

LA MEDICINA PENALIZZA LE DONNE



ISTITUTO DI RICERCHE
FARMACOLOGICHE
MARIO NEGRI · IRCCS

SILVIO GARATTINI



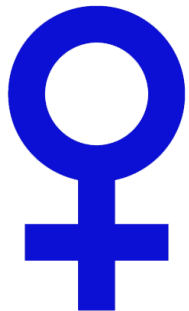
Milano 10 Maggio 2023

THE SEX OF CELL LINES STUDIED IN VITRO IS TOO OFTEN IGNORED



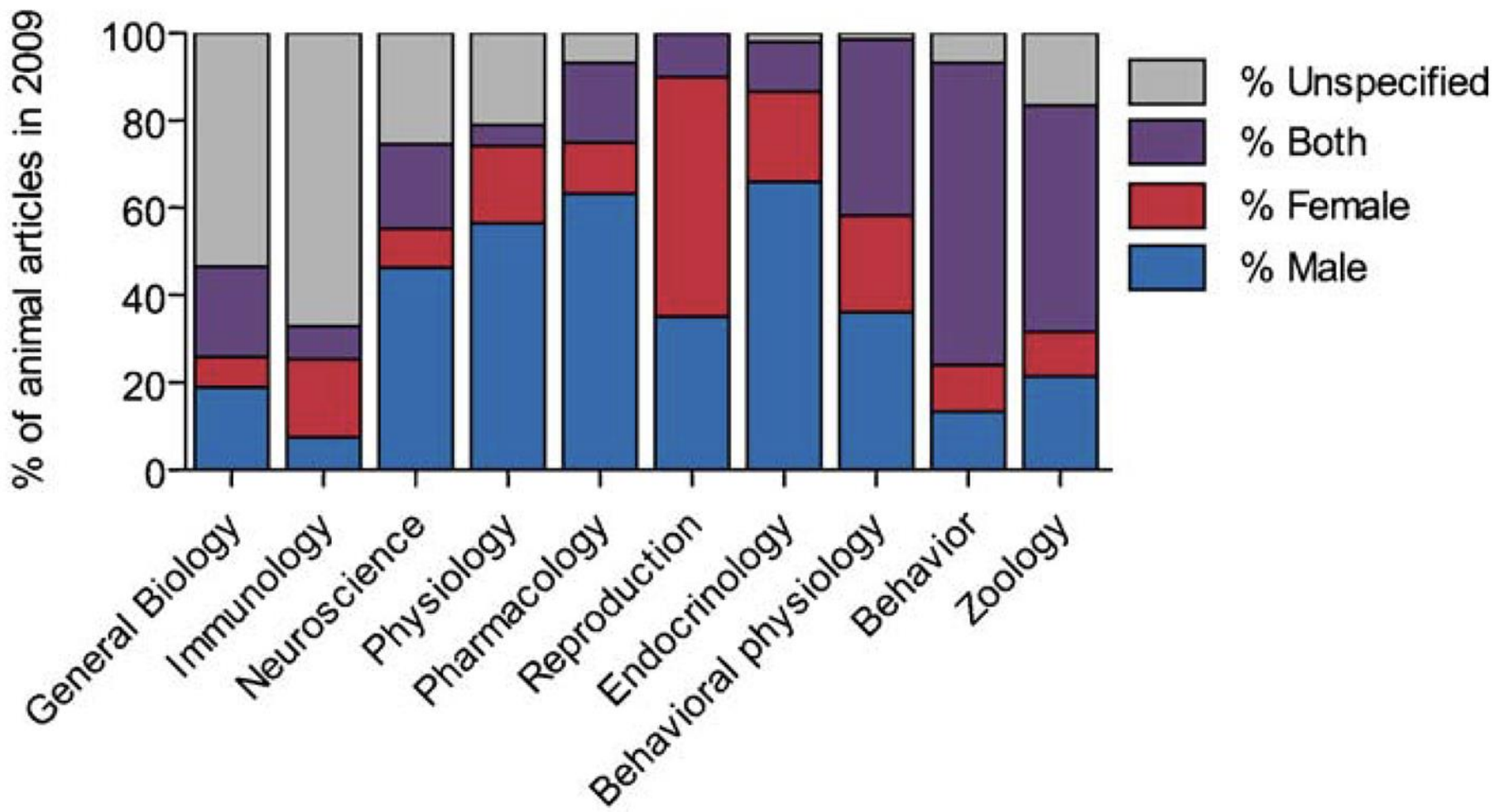
NEURONS

MORE SENSITIVE TO STRESS
FROM REACTIVE OXYGEN
SPECIES AND EXCITATORY
NEUROTRANSMITTERS



NEURONS

MORE SENSITIVE TO STIMULI THAT
PROMPT THE PROGRAMMED
DEATH KNOWN AS APOPTOSIS



	Testosterone (ng/dL)	Estrogeni (pg/mL)	Progesterone ng/mL
Maschi	300-1,000	10-50	1
Femmine fertili	15-70	30-400	5-20
Femmine in menopausa	3-17	0-30	1

- Su 137 metaboliti, 102 sono differenti fra maschio e femmina
- Utilizzo di carboidrati
Le donne hanno maggiore sensibilità all'insulina
- Utilizzo acidi grassi
Nelle femmine incorporazione nei trigliceridi
Nei maschi fonte di energia
- Maggiori livelli di HDL, minori livelli LDL nelle femmine rispetto ai maschi
- Tessuto adiposo: Femmine sottocutaneo
Maschi viscerale

	Aminoacidi	Adulti		
		Femmine	Maschi	
Essenziali	Valine	211.0 (50.7)	251.0 (46.8)	< 0.0001
	Leucine	111.0 (32.2)	136.0 (30.8)	< 0.0001
	Isoleucine	51.5 (1.4)	63.9 (1.3)	< 0.0001
	Methionine	21.1 (1.3)	23.6 (1.3)	< 0.0001
	Threonine	106.0 (30.0)	104.0 (23.1)	0.47
	Phenylalanine	56.8 (11.2)	59.9 (12.2)	0.001
	Tryptophan	48.4 (14.0)	52.5 (11.9)	0.0002

Stephanie Andraos et al Scientific Reports 2021

	MASCHI	FEMMINE
ATTESA DI VITA	~81 anni	~85 anni
ATTESA DI VITA «SANA»	~75 anni	~77 anni

OLTRE IL 50% MALATTIE CRONICHE SONO EVITABILI
IL DIABETE E L'OBESITÀ SONO EVITABILI

STUDI CLINICI CONTROLLATI

Le donne non sono adeguatamente rappresentate negli studi clinici controllati

- Solo 1/3 dei soggetti reclutati negli studi cardiovascolari sono donne
- Solo il 31% degli studi analizza differenze di sesso
- Molti studi di fase 1 e 2 includono solo maschi
- Anche gli studi animali includono prevalentemente maschi (16:1)

628 STUDI

6 (7%)

**NON RIPORTANO IL SESSO
DEI PARTECIPANTI**

17 (3%)

NON INCLUDONO DONNE

417 (73%)

**NON RIPORTANO RISULTATI
SPECIFICI PER IL SESSO**

LA MEDICINA PENALIZZA LE DONNE,
PERCHÉ LE STESSE MALATTIE HANNO
DIFFERENZE DI GENERE NELLA
PREVALENZA, DURATA E NEGLI ESITI.

Malattia di Parkinson

- rapporto maschi-femmine 1,37-3,7 volte
- avviene con anni di ritardo nelle donne rispetto i maschi
- donne presentano più tremore, nervosismo, depressione
- maschi presentano più sonnolenza, rigidità, movimenti oculari

DIABETE DI TIPO 2

- Fattori di rischio per eventi coronarici femmina > maschio
- Sindrome metabolica 65%
femmine 35% maschi (< 65 anni)

DIABETE E DEMENZE SENILI

età (anni)	Maschi	femmine
65-69	0,9%	1%
80-84	9%	13,3%
>84	31,2%	38,9%

MALATTIA DI ALZHEIMER

- **Prevalenza**
 - > 65 anni **2/3 sono femmine**
 - 65 anni **17,2% femmine - 9,1% maschi**
 - 75 anni **18,5% donne - 10,2% maschi**

Riserva cognitiva maschio > femmina

	MASCHI/FEMMINE
SINDROMI DEPRESSIVE	1/2
DISTURBI D'ANSIA	1/2
STRESS POST-TRAUMATICI	1/2,5
ADHD	1/0,7
DROGHE	1/0,3
DISTURBI ALIMENTARI	1/4
PSICOSI	1/1

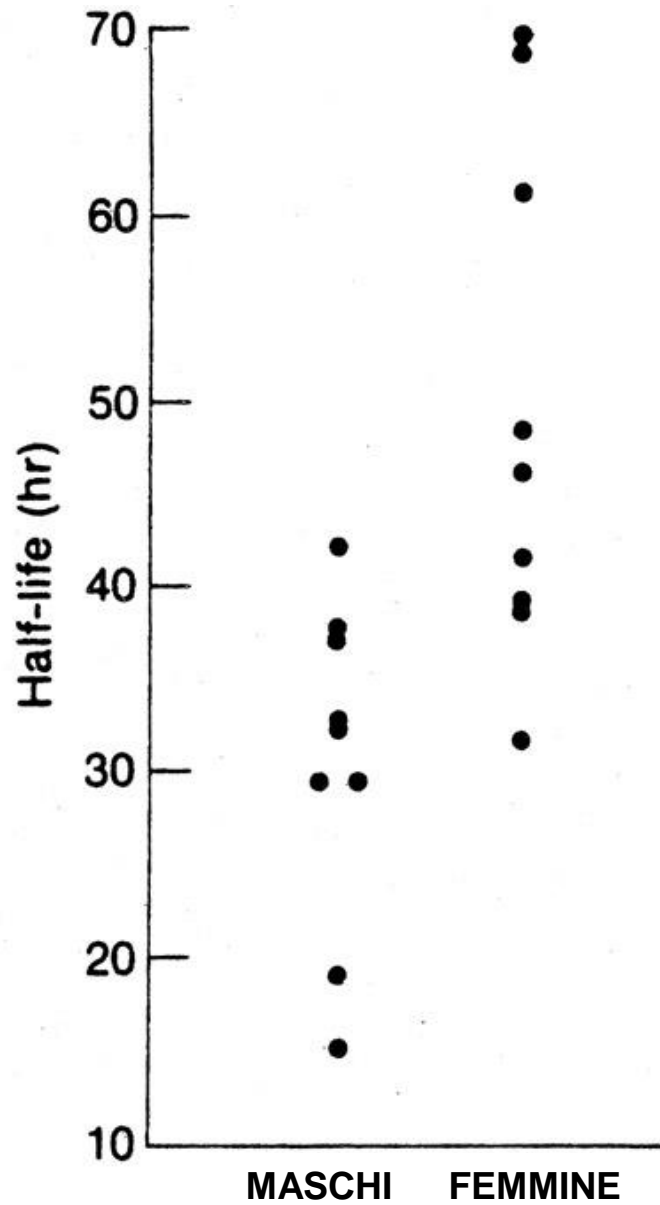
**DALLE POPOLAZIONI
ALLA PERSONA**

Parametro	Differenza maschi vs femmine	Processo farmacocinetico influenzato
Peso	Maggiore nei maschi	Distribuzione
Superficie corporea	Maggiore nei maschi	Distribuzione
Massa grassa	Maggiore nelle femmine	Distribuzione
Massa muscolare	Maggiore nei maschi	Distribuzione

Parametro	Differenza maschi vs femmine	Processo farmacocinetico influenzato
Acqua totale	Maggiore nei maschi	Distribuzione
pH gastrico	Maggiore nelle femmine	Assorbimento
Motilità intestinale	Maggiore nei maschi	Assorbimento
Citocromi P450 (ad esempio CYP3A4)	Maggiore nelle femmine	Metabolismo
Proteine trasportatori (ad esempio Glicoproteina-P)	Maggiore nei maschi	Assorbimento, distribuzione, escrezione

	Espressione in relazione al genere		Esempi di farmaci e sostanze di origine vegetale		
	+	-			
CYP2E1	+	-	paracetamolo, teofillina, anestetici, chemioterapici	disulfiram	etanolo, isoniazide
CYP3A4	-	+	verapamil, midazolam, triazolam, alprazolam, nifedipina, zolpidem, imatinib, sunitinib, budesonide	antibiotici macrolidi, antifungini azolici, antiaritmici, calcio-antagonisti, antidepressivi triciclici, succo di pompelmo	antiepilettici, iperico, rifampicina
Glico-proteina-P (trasportatore)	+	-	digossina, statine, immunosoppressori, antitumorali, oppioidi antistaminici	antibiotici macrolidi, antifungini azolici, antiaritmici, calcio-antagonisti, antidepressivi triciclici, succo di pompelmo	antiepilettici, iperico, rifampicina

DIAZEPAM



VERAPAMIL

ELIMINAZIONE

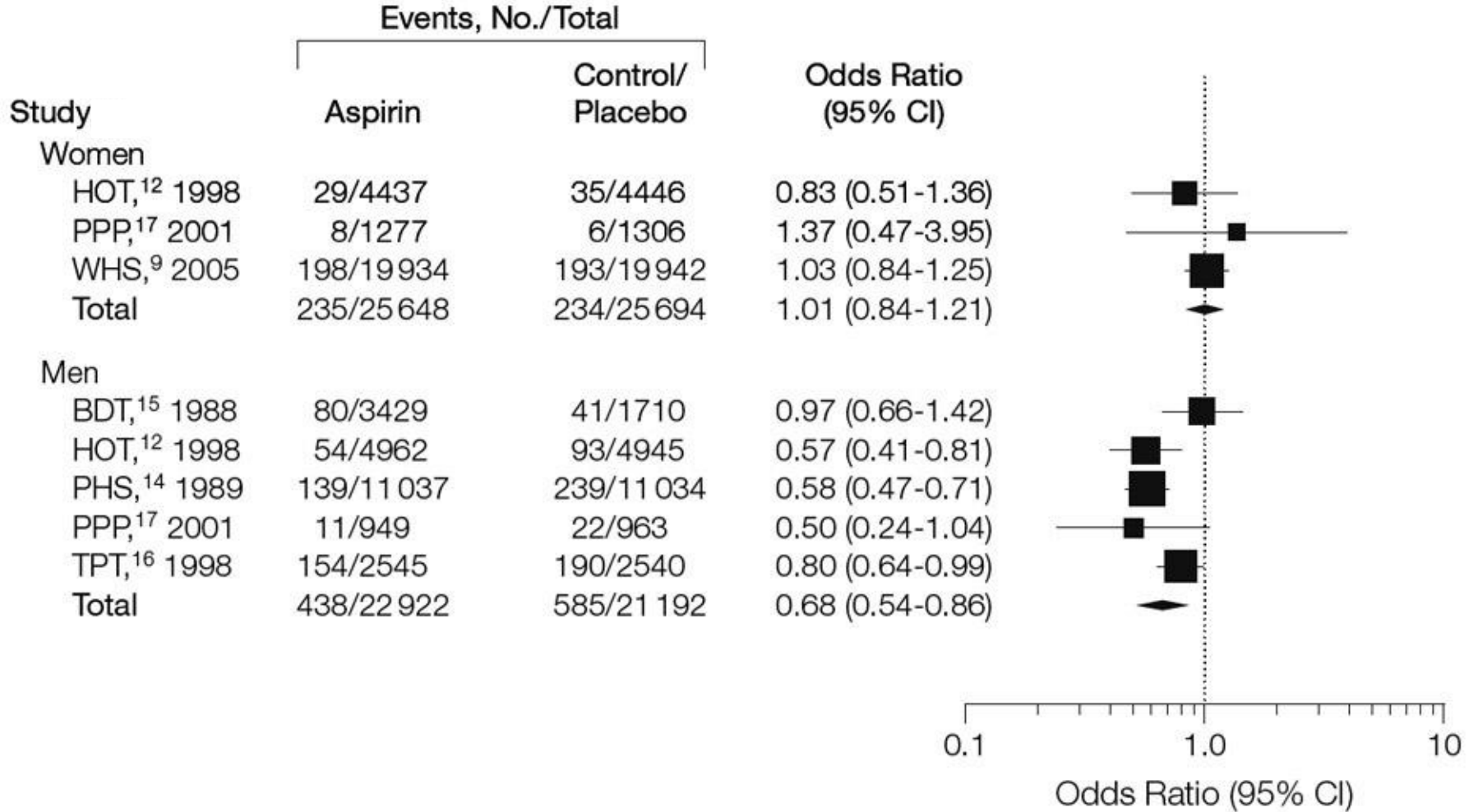
	M	F
ORALE LENTO RILASCIO	75 ± 29	43 ± 15
NORMALE RILASCIO	65 ± 31	35 ± 16
INTRAVENOSO	12 ± 3	13 ± 4

GANDHI et al., 2004

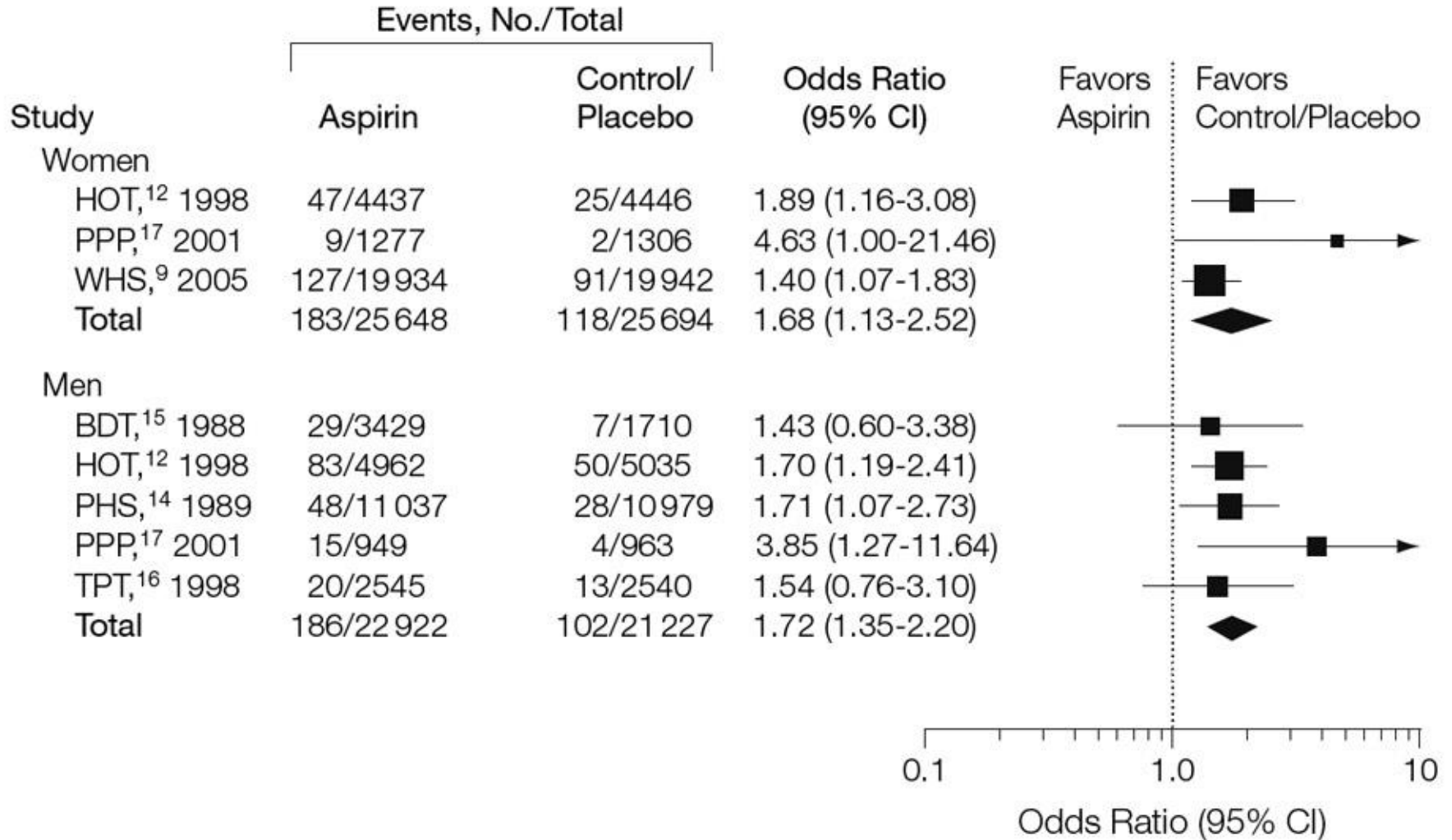
ELIMINAZIONE DEL PREDNISOLONE

PREMENOPAUSALE	16.6 ± 3.5 ml/min/kg
POSTMENOPAUSALE	11.6 ± 2.3 ml/min/kg

Myocardial Infarction



Major Bleeding

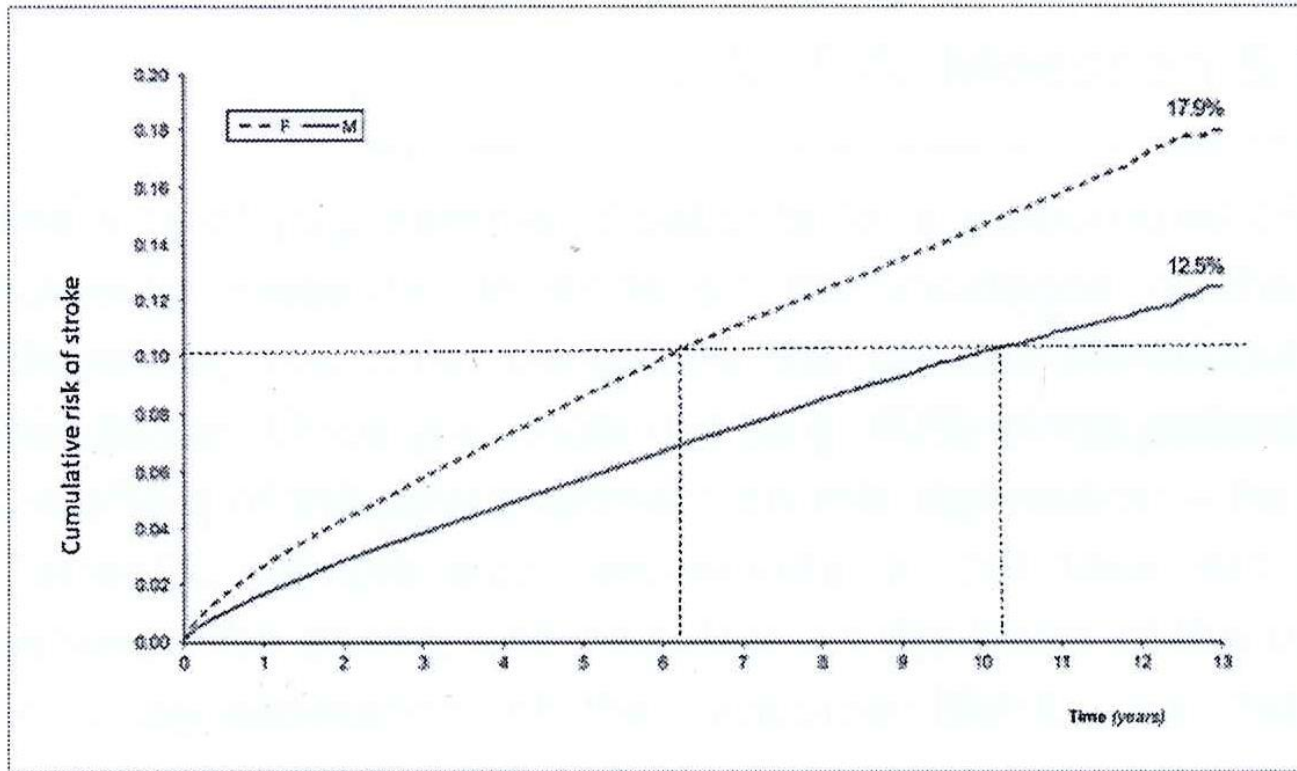


Sample size for stroke in patients with atrial fibrillation.

	π control group	RRR	π experimental group	Effect size	Power	α	N group	N total
All	6.4%	25%	4.780%	0.071	80%	0.05	3141	6282
Males	5.3%	25%	3.975%	0.063	80%	0.05	3935	7870
Females	7.4%	25%	5.550%	0.075	80%	0.05	2764	5528

Sample size calculation for categorical endpoint, proportion of stroke in AF patients was taken from (Marzona *et al.*, 2020). Analyses done using the pwr-package, pwr.2p.test-command in RStudio.

Kaplan-Meier curves for stroke in AF patients, modified from Marzona et al., 2020.



PROBABILITÀ DEGLI EFFETTI

NNT

NUMERO DI MALATI DA
TRATTARE PERCHÉ UNO
ABBIA UN VANTAGGIO

NNH

NUMERO DI MALATI DA
TRATTARE PERCHÉ UNO
ABBIA UN DANNO

TRATTAMENTO PER 4 ANNI CON STATINE

Prevenzione primaria	Riduzione del rischio (%)	NNT
MASCHI	2,3	43
FEMMINE	0,2	148

Prevenzione Secondaria	Riduzione del rischio (%)	NNT
MASCHI	3,4	29
FEMMINE	2,8	36

CO-TRASPORTATORE SODIO GLUCOSIO (SGLT-2)

- 2,5 volte più attivo nell'insufficienza renale delle femmine diabetiche rispetto ai maschi
- gli inibitori di SGLT-2 inducono più infezioni delle vie urinarie nella femmina rispetto al maschio

EVENTI TOSSICI NELLE DONNE

- 2 milioni di donne vs 1.3 milioni di maschi hanno sofferto effetti tossici da farmaci (2004-2013 FDA)
- 8 farmaci su 10 sono stati ritirati dal commercio per gravi effetti tossici nelle donne (USA)

LA RICERCA SUI FARMACI QUANDO SI TRATTA
DI MALATTIE COMUNI A MASCHI E FEMMINE
DEVE ESSERE ARTICOLATA SU DUE CANALI
PARALLELI: DALLA RICERCA IN VITRO
ALLA RICERCA DI FASE 3