cascata di segnalazione delle piastrine femminili. Questa caratteristica porta a una maggiore reattività complessiva. Inoltre, le piastrine femminili manifestano una risposta più pronunciata dopo l'interazione con l'adenosina 5'-difosfato (ADP), il collagene e altri mediatori.

L'aspirina svolge un ruolo cruciale nella prevenzione degli eventi ischemici mediante l'inibizione irreversibile della cicloossigenasi-1 (COX-1). Questa azione impedisce la conversione dell'acido arachidonico in trombossano A₂, riducendo così l'aggregazione piastrinica e mitigando il rischio di eventi ischemici. Ciò che risulta interessante è che le risposte all'aspirina differiscono tra uomini e donne. Le donne, infatti, secondo studi *ex vivo*, mostrano una maggiore reattività

piastrinica e una possibile resistenza all'aspirina, suggerendo una ridotta inibizione di vie di attivazione piastrinica indirette. Queste differenze si riflettono anche nei risultati clinici; nel contesto della prevenzione primaria, le donne sembrano trarre beneficio principalmente dalla riduzione del rischio di ictus, mentre negli uomini si osserva una riduzione sia del rischio di ictus che di infarto miocardico. L'attenzione al sesso del paziente diventa pertanto cruciale quando si valutano le indicazioni per la prevenzione primaria con questo antiaggregante, poiché potrebbe non ridurre il rischio di infarto miocardico nelle donne.

Altri farmaci antiaggreganti piastrinici impiegati in ambito clinico sono gli inibitori del recettore P2Y12: clopidogrel, prasugrel e ticagrelor. Studi confrontanti clopidogrel, prasugrel e ticagrelor fanno emergere evidenze che suggeriscono una minore efficacia di prasugrel e ticagrelor nelle donne rispetto agli uomini.

Ancora, l'analisi dei regimi di terapia antiaggregante duale (DAPT) suggerisce che la decisione di continuare la DAPT deve essere basata sulle caratteristiche individuali del paziente, considerando il rischio di malattie cardiovascolari e di sanguinamento. Complessivamente, ad oggi, non esistono prove sufficienti per giustificare approcci differenziati tra uomini e donne nella prevenzione con questi farmaci, sottolineando la necessità di ulteriori studi per una personalizzazione più precisa basata sul rischio individuale e sul sesso del paziente.

7.3 Fumo di sigaretta e diabete

L'abitudine al fumo di sigaretta e patologie come il diabete di tipo 1 e di tipo 2 rappresentano noti fattori di rischio per le malattie cardiovascolari. Il fumo, a sua volta, è associato al cancro, alle patologie respiratorie e a una crescente gamma di condizioni, tra cui il diabete. In quest'ambito complesso, *Tramunt et al.*¹⁸⁰ hanno esplorato l'impatto delle differenze di sesso e genere nell'associazione tra fumo e diabete.

Il fumo emerge come un fattore di rischio per la mortalità generale e le complicazioni macrovascolari e microvascolari sia nelle donne che negli uomini con diabete. Tuttavia, si osserva che il peso del fumo sembra essere più significativo nelle donne rispetto agli uomini. In una coorte di donne con diabete di tipo 2 e fumatrici, è stato riscontrato un rischio del 50% più elevato per eventi coronarici fatali rispetto agli uomini. Per il diabete di tipo 1, le donne presentano un rischio aggiuntivo del 40% nella mortalità generale, con il doppio dei rischi di eventi vascolari fatali e non, rispetto agli uomini.

Nonostante non siano completamente compresi tutti i meccanismi coinvolti, la maggiore suscettibilità delle donne alla tossicità del fumo richiede particolare attenzione da parte degli

operatori sanitari nella gestione dei fattori di rischio cardiovascolare e delle complicazioni del diabete nelle donne affette da questa patologia.

Analogamente alla popolazione generale, anche tra i soggetti con diabete, la prevalenza del fumo risulta complessivamente più alta negli uomini rispetto alle donne. Tuttavia, è interessante notare che, specialmente tra le donne giovani, si sta osservando un notevole aumento delle fumatrici, mentre la tendenza al calo del fumo, riscontrata negli uomini negli ultimi anni, sembra essere meno evidente nelle donne. Questa dinamica sottolinea l'importanza di politiche di prevenzione del tabagismo mirate alle persone con diabete, con particolare attenzione al genere femminile.

Per quanto riguarda la sospensione dell'abitudine tabagica, emerge che le donne con diabete tendono a essere più dipendenti dalla nicotina e a incontrare maggiori sfide legate a stress e barriere psicosociali durante il processo di smettere di fumare. Inoltre, il cambiamento di peso dopo la cessazione del fumo sembra essere più significativo nelle donne rispetto agli uomini. Questi fattori potrebbero costituire ostacoli alla sospensione del fumo e, pertanto, dovrebbero essere attentamente considerati nella gestione delle donne con diabete che desiderano smettere di fumare.

In generale, le persone con diabete dovrebbero beneficiare delle stesse terapie di prima linea proposte alla popolazione generale per il trattamento della cessazione del fumo, comprese le terapie comportamentali e farmacologiche (come le terapie di sostituzione della nicotina, la vareniclina e il bupropione). Tuttavia, al momento, esistono prove limitate sull'efficacia e sulla sicurezza delle terapie farmacologiche nei pazienti con diabete.

In conclusione, la sospensione del tabagismo dovrebbe essere proposta a tutti i pazienti con diabete, indipendentemente dal loro sesso o genere. Ricerche future che integrino le dimensioni di sesso o genere sono essenziali per plasmare in modo più efficace le iniziative di prevenzione e cessazione del fumo, personalizzandole in base alle specificità di sesso e genere delle persone con diabete.

7.4 Immunofarmacologia

Cignarella et al.¹⁸¹ indagano il ruolo delle differenze di sesso e genere nel campo della immunofarmacologia. I farmaci immunomodulatori rappresentano una risorsa essenziale per il trattamento di tutta una serie di patologie autoimmuni oltre che una rivoluzione nella cura del cancro.

Nonostante le evidenti differenze biologiche e comportamentali tra donne e uomini, il riconoscimento dell'importanza del sesso e del genere nei risultati dell'immunoterapia è relativamente recente. Differenze legate al sesso nei tassi di incidenza e prognosi sono state

evidenziate sia per il cancro che per le malattie autoimmuni ed infiammatorie: le donne generalmente manifestano risposte immunitarie più robuste e sono più inclini a infiammazioni croniche e autoimmunità, mentre presentano una minore incidenza e mortalità per la maggior parte dei tumori rispetto agli uomini.

Il dimorfismo di genere nella risposta immunitaria è il risultato di un intricato intreccio tra fattori genetici, ormonali e stile di vita. Ad esempio, la maggior parte dei geni responsabili della codifica delle cellule del sistema immunitario risiede nel cromosoma X. Nelle donne, dotate di due cromosomi X, si verifica comunemente l'inattivazione di uno dei due cromosomi X, ma in circa il 15% dei casi, alcuni geni su questo cromosoma sfuggono al silenziamento, determinando una risposta immunitaria potenziata. Le donne, in effetti, dimostrano una capacità di sviluppare una risposta immunitaria più robusta e duratura rispetto agli uomini, ma ciò si accompagna con un aumento della suscettibilità alle patologie autoimmuni, con circa l'80% di queste malattie che si manifestano nelle donne. A complicare ulteriormente la questione, vi è l'influenza degli ormoni, che modulano la risposta immunitaria attraverso i recettori per androgeni ed estrogeni presenti su ogni cellula. Infine, fattori ambientali come alimentazione, attività fisica, esposizione a sostanze chimiche o fisiche, fumo e consumo di alcol giocano un ruolo significativo nell'attivazione e nella modulazione delle risposte immunitarie. Considerando che tali fattori sono spesso influenzati dai comportamenti di genere, questo aspetto contribuisce ulteriormente al dimorfismo generale nella risposta immunitaria.^{1,181}

L'utilizzo dei farmaci inibitori del checkpoint immunitario si è affermato come una delle principali terapie per numerosi carcinomi solidi. Tuttavia, la durata della risposta e l'efficacia nel tempo, senza la comparsa di resistenza, sono fenomeni che si verificano solo in una minoranza di pazienti. Questi farmaci agiscono impedendo l'inattivazione del sistema immunitario attraverso il blocco del sistema PD-1 e PD-L1. Le cellule tumorali producono PD-L1 affinché possa interagire con i recettori PD-1 presenti sulla superficie delle cellule del sistema immunitario. Questa interazione porterebbe all'inibizione delle cellule immunitarie, ma tramite gli inibitori del checkpoint immunitario il processo viene efficacemente contrastato.

Il meccanismo attraverso il quale le cellule tumorali riescono a eludere l'azione farmacologica immunostimolante dopo un iniziale successo non è ancora completamente compreso. Ulteriori approfondimenti sono necessari per comprendere questa dinamica, inclusi fattori come le differenze di sesso e genere, i quali potrebbero giocare un ruolo rilevante. Non a caso, una metanalisi ha evidenziato dati di sopravvivenza migliorata negli uomini rispetto alle donne. Questa disparità potrebbe essere legata a differenze biologiche o a fattori ancora sconosciuti che influenzano la risposta al trattamento. Non solo si osservano differenze nei risultati, ma anche

negli effetti collaterali. Mentre la tossicità renale è stata associata agli uomini, si sono riscontrati episodi di miocardite nelle donne. È importante sottolineare che queste osservazioni richiedono ulteriori conferme attraverso ulteriori ricerche, poiché la comprensione approfondita di tali fenomeni è cruciale per ottimizzare l'efficacia e la sicurezza di questa innovativa modalità terapeutica.

Ulteriori differenze si sono osservate nella terapia con gli inibitori del TNF (TNFi). Si tratta di farmaci immunosoppressori che agiscono inibendo il fattore di necrosi tumorale (TNF), una proteina coinvolta nelle risposte infiammatorie del sistema immunitario. Questi farmaci sono utilizzati principalmente nel trattamento di malattie autoimmuni e infiammatorie croniche, come l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante, la psoriasi e la malattia di Crohn.

Le terapie con TNFi evidenziano una maggiore efficacia e sicurezza negli uomini rispetto alle donne. Questa differenza di genere può essere attribuita a diversi fattori, come la produzione più elevata di TNF da parte dei linfociti mononucleati periferici e dei neutrofili maschili rispetto a quelli femminili. Nei pazienti maschili affetti da spondilite anchilosante, infatti, si registra una presenza più elevata di TNF circolante rispetto alle pazienti femminili. Ancora, si è osservato che i TNFi hanno una maggiore emivita negli uomini e che gli androgeni possono potenziarne l'efficacia. Per quanto riguarda gli effetti collaterali, gli uomini sperimentano più frequentemente infezioni gravi mentre nelle donne si manifestano malattia epatica tossica e sintomatologie tipiche del lupus eritematoso. Inoltre, le donne affette da malattia infiammatoria intestinale (IBD) e da malattia di Crohn pediatrica sembrano manifestare reazioni avverse ai TNFi con maggiore frequenza rispetto agli uomini.

Dunque, si evince che, nonostante negli ultimi anni si siano fatti progressi nel comprendere come le differenze di genere influenzino la fisiopatologia legata all'immunità, esistono ancora considerevoli lacune nel trasformare questa conoscenza in protocolli di trattamento immunologico specifici per uomini e donne, da integrare nelle linee guida cliniche.

7.5 Oncologia

Il cancro ai polmoni rappresenta uno dei tipi di tumore più letali, contribuendo al 25% di tutte le morti dovute a patologie oncologiche. Negli ultimi decenni, ci sono stati notevoli progressi nelle opzioni terapeutiche, inclusi anticorpi monoclonali, inibitori tirosin-chinasici e, più recentemente, inibitori del checkpoint immunitario. Questi trattamenti hanno avuto un impatto positivo, ma persistono sfide legate alla resistenza primaria e secondaria, riflettendosi in un tasso di sopravvivenza a 5 anni del solo 24%.

Considerando questo panorama, *Castellanos et al.*¹⁸², attraverso una revisione sistematica, si sono dedicati all'indagine delle prospettive di sviluppo di nuove strategie terapeutiche.

In alcune forme di tumore al polmone si verifica l'espressione del recettore per gli estrogeni (ER), dando origine all'idea di potenziale utilizzo di farmaci anti-estrogenici. Questi farmaci sono già ampiamente impiegati in ambito clinico, dimostrando efficacia. È stato dimostrato che l'attività degli estrogeni può contribuire alla patogenesi del cancro al polmone: l'ormone 17 beta estradiolo ha la capacità di attivare i recettori degli estrogeni nelle cellule polmonari, inclusi i fibroblasti. Una volta attivato, il recettore può promuovere l'espressione genica attraverso l'up-regolazione di fattori di trascrizione e modulare il ciclo cellulare.

Le prove della positività al recettore per gli estrogeni in alcuni pazienti con cancro polmonare indicano che questo recettore rappresenta un promettente bersaglio terapeutico. Si ipotizza quindi un nuovo approccio terapeutico mediante l'uso di farmaci anti-estrogenici, considerata la loro comprovata capacità nel ridurre la massa tumorale e migliorare la sopravvivenza.

Gli autori si dedicano a raccogliere informazioni riguardanti:

- il tipo di espressione dei recettori, distinguendo se si tratta di ER α , ER β o entrambi;
- la localizzazione di tali recettori, analizzando se siano presenti all'interno (intranucleare) o all'esterno (extranucleare) del nucleo;
- l'influenza del sesso sull'espressione di questi recettori.

L'obiettivo principale degli autori è di acquisire dati fondamentali per un eventuale progetto di studio clinico finalizzato a valutare l'efficacia dei farmaci anti-estrogenici nel contesto del tumore polmonare, cercando di renderlo il più appropriato possibile. Ciò che emerge come particolarmente interessante è l'attenzione dedicata al fattore di genere: questo studio offre un esempio eccellente di come, negli ultimi tempi, vi sia un crescente interesse per le differenze di sesso e genere. Considerare questi aspetti fin dall'inizio si configura come un punto cruciale per condurre ricerche cliniche future in modo ottimale.

Quello che si è evidenziato è che, per quanto riguarda l'espressione di ER β , non c'è una differenza significativa tra uomini e donne. Tuttavia, per l'espressione di ER α , c'è una differenza statistica, indicando che la positività per ER α è significativamente più alta negli uomini rispetto alle donne.

Questo è importante considerando che è stato evidenziato come l'espressione di ER α sia associata a una prognosi peggiore in alcuni casi e a una mancanza di influenza in altri, mentre l'espressione del recettore beta è costantemente correlata a una prognosi migliore. Questi dati costituiscono una

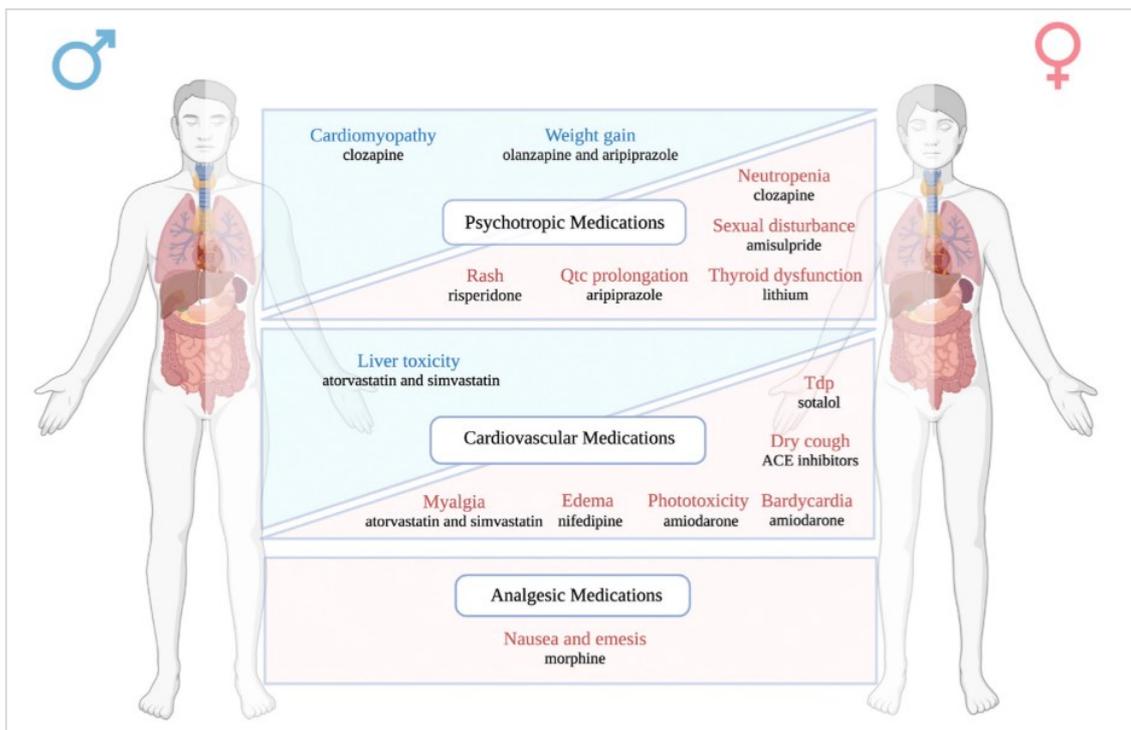
base essenziale per la corretta progettazione di eventuali studi futuri sull'efficacia di farmaci antagonisti del recettore per gli estrogeni nel contesto del tumore polmonare.

Organizzare i disegni di studio, stratificare i pazienti e stabilire gli endpoint con una chiara comprensione delle differenze di genere rappresenta la chiave per sviluppare uno studio mirato a individuare il trattamento più idoneo per ciascun individuo.

7.6 Eventi avversi

Come abbiamo già affrontato nei capitoli precedenti le reazioni avverse possono manifestarsi in maniera sesso e genere specifica. A questo proposito *Shan et al.*¹⁸³ si dedicano all'indagine specifica delle principali differenze di genere che si riscontrano in seguito all'impiego di farmaci appartenenti alle classi delle medicazioni psicotrope, analgesiche e cardiovascolari (**Figura 9**). Lo scopo degli autori è quello di comprendere qualora sesso e genere siano effettivamente dei fattori da non trascurare per prevenire e/o minimizzare le reazioni avverse.

Figura 9. Principali reazioni avverse ai farmaci che mostrano differenze di genere nel tasso di incidenza.



Antipsicotici

Attraverso una serie di studi retrospettivi condotti su pazienti esposti al trattamento con litio, sono emerse notevoli differenze di genere riguardanti la disfunzione tiroidea, il tremore, l'aumento di peso e l'edema. In particolare, le donne risultano essere più suscettibili a sviluppare anomalie nel funzionamento tiroideo, ed è sempre il sesso femminile a manifestare più frequentemente edema e aumento di peso. Questi ultimi due effetti collaterali emergono come le principali ragioni della sospensione del trattamento nelle donne, mentre per quanto riguarda il tremore, è soprattutto il sesso maschile a risentirne.

Nel caso dell'amisulpride, si nota una concentrazione plasmatica più elevata nelle donne rispetto agli uomini, anche dopo l'aggiustamento della dose. Questa elevata concentrazione sembra correlarsi a una maggiore incidenza di effetti collaterali come l'iperprolattinemia e la disfunzione sessuale nelle pazienti femminili rispetto alle controparti maschili.

Particolarmente interessante è l'analisi di clozapina ed olanzapina, due antipsicotici atipici con strutture molecolari simili. Nonostante le somiglianze, nel trattamento con olanzapina si osserva un aumento del BMI soprattutto negli uomini (1,48 kg/m² contro 0,24 kg/m² nelle donne), mentre con la clozapina sono le donne (+5,5%) a mostrare un significativo cambiamento di peso rispetto agli uomini (+1,3%).

Inoltre, nel caso specifico della clozapina, si evidenziano effetti collaterali potenzialmente rischiosi per la vita, come miocardite e cardiomiopatia più frequenti negli uomini, e neutropenia più comune nelle donne.

Tra gli altri farmaci psicotropi analizzati dagli autori il risperidone tende a provocare rash cutaneo soprattutto nelle donne mentre l'aripiprazolo aumenta il peso prevalentemente negli uomini ma di contro sono le donne che subiscono un più elevato prolungamento del tratto QT.

Farmaci cardiovascolari

L'amiodarone, noto farmaco antiaritmico, è associato a una ben documentata tossicità d'organo, coinvolgendo cuore, tiroide, polmoni, fegato e occhi. Complessivamente, le donne sono più inclini a manifestare effetti collaterali in seguito all'assunzione di amiodarone, con una particolare propensione a sviluppare fotofobia e un aumentato rischio di necessità di pacemaker a seguito di bradicardia.

Analogamente, il sotalolo, un altro antiaritmico, rivela una tossicità più pronunciata nelle donne, con torsioni di punta potenzialmente fatali che si riscontrano prevalentemente nel sesso femminile.

Per quanto riguarda le statine, come simvastatina e atorvastatina, sono generalmente ben tollerate, ma possono generare effetti collaterali come mialgia, infezioni urinarie e aumento degli enzimi epatici. Questi ultimi possono portare a una ridotta adesione al trattamento e, in alcuni casi, all'interruzione della terapia. Tra le differenze di genere, è interessante notare che le donne manifestano più frequentemente mialgia, mentre negli uomini si evidenzia un aumento dei livelli di enzimi epatici.

Gli autori hanno esplorato anche gli ACE inibitori, in particolare enalapril, lisinopril e captopril, e la nifedipina, un farmaco calcio-antagonista. Emergono informazioni che indicano come il broncospasmo e la tosse secca, come effetti collaterali, siano più comuni nelle donne con l'assunzione di ACE inibitori. Inoltre, l'edema provocato dalla nifedipina risulta essere più pronunciato nelle donne.

Analgesici

Gli oppiacei sono ampiamente impiegati nella gestione del dolore severo. Allo stesso tempo però si cerca di farne un uso cauto. Per la morfina in particolare sono temuti effetti collaterali quali nausea, vomito, prurito, dipendenza, depressione respiratoria e arresto cardiaco.

Per quanto riguarda differenze di genere negli effetti collaterali è interessante notare come queste compaiano anche in relazione all'età. Gli autori, infatti, mettono a paragone i risultati di uno studio condotto su bambini con quelli ricavati da una coorte di pazienti adulti. In 219 bambini sottoposti a tonsillectomia si è testata l'efficacia e la sicurezza del trattamento analgesico con morfina senza evidenziare differenze di genere tra bambini e bambine. Nelle donne adulte invece si sono osservati notevoli effetti di nausea (35%) ed emesi (18%) rispetto a quanto riscontrato negli uomini (3% nausea e 0% emesi).

La rilevanza di questo studio diventa chiara quando si considera che le reazioni avverse rappresentano una delle principali cause di morbilità, mortalità e perdita economica nel settore sanitario. Ogni anno, si stima che si verifichino oltre 2 milioni di casi di ospedalizzazioni, con più di 100.000 decessi solo negli Stati Uniti.

Da queste analisi si comprende come il sesso si identifica come una rilevante influenza nei rischi di sviluppo di tutta una serie di reazioni avverse. Dunque, la presa in considerazione di questo fattore (influenza del genere) può contribuire nella pratica di riduzione e prevenzione di reazioni avverse.

Inoltre, si sottolinea la necessità di sviluppare studi specifici rivolti ad indagare i potenziali meccanismi alla base di tali differenze in modo da raggiungere approcci terapeutici sempre più personalizzati minimizzando il fardello degli effetti collaterali.

7.7 Abuso di droghe

Uno studio epidemiologico condotto da *Butelman et al.*¹⁸⁴ raccoglie informazioni sui decessi avvenuti tra il 2020 e il 2021 negli Stati Uniti in seguito ad overdose. Quello che è stato evidenziato dagli autori è una tendenza all'overdose dalle due alle tre volte più alta negli uomini rispetto alle donne per tutte le categorie di sostanze d'abuso tra cui oppioidi sintetici, eroina, psicostimolanti (metamfetamina) e cocaina. Si tratta di risultati che confermano anche precedenti ricerche fatte in questo campo e dunque a maggior ragione vi è un invito da parte degli autori ad approfondire la questione per comprendere affondo le ragioni biologiche e sociali di questo fenomeno. Per quanto riguarda l'aspetto comportamentale gli stessi autori sottolineano una differente propensione a comportamenti pericolosi. In particolare, i soggetti maschi mostrano una maggiore attitudine a situazioni quali autosomministrazione, utilizzo di strumenti e dispositivi non adatti e/o correttamente sanificati ed esposizioni a dosi elevate, che sono maggiormente associate a morbidità e mortalità.

Un articolo di *Manvich et al.*¹⁸⁵ approfondisce l'ambito neurobiologico e in particolare gli autori si impegnano a raccogliere informazioni sulle motivazioni fisiopatologiche alla base delle ricadute. Durante il processo di astinenza le ricadute sono infatti uno dei principali motivi che impediscono una risoluzione del disturbo di dipendenza. In particolare, gli autori hanno raccolto informazioni da studi preclinici e clinici che fossero disegnati con lo scopo di evidenziare come il sesso biologico potesse influenzare tale processo. Questa volontà di ricerca nasce dal fatto che in genere le donne cadono vittime di disturbi di dipendenza da sostanze, molto più velocemente rispetto agli uomini e manifestano un maggiore desiderio durante i periodi di astinenza. Il tutto si riscontra con un maggior rischio di ricaduta.

Tra le prove presentate dagli autori emerge uno studio preclinico che esplora le differenze legate al sesso in un gruppo di topi maschi e femmine sottoposti ad astinenza dopo una somministrazione prolungata di cocaina. Entrambi i sessi mostrano un comportamento di ricerca della sostanza, ma con distinzioni significative. Nei topi maschi, il desiderio si intensifica progressivamente nei giorni successivi, mentre nei soggetti femminili si osserva un desiderio aumentato già al secondo giorno, sebbene dopo questo picco iniziale il desiderio rimanga costante e non aumenti in modo graduale come nei maschi. Queste variazioni comportamentali sono probabilmente legate agli adattamenti molecolari diversi riscontrati nella corteccia prefrontale dorsomediale durante le fasi di astinenza. L'espressione del gene *Grin1* è evidente in entrambi i sessi, ma in momenti differenti

del periodo di astinenza. Al contrario, altri geni come Grin2a, Grin2b e Bdnf-IV dimostrano un'alterazione dell'espressione unicamente nei topi maschi.

Un secondo studio preso in considerazione dagli autori, confronta la relazione tra fumo di sigaretta, ormoni sessuali e disponibilità di recettori dopaminergici D2 e D3 nell'ambito di studi clinici sulla cessazione del fumo. Per prima cosa si sono analizzati i livelli di estradiolo e testosterone nei soggetti fumatori rispetto a quelli non fumatori evidenziando che nelle donne si riscontrano livelli di estradiolo ribassati e di testosterone rialzati rispetto alle donne non fumatrici. Negli uomini invece si verifica un aumento di estradiolo quando messi a confronto con uomini non fumatori. Ciò che risulta ancora più interessante però è come queste differenze ormonali possano a loro volta modulare l'espressione dei recettori dopaminergici. Anche in questo caso si osserva una differenza sesso specifica: la disponibilità di recettore dopaminergico a seguito di una diminuzione di estradiolo e aumento di testosterone risulta ridotta nelle donne, mentre le variazioni ormonali nell'uomo non producono nessuna variazione nell'espressione recettoriale. Queste differenze suggeriscono dunque come la maggiore difficoltà nella cessazione del fumo da parte delle donne derivi da effetti interattivi specifici del sesso femminile e della nicotina a livello di sistema dopaminergico e funzione cognitiva.

Le ricerche analizzate evidenziano notevoli differenze di genere nell'ambito dell'abuso di sostanze, sottolineando la necessità di approfondire aspetti biologici e sociali. Le disparità comportamentali e neurobiologiche rilevate sottolineano l'importanza di una comprensione più approfondita per affrontare in modo efficace le sfide legate all'abuso di droghe in maniera differenziata tra uomini e donne.

CONCLUSIONI

Il focus principale di questa tesi è stato quello di evidenziare le molteplici differenze di genere riscontrabili nello sviluppo delle patologie e nelle relative terapie farmacologiche, sottolineando l'importanza e le conseguenze di tali disparità. L'analisi condotta ha approfondito come le malattie presentino variazioni talvolta significative in termini di incidenza, decorso, gravità e mortalità in base al sesso e genere degli individui. Riguardo alle terapie farmacologiche, si è osservato come differenze fisiologiche e biologiche influenzino direttamente la risposta ai farmaci, specialmente nei processi di assorbimento, metabolismo, legame alle proteine ed eliminazione. In virtù di queste divergenze, l'obiettivo primario di questo elaborato è quello di accrescere la consapevolezza su questo argomento e diffondere il più possibile le informazioni raccolte. Infatti, la divulgazione e l'educazione riguardanti la medicina di genere costituiscono un punto di partenza cruciale per il progresso e l'implementazione efficace della medicina attenta alle differenze di sesso e genere.

Nonostante i notevoli progressi compiuti nella considerazione delle differenze di sesso e genere, con una crescente attenzione rivolta alle donne che hanno storicamente subito un trattamento marginale, e nonostante gli sforzi da parte di istituzioni di rilievo e interventi normativi, rimane evidente che c'è ancora molto lavoro da fare per migliorare la situazione. L'incremento degli studi che adottano una prospettiva di genere è positivo, riflettendo un crescente riconoscimento dell'importanza di considerare le variabili di sesso e genere nella ricerca. Tuttavia, è altrettanto evidente che molti di questi studi, quando giungono alle loro conclusioni, sottolineano la necessità di ulteriori indagini o l'assenza di dati sufficienti per affermare con certezza i risultati ottenuti. Questo sottolinea la complessità delle questioni legate al sesso e al genere, indicando che, mentre si compiono progressi, c'è ancora molto da apprendere e da esplorare per raggiungere una comprensione più completa e approfondita delle dinamiche coinvolte.

Per avanzare verso una versione sempre più efficace della medicina di genere, è essenziale implementare una serie di azioni e interventi coordinati da diverse figure professionali e attori chiave. In particolare, si evidenzia la necessità di:

- formare, educare ed aggiornare in continuazione il personale sanitario;
- sensibilizzare la popolazione generale di pazienti;
- considerare aspetti di genere nella realizzazione di percorsi assistenziali e budget sanitari;
- includere un numero di soggetti maschi e femmine adeguato all'oggetto di studio in ambito sperimentale clinico e preclinico;

- istituire bandi di ricerca in ottica di genere finanziati da Stati, Regioni, Istituzioni ecc.;
- raccogliere e diffondere dati clinici ed epidemiologici disaggregati per sesso e genere.

L'articolo 32 della nostra Costituzione sancisce chiaramente che la salute è un diritto fondamentale dell'individuo e, al contempo, un interesse per la collettività. In questo contesto diventa evidente quanto la medicina di genere si configuri come uno strumento indiscutibilmente prezioso per perseguire l'equità nella cura. La medicina di genere si basa sull'analisi delle differenze biologiche, sociali e culturali tra i generi, contribuendo a personalizzare le pratiche mediche in modo mirato e adattato alle specifiche caratteristiche di uomini e donne. Questo approccio non solo promuove una maggiore giustizia nell'accesso alle cure, ma consente anche di comprendere e affrontare le differenze nelle manifestazioni delle malattie e nelle risposte ai trattamenti. Pertanto, investire nella promozione e nell'implementazione della medicina di genere non solo rispecchia il riconoscimento del diritto alla Salute sancito dalla Costituzione, ma rappresenta anche un passo essenziale verso un sistema sanitario equo e orientato alla personalizzazione delle cure per garantire il benessere di ogni individuo e dell'intera società.

RIFERIMENTI

1. Silvia de Francia. *La Medicina Delle Differenze. Storie Di Donne, Uomini e Discriminazioni*. (Neos Edizioni, 2020).
2. Baggio, G. Dalla medicina di genere alla medicina genere-specifica. *Journal of Sex- and Gender-Specific Medicine* **1**, 3–5 (2015).
3. Ministero della Salute. Quaderni del Ministero della Salute. Il genere come determinante di salute. Preprint at (2016).
4. Campesi, I., Montella, A., Seghieri, G. & Franconi, F. The Person's Care Requires a Sex and Gender Approach. *J Clin Med* **10**, 4770 (2021).
5. Madsen, T. E. *et al.* Article Commentary: Sex- and Gender-Based Medicine: The Need for Precise Terminology. *Genome* **1**, 122–128 (2017).
6. Torgrimson, B. N. & Minson, C. T. Sex and gender: What is the difference? *J Appl Physiol* **99**, 785–787 (2005).
7. Arganini, C., Saba, A., Comitato, R., Virgili, F. & Turrini, A. Gender Differences in Food Choice and Dietary Intake in Modern Western Societies. in *Public Health - Social and Behavioral Health* (InTech, 2012). doi:10.5772/37886.
8. Nauli, A. M. & Matin, S. Why Do Men Accumulate Abdominal Visceral Fat? *Front Physiol* **10**, 1486 (2019).
9. The Lancet Public Health. Time to tackle the physical activity gender gap. *Lancet Public Health* **4**, e360 (2019).
10. Marcus, S. M. *et al.* Gender differences in depression: Findings from the STAR*D study. *J Affect Disord* **87**, 141–150 (2005).
11. Chuang, J. Y. *et al.* Adolescent major depressive disorder: Neuroimaging evidence of sex difference during an affective Go/No-Go task. *Front Psychiatry* **8**, 265234 (2017).
12. Hawton, K. & van Heeringen, K. Suicide. *The Lancet* **373**, 1372–1381 (2009).
13. Frezza, M. *et al.* High Blood Alcohol Levels in Women. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199001113220205> **2**, 81–88 (2010).
14. Kwo, P. Y. *et al.* Gender differences in alcohol metabolism: Relationship to liver volume and effect of adjusting for body mass. *Gastroenterology* **115**, 1552–1557 (1998).
15. White, A. Gender Differences in the Epidemiology of Alcohol Use and Related Harms in the United States. *Alcohol Res* **40**, (2020).
16. La normativa sulla medicina di genere in Italia by Il Pensiero Scientifico Editore - Issuu. https://issuu.com/pensiero/docs/gender-specific_3-suppl_web.
17. McGregor, A. J. *et al.* How to study the impact of sex and gender in medical research: a review of resources. *Biol Sex Differ* **7**, (2016).

18. Ministero della Salute, Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere, maggio 2019.
19. Seidler, Z. E., Dawes, A. J., Rice, S. M., Oliffe, J. L. & Dhillon, H. M. The role of masculinity in men's help-seeking for depression: A systematic review. *Clin Psychol Rev* **49**, 106–118 (2016).
20. Addis, M. E. & Mahalik, J. R. Men, Masculinity, and the Contexts of Help Seeking. *American Psychologist* **58**, 5–14 (2003).
21. Ingalhalikar, M. *et al.* Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* **111**, 823–828 (2014).
22. Soares, C. N. & Zitek, B. Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: A continuum of vulnerability? *J Psychiatry Neurosci* **33**, 331 (2008).
23. Oertelt-Prigione, S. The influence of sex and gender on the immune response. *Autoimmun Rev* **11**, A479–A485 (2012).
24. Kim, S. E. *et al.* Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World Journal of Gastroenterology : WJG* **21**, 5167 (2015).
25. Heide Goettner-Abendroth. *Le Società Matriarcali Del Passato e La Nascita Del Patriarcato. Asia Occidentale e Europa.* (Mimesis Edizioni, 2023).
26. Lippi, D., Bianucci, R. & Donell, S. Gender medicine: its historical roots. *Postgrad Med J* **96**, 480–486 (2020).
27. Tognazzi, G. *Giada Tognazzi, La Concezione Biologica Della Donna Nel Corpus Hippocraticum: Dalla Teoria Alla Terapia.* <http://journals.openedition.org/genrehistoire> (Association Mnémosyne, 2008). doi:10.4324/9780203025994.
28. Eckert, P. & McConnell-Ginet, S. *Language and Gender.* (Cambridge University Press, 2013). doi:10.1017/CBO9781139245883.
29. Healy, B. The Yentl Syndrome. *New England Journal of Medicine* **325**, 274–276 (1991).
30. Signani, F. Medicina di genere: a che punto è l'Italia? *Journal of Sex- and Gender-Specific Medicine* **1**, 73–77 (2015).
31. Decreto del Ministero della Salute 13 giugno 2019. 'Piano per l'applicazione e La Diffusione Della Medicina Di Genere, in Attuazione Dell'articolo 3. Comma 1, Della Legge 11 Gennaio 2018, n. 3'.
32. Berardi L. Medicina di genere. Nasce il Manifesto che parte dalla scienza ma punta all'uguaglianza sociale. *Quotidiano Sanità*, 6 marzo 2012.
33. Boldrini, On. P. Approvata la legge: finalmente arriva la medicina di genere. *Journal of Sex- and Gender-Specific Medicine* **3**, 128–129 (2017).
34. Mur e Salute adottano il Piano Formativo Nazionale per la Medicina di Genere. *Quotidiano Sanità*, 5 maggio 2023 (2023).

35. Decreto del ministero della Salute, 24 marzo 2023. *‘Piano Formativo Nazionale per La Medicina Di Genere, in Attuazione Dell’articolo 3. Comma 4, Della Legge 11 Gennaio 2018, n. 3’.*
36. Franconi Flavia & Campesi Ilaria. Introduzione alla farmacologia di genere, ‘Giornale italiano di farmacoeconomia e farmacoutilizzazione’, 5. 11–17 (2013).
37. Franconi Flavia & Campesi Ilaria. Farmacologia di genere. *Boll SIFO 2011* **57**, 157–174 (2011).
38. Soldin, O. P. & Mattison, D. R. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* **48**, 143–157 (2009).
39. Franconi, F., Brunelleschi, S., Steardo, L. & Cuomo, V. Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res* **55**, 81–95 (2007).
40. Farkas, R. H., Unger, E. F. & Temple, R. Zolpidem and Driving Impairment — Identifying Persons at Risk. *New England Journal of Medicine* **369**, 689–691 (2013).
41. FDA Drug Safety Communication: FDA approves new label changes and dosing for zolpidem products and a recommendation to avoid driving the day after using Ambien CR | FDA. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-approves-new-label-changes-and-dosing-zolpidem-products-and>.
42. Bukowski, R. *et al.* Human Sexual Size Dimorphism in Early Pregnancy. *Am J Epidemiol* **165**, 1216–1218 (2007).
43. Rodriguez-Cuenca, S. *et al.* Sex Steroid Receptor Expression Profile in Brown Adipose Tissue. Effects of Hormonal Status. *Cellular Physiology and Biochemistry* **20**, 877–886 (2007).
44. Franconi, F. *et al.* A GENS-based approach to cardiovascular pharmacology: impact on metabolism, pharmacokinetics and pharmacodynamics. <http://dx.doi.org/10.4155/tde.11.117> **2**, 1437–1453 (2011).
45. Franconi, F., Carru, C., Malorni, W., Vella, S. & Mercurio, G. The Effect of SEX/Gender on Cardiovascular Pharmacology. *Curr Pharm Des* **17**, 1095–1107 (2012).
46. Katzung Bertram G. *Farmacologia Generale e Clinica* . (Piccin, Padova, 2021).
47. Anderson, G. D. Chapter 1 Gender Differences in Pharmacological Response. *Int Rev Neurobiol* **83**, 1–10 (2008).
48. Franconi, F. & Campesi, I. Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women. *Br J Pharmacol* **171**, 580–594 (2014).
49. Donovan, M. D. Sex and Racial Differences in Pharmacological Response: Effect of Route of Administration and Drug Delivery System on Pharmacokinetics. <https://home.liebertpub.com/jwh> **14**, 30–37 (2005).
50. Garattini Silvio & Banzi Rita. *Una Medicina Che Penalizza Le Donne*. (Edizioni San Paolo, Milano, 2022).

51. Rohatagi, S. *et al.* Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Inhaled Cyclosporin A (ADI628) after Single and Repeated Administration in Healthy Male and Female Subjects and Asthmatic Patients. *The Journal of Clinical Pharmacology* **40**, 1211–1226 (2000).
52. Pharmacokinetics: The Dynamics of Drug Absorption, Distribution, Metabolism, and Elimination | Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical.
<https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2189§ionid=166182905#1162532463>.
53. Ochs, H. R. *et al.* Diazepam Kinetics in Relation to Age and Sex. *Pharmacology* **23**, 24–30 (1981).
54. Anderson, G. D. Sex differences in drug metabolism: cytochrome P-450 and uridine diphosphate glucuronosyltransferase. *J Genet Specif Med* **5**, 25–33 (2002).
55. Gandhi, M., Aweeka, F., Greenblatt, R. M. & Blaschke, T. F. Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.
<https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121453> **44**, 499–523 (2004).
56. Meibohm, B., Beierle, I. & Derendorf, H. How Important Are Gender Differences in Pharmacokinetics? *Clinical Pharmacokinetics* 2002 **41**:5 **41**, 329–342 (2012).
57. Cummins, C. L., Wu, C. Y. & Benet, L. Z. Sex-related differences in the clearance of cytochrome P450 3A4 substrates may be caused by P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* **72**, 474–489 (2002).
58. Hägg, S., Spigset, O. & Dahlqvist, R. Influence of gender and oral contraceptives on CYP2D6 and CYP2C19 activity in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* **51**, 169–173 (2001).
59. Waxman, D. J. & Holloway, M. G. Sex Differences in the Expression of Hepatic Drug Metabolizing Enzymes. *Mol Pharmacol* **76**, 215 (2009).
60. Godfrey, C., Sweeney, K., Miller, K., Hamilton, R. & Kremer, J. The population pharmacokinetics of long-term methotrexate in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol* **46**, 369 (1998).
61. Kielstein, J. T. *et al.* Asymmetric Dimethylarginine, Blood Pressure, and Renal Perfusion in Elderly Subjects. *Circulation* **107**, 1891–1895 (2003).
62. Reyes, J. L., Meléndez, E., Alegría, A. & Jaramillo-Juárez, F. Influence of Sex Differences on the Renal Secretion of Organic Anions. *Endocrinology* **139**, 1581–1587 (1998).
63. Gaudry, S. E., Sitar, D. S., Smyth, D. D., McKenzie, J. K. & Aoki, F. Y. Gender and age as factors in the inhibition of renal clearance of amantadine by quinine and quinidine. *Clin Pharmacol Ther* **54**, 23–27 (1993).
64. Zhang, W., Bleibel, W. K., Roe, C. A., Cox, N. J. & Eileen Dolan, M. Gender-specific differences in expression in human lymphoblastoid cell lines. *Pharmacogenet Genomics* **17**, 447–450 (2007).

65. Gabory, A., Attig, L. & Junien, C. Sexual dimorphism in environmental epigenetic programming. *Mol Cell Endocrinol* **304**, 8–18 (2009).
66. Malorni, W., Campesi, I., Straface, E., Vella, S. & Franconi, F. Redox features of the cell: a gender perspective. *Antioxid Redox Signal* **9**, 1779–1801 (2007).
67. Dance, A. Why the sexes don't feel pain the same way. *Nature* **567**, 448–450 (2019).
68. Sorge, R. E. *et al.* Different immune cells mediate mechanical pain hypersensitivity in male and female mice. *Nat Neurosci* **18**, 1081 (2015).
69. Sorge, R. E. *et al.* Spinal Cord Toll-Like Receptor 4 Mediates Inflammatory and Neuropathic Hypersensitivity in Male But Not Female Mice. *The Journal of Neuroscience* **31**, 15450 (2011).
70. Gear, R. W. *et al.* Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. *Nature Medicine* **2**, 1248–1250 (1996).
71. Gear, R. W. *et al.* The kappa opioid nalbuphine produces gender- and dose-dependent analgesia and antianalgesia in patients with postoperative pain. *Pain* **83**, 339–345 (1999).
72. Paller, C. J., Campbell, C. M., Edwards, R. R. & Dobs, A. S. Sex-Based Differences in Pain Perception and Treatment. *Pain Med* **10**, 289 (2009).
73. Walker, J. S. & Carmody, J. J. Experimental Pain in Healthy Human Subjects. *Anesth Analg* **86**, 1257–1262 (1998).
74. Ryan, J. L. *et al.* Gender Differences in Analgesia for Endodontic Pain. *J Endod* **34**, 552–556 (2008).
75. Riley, J. L., Robinson, M. E., Wise, E. A., Myers, C. D. & Fillingim, R. B. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain* **74**, 181–187 (1998).
76. Farkouh, A., Riedl, T., Gottardi, R., Czejka, M. & Kautzky-Willer, A. Sex-Related Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Frequently Prescribed Drugs: A Review of the Literature. *Adv Ther* **37**, 644–655 (2020).
77. Jeste, D. V., Lindamer, L. A., Evans, J. & Lacro, J. P. Relationship of ethnicity and gender to schizophrenia and pharmacology of neuroleptics. *Psychopharmacol Bull* **32**, 243–251 (1996).
78. Barbui, C. *et al.* Sex differences in the subjective tolerability of antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* **25**, 521–526 (2005).
79. Kaasinen, V., Någren, K., Hietala, J., Farde, L. & Rinne, J. O. Sex differences extrastriatal dopamine D2-like receptors in the human brain. *American Journal of Psychiatry* **158**, 308–311 (2001).
80. Laakso, A. *et al.* Sex differences in striatal presynaptic dopamine synthesis capacity in healthy subjects. *Biol Psychiatry* **52**, 759–763 (2002).

81. Kompoliti, K. Estrogen and Parkinson's disease. *Frontiers in Bioscience* **8**, (2003).
82. Seeman, M. V. Psychopathology in women and men: focus on female hormones. *Am J Psychiatry* **154**, 1641–1647 (1997).
83. Salem, J. E. & Kring, A. M. The role of gender differences in the reduction of etiologic heterogeneity in schizophrenia. *Clin Psychol Rev* **18**, 795–819 (1998).
84. Hoymork, S. C. & Raeder, J. Why do women wake up faster than men from propofol anaesthesia? *Br J Anaesth* **95**, 627–633 (2005).
85. Gan, T. J. *et al.* Women emerge from general anesthesia with propofol/alfentanil/nitrous oxide faster than men. *Anesthesiology* **90**, 1283–1287 (1999).
86. Layton, A. T. & Sullivan, J. C. Recent advances in sex differences in kidney function. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* **316**, F328–F331 (2019).
87. Shepard, B. D. Sex differences in diabetes and kidney disease: mechanisms and consequences. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* **317**, F456–F462 (2019).
88. Kashuba, A. D. M. & Nafziger, A. N. Physiological changes during the menstrual cycle and their effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Clin Pharmacokinet* **34**, 203–218 (1998).
89. Nazir, S., Iqbal, Z., Ahmad, L., Shah, Y. & Nasir, F. Pharmacokinetics of omeprazole and its metabolites in three phases of menstrual cycle. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* **40**, 13–22 (2015).
90. Endocrinology of Pregnancy - Endotext - NCBI Bookshelf.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278962/>.
91. Spoletini, I., Vitale, C., Malorni, W. & Rosano, G. M. C. Sex differences in drug effects: interaction with sex hormones in adult life. *Handb Exp Pharmacol* **214**, 91–105 (2012).
92. Yum, S. K., Yum, S. Y. & Kim, T. The problem of medicating women like the men: conceptual discussion of menstrual cycle-dependent psychopharmacology. *Transl Clin Pharmacol* **27**, 127–133 (2019).
93. Tan, K. S., Mcfarlane, L. C., Coutie, W. J. & Lipworth, B. J. Effects of exogenous female sex-steroid hormones on lymphocyte beta 2-adrenoceptors in normal females. *Br J Clin Pharmacol* **41**, 414–416 (1996).
94. Rodriguez Macias, K. A. Catamenial epilepsy: gynecological and hormonal implications. Five case reports. *Gynecol Endocrinol* **10**, 139–142 (1996).
95. Philipson, A. Pharmacokinetics of ampicillin during pregnancy. *J Infect Dis* **136**, 370–376 (1977).
96. Koren, G. & Pariente, G. Pregnancy- Associated Changes in Pharmacokinetics and their Clinical Implications. *Pharm Res* **35**, (2018).
97. Maternal Physiology | Williams Obstetrics, 25e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical.

<https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1918§ionid=144754618#1160771783>.

98. Halpern, D. G. *et al.* Use of Medication for Cardiovascular Disease During Pregnancy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* **73**, 457–476 (2019).
99. Frederiksen, M. C., Ruo, T. I., Chow, M. J. & Atkinson, A. J. Theophylline pharmacokinetics in pregnancy. *Clin Pharmacol Ther* **40**, 321–328 (1986).
100. Casele, H. L., Laifer, S. A., Woelkers, D. A. & Venkataramanan, R. Changes in the pharmacokinetics of the low-molecular-weight heparin enoxaparin sodium during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* **181**, 1113–1117 (1999).
101. Watanabe, K., Jinriki, T. & Sato, J. Effects of progesterone and norethisterone on cephalixin transport and peptide transporter PEPT1 expression in human intestinal cell line Caco-2. *Biol Pharm Bull* **29**, 90–95 (2006).
102. Bergagnini-Kolev, M. C., Hebert, M. F., Easterling, T. R. & Lin, Y. S. Pregnancy Increases the Renal Secretion of N1-methylnicotinamide, an Endogenous Probe for Renal Cation Transporters, in Patients Prescribed Metformin. *Drug Metab Dispos* **45**, 325–329 (2017).
103. Eyal, S. *et al.* Pharmacokinetics of Metformin during Pregnancy. *Drug Metabolism and Disposition* **38**, 833 (2010).
104. Hebert, M. F. *et al.* Effects of pregnancy on CYP3A and P-glycoprotein activities as measured by disposition of midazolam and digoxin: a University of Washington specialized center of research study. *Clin Pharmacol Ther* **84**, 248–253 (2008).
105. Tornio, A. & Backman, J. T. Cytochrome P450 in Pharmacogenetics: An Update. *Adv Pharmacol* **83**, 3–32 (2018).
106. Wadelius, M., Darj, E., Frenne, G. & Rane, A. Induction of CYP2D6 in pregnancy. *Clin Pharmacol Ther* **62**, 400–407 (1997).
107. Borges, S. *et al.* Composite functional genetic and comedication CYP2D6 activity score in predicting tamoxifen drug exposure among breast cancer patients. *J Clin Pharmacol* **50**, 450–458 (2010).
108. Aldridge, A., Bailey, J. & Neims, A. H. The disposition of caffeine during and after pregnancy. *Semin Perinatol* **5**, 310–4 (1981).
109. McGready, R. *et al.* Pregnancy and use of oral contraceptives reduces the biotransformation of proguanil to cycloguanil. *Eur J Clin Pharmacol* **59**, 553–557 (2003).
110. Reimers, A., Helde, G. & Brodtkorb, E. Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia* **46**, 1414–1417 (2005).
111. Jeong, H., Choi, S., Song, J. W., Chen, H. & Fischer, J. H. Regulation of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 by progesterone and its impact on labetalol elimination. *Xenobiotica* **38**, 62–75 (2008).
112. Mitchell, A. A. *et al.* Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol* **205**, 51.e1-51.e8 (2011).

113. Hutson, W. R., Roehrkasse, R. L. & Wald, A. Influence of gender and menopause on gastric emptying and motility. *Gastroenterology* **96**, 11–17 (1989).
114. Harris, R. Z., Tsunoda, S. M., Mroczkowski, P., Wong, H. & Benet, L. Z. The effects of menopause and hormone replacement therapies on prednisolone and erythromycin pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* **59**, 429–435 (1996).
115. Pinto-Meza, A., Usall, J., Serrano-Blanco, A., Suárez, D. & Haro, J. M. Gender differences in response to antidepressant treatment prescribed in primary care. Does menopause make a difference? *J Affect Disord* **93**, 53–60 (2006).
116. Nazir, S., Iqbal, Z. & Nasir, F. Impact of Menopause on Pharmacokinetics of Rosuvastatin Compared with Premenopausal Women. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* **41**, 505–509 (2016).
117. *Osservatorio Nazionale Sull'impiego Dei Medicinali. L'uso Dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2022.*
118. *Osservatorio Nazionale Sull'impiego Dei Medicinali. L'uso Dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2021.*
119. *Osservatorio Nazionale Sull'impiego Dei Medicinali. L'uso Dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2020.*
120. Zender, R. & Olshansky, E. Women's mental health: depression and anxiety. *Nurs Clin North Am* **44**, 355–364 (2009).
121. Tiroide - Istituto Superiore di Sanità. <https://www.epicentro.iss.it/tiroide/>.
122. Indicatori demografici - Anno 2022. <https://www.istat.it/it/archivio/283229>.
123. *Progetto ARNO. Donne e Farmaci. Rapporto 2003. Bologna: CINECA, 2004.*
124. Hamberg, K., Risberg, G. & Johansson, E. E. Male and female physicians show different patterns of gender bias: a paper-case study of management of irritable bowel syndrome. *Scand J Public Health* **32**, 144–152 (2004).
125. Watson, S., Caster, O., Rochon, P. A. & den Ruijter, H. Reported adverse drug reactions in women and men: Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century. *EClinicalMedicine* **17**, 100188 (2019).
126. Tamargo, J., Aggarwal, N. R. & Tamargo, M. Cardiovascular Medications. *Sex Differences in Cardiac Diseases: Pathophysiology, Presentation, Diagnosis and Management* 597–642 (2021) doi:10.1016/B978-0-12-819369-3.00020-4.
127. Tran, C., Knowles, S. R., Liu, B. A. & Shear, N. H. Gender differences in adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol* **38**, 1003–1009 (1998).
128. Zopf, Y. *et al.* Women encounter ADRs more often than do men. *Eur J Clin Pharmacol* **64**, 999–1004 (2008).
129. Pirmohamed, M. *et al.* Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* **329**, 15–19 (2004).

130. Kannankeril, P., Roden, D. M. & Darbar, D. Drug-Induced Long QT Syndrome. *Pharmacol Rev* **62**, 760–781 (2010).
131. Frommeyer, G. & Eckardt, L. Drug-induced proarrhythmia: risk factors and electrophysiological mechanisms. *Nature Reviews Cardiology* 2015 13:1 **13**, 36–47 (2015).
132. George, A. L. Molecular and genetic basis of sudden cardiac death. *J Clin Invest* **123**, 75–83 (2013).
133. Drici, M. D. & Clément, N. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long qt syndrome. *Drug Saf* **24**, 575–585 (2001).
134. Kallergis, E. M., Goudis, C. A., Simantirakis, E. N., Kochiadakis, G. E. & Vardas, P. E. Mechanisms, risk factors, and management of acquired long qt syndrome: A comprehensive review. *The Scientific World Journal* **2012**, (2012).
135. Sowinski, K. M., Kovacs, R. J. & Tisdale, J. E. Traditional risk factors for QT interval prolongation and torsades de pointes. *Torsades de Pointes* 79–111 (2022) doi:10.1016/B978-0-12-821446-6.00014-6.
136. Makkar, R. R., Fromm, B. S., Steinman, R. T., Meissner, M. D. & Lehmann, M. H. Female Gender as a Risk Factor for Torsades de Pointes Associated With Cardiovascular Drugs. *JAMA* **270**, 2590–2597 (1993).
137. Franconi, F., Montilla, S. & Vella, S. *Farmacologia Di Genere*. (Torino, 2010).
138. Hreiche, R., Morissette, P. & Turgeon, J. Drug-induced long QT syndrome in women: Review of current evidence and remaining gaps. *Gend Med* **5**, 124–135 (2008).
139. Rodriguez, I., Kilborn, M. J., Liu, X. K., Pezzullo, J. C. & Woosley, R. L. Drug-Induced QT Prolongation in Women During the Menstrual Cycle. *JAMA* **285**, 1322–1326 (2001).
140. NAKAGAWA, M. *et al.* Influence of Menstrual Cycle on QT Interval Dynamics. *Pacing and Clinical Electrophysiology* **29**, 607–613 (2006).
141. 27.2 Anatomy and Physiology of the Female Reproductive System - Anatomy and Physiology | OpenStax. <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/27-2-anatomy-and-physiology-of-the-female-reproductive-system>.
142. Roston, T. M., Roberts, J. D., Laksman, Z. W. M. & Krahn, A. D. Important unanswered research questions related to torsades de pointes. *Torsades de Pointes* 335–354 (2022) doi:10.1016/B978-0-12-821446-6.00003-1.
143. Larsen, J. A. *et al.* Effects of hormone replacement therapy on QT interval. *Am J Cardiol* **82**, 993–995 (1998).
144. Che cosa sono gli studi clinici? | Ecran project. <http://www.ecranproject.eu/it/content/che-cosa-sono-gli-studi-clinici-0>.
145. Magro, L., Arzenton, E. & Moretti, U. FaViFAD, Obbiettivi e metodologie in farmacovigilanza. in (Editore Zadig, Milano , 2022).

146. Grego, S., Pasotti, E., Moccetti, T. & Maggioni, A. P. "Sex and gender medicine": il principio della medicina di genere. *G Ital Cardiol* **21**, 602–606 (2020).
147. Sundari Ravindran, T. K., Teerawattananon, Y., Tannenbaum, C. & Vijayasingham, L. Making pharmaceutical research and regulation work for women. *BMJ* **371**, (2020).
148. Vargesson, N. Thalidomide Embryopathy: An Enigmatic Challenge. *ISRN Developmental Biology* **2013**, 1–18 (2013).
149. Vargesson, N. & Stephens, T. Thalidomide: history, withdrawal, renaissance, and safety concerns. *Expert Opin Drug Saf* **20**, 1455–1457 (2021).
150. Le donne consumano più farmaci ma la sperimentazione è ancora maschile | Il Bo Live UniPD. <https://ilbolive.unipd.it/it/news/donne-farmaci-sperimentazione-genere>.
151. McBride, W. G. THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES. *The Lancet* **278**, 1358 (1961).
152. Sosinsky, A. Z. *et al.* Enrollment of female participants in United States drug and device phase 1-3 clinical trials between 2016 and 2019. *Contemp Clin Trials* **115**, (2022).
153. Allegra, S., Chiara, F., Di Grazia, D., Gaspari, M. & De Francia, S. Evaluation of Sex Differences in Preclinical Pharmacology Research: How Far Is Left to Go? *Pharmaceuticals* 2023, Vol. 16, Page 786 **16**, 786 (2023).
154. Plevkova, J. *et al.* Various Aspects of Sex and Gender Bias in Biomedical Research. *Physiol Res* **69**, S367 (2020).
155. Daitch, V. *et al.* Underrepresentation of women in randomized controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Trials* **23**, (2022).
156. Feldman, S. *et al.* Quantifying Sex Bias in Clinical Studies at Scale With Automated Data Extraction. *JAMA Netw Open* **2**, (2019).
157. Labots, G., Jones, A., de Visser, S. J., Rissmann, R. & Burggraaf, J. Gender differences in clinical registration trials: is there a real problem? *Br J Clin Pharmacol* **84**, 700–707 (2018).
158. Baggio, G. Dalla medicina di genere alla medicina genere-specifica. *Journal of Sex- and Gender-Specific Medicine* **1**, 3–5 (2015).
159. De Castro, P., Heidari, S. & Babor, T. F. Sex And Gender Equity in Research (SAGER): reporting guidelines as a framework of innovation for an equitable approach to gender medicine. Commentary. *Ann Ist Super Sanita* **52**, 154–157 (2016).
160. Cirrincione, L. R. & Huang, K. J. Sex and Gender Differences in Clinical Pharmacology: Implications for Transgender Medicine. *Clin Pharmacol Ther* **110**, 897–908 (2021).
161. Alswat, K. A. Gender Disparities in Osteoporosis. *J Clin Med Res* **9**, 382 (2017).
162. Jones, G., Nguyen, T., Sambrook, P., Kelly, P. J. & Eisman, J. A. Progressive loss of bone in the femoral neck in elderly people: longitudinal findings from the Dubbo osteoporosis epidemiology study. *BMJ : British Medical Journal* **309**, 691 (1994).

163. Hannan, M. T. *et al.* Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* **15**, 710–720 (2000).
164. Ramachandran, S. *et al.* Gender Disparities in Osteoporosis Screening and Management Among Older Adults. *Adv Ther* **38**, 3872–3887 (2021).
165. Kaufman, J. M. *et al.* Treatment of osteoporosis in men. *Bone* **53**, 134–144 (2013).
166. Schwarz, P., Jorgensen, N. R., Mosekilde, L. & Vestergaard, P. The Evidence for Efficacy of Osteoporosis Treatment in Men with Primary Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Antiresorptive and Anabolic Treatment in Men. *J Osteoporos* **2011**, 1–9 (2011).
167. Ionescu, S., Nicolescu, A. C., Marincas, M., Madge, O.-L. & Simion, L. An Update on the General Features of Breast Cancer in Male Patients—A Literature Review. *Diagnostics* **12**, 1554 (2022).
168. Nemchek, L. Male Breast Cancer: Examining Gender Disparity in Diagnosis and Treatment. *Number 5 / October 2018* **22**, E127–E133 (2018).
169. Ruddy, K. J. & Winer, E. P. Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. *Annals of Oncology* **24**, 1434–1443 (2013).
170. Klaver, M., Dekker, M. J. H. J., de Mutsert, R., Twisk, J. W. R. & den Heijer, M. Cross-sex hormone therapy in transgender persons affects total body weight, body fat and lean body mass: a meta-analysis. *Andrologia* **49**, (2017).
171. Elbers, J. M. H., Asscheman, H., Seidell, J. C., Megens, J. A. J. & Gooren, L. J. G. Long-term testosterone administration increases visceral fat in female to male transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab* **82**, 2044–2047 (1997).
172. Elbers, J. M. H., Asscheman, H., Seidell, J. C. & Gooren, L. J. G. Effects of sex steroid hormones on regional fat depots as assessed by magnetic resonance imaging in transsexuals. *Am J Physiol* **276**, (1999).
173. Fisher, A. D. *et al.* Cross-Sex Hormone Treatment and Psychobiological Changes in Transsexual Persons: Two-Year Follow-Up Data. *J Clin Endocrinol Metab* **101**, 4260–4269 (2016).
174. De Witte, L. D. *et al.* A Sex-Dependent Association Between Doxycycline Use and Development of Schizophrenia. *Schizophr Bull* **49**, 953–961 (2023).
175. ZN, S., H, B., CS, de M., M, A. & L, P. Sex Differences in the Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin II Receptor Blockers, and Sacubitril-Valsartan for the Treatment of Heart Failure. *J Am Heart Assoc* **12**, (2023).
176. Vardeny, O. *et al.* Incidence, Predictors, and Outcomes Associated With Hypotensive Episodes Among Heart Failure Patients Receiving Sacubitril/Valsartan or Enalapril: The PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circ Heart Fail* **11**, (2018).

177. Velazquez, E. J. *et al.* Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *New England Journal of Medicine* **380**, 539–548 (2019).
178. Study Details | Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction | ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01920711>.
179. Gasecka, A., Zimodro, J. M. & Appelman, Y. Sex differences in antiplatelet therapy: state-of-the art. *Platelets* **34**, (2023).
180. Tramunt, B. *et al.* Smoking and Diabetes: Sex and Gender Aspects and Their Effect on Vascular Diseases. *Can J Cardiol* **39**, 681–692 (2023).
181. Cignarella, A. *et al.* Sex-oriented perspectives in immunopharmacology. *Pharmacol Res* **197**, (2023).
182. Castellanos, M. R. *et al.* Expression patterns and clinical significance of estrogen receptor in non-small cell lung cancer. *Pathol Res Pract* **241**, (2023).
183. Shan, Y., Cheung, L., Zhou, Y., Huang, Y. & Huang, R. S. A systematic review on sex differences in adverse drug reactions related to psychotropic, cardiovascular, and analgesic medications. *Front Pharmacol* **14**, (2023).
184. Butelman, E. R. *et al.* Overdose mortality rates for opioids and stimulant drugs are substantially higher in men than in women: state-level analysis. *Neuropsychopharmacology* **48**, 1639–1647 (2023).
185. Manvich, D. F., Loweth, J. A., Lynch, W. J. & McReynolds, J. R. Editorial: Sex differences in the neurobiology of drug relapse vulnerability. *Front Behav Neurosci* **17**, (2023).