

# LA MEDICINA PENALIZZA LE DONNE



ISTITUTO DI RICERCHE  
FARMACOLOGICHE  
MARIO NEGRI · IRCCS

*SILVIO GARATTINI*



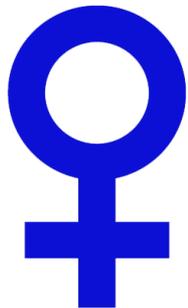
Milano 10 Maggio 2023

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



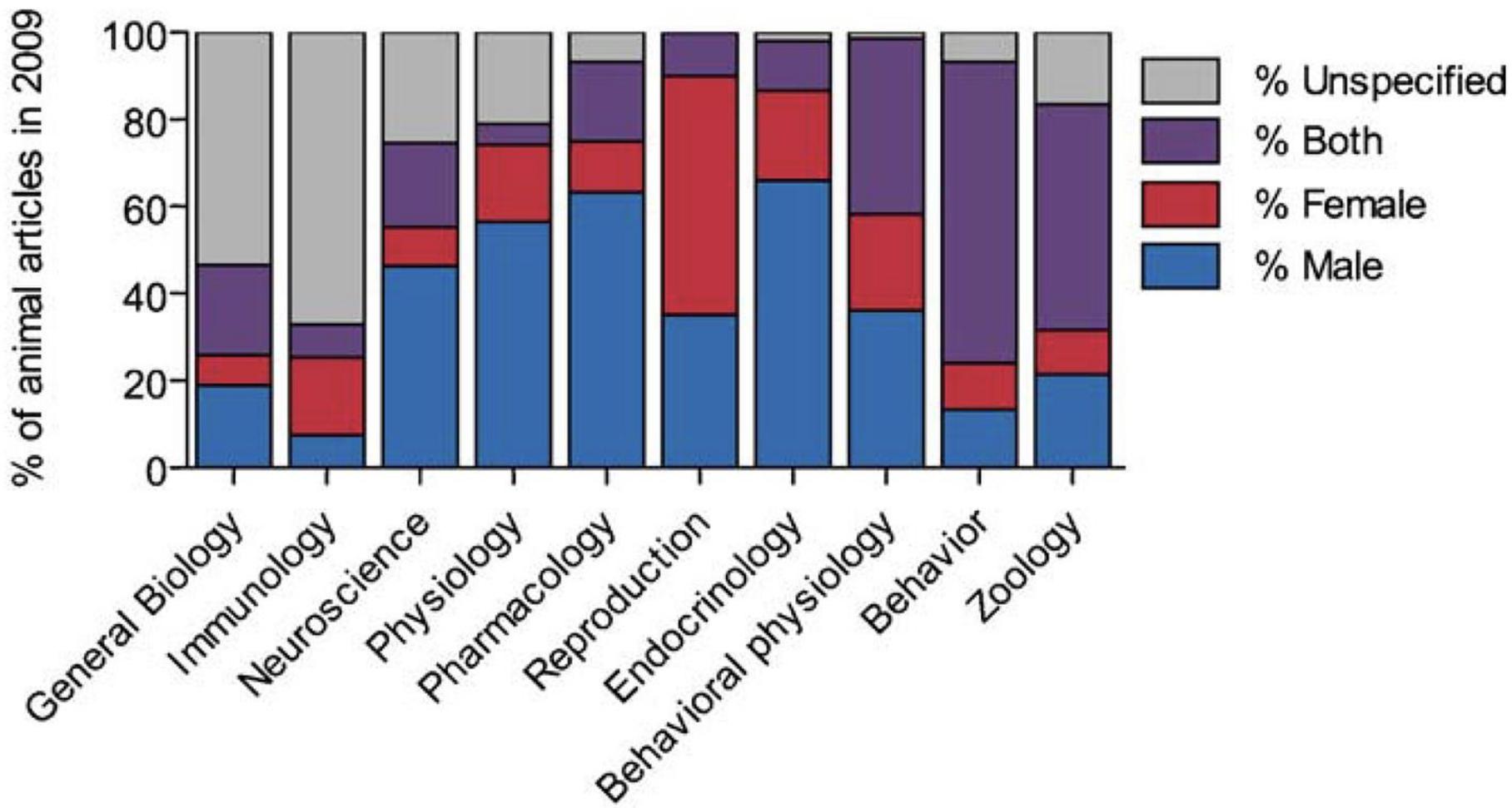
**NEURONS**

MORE SENSITIVE TO STRESS  
FROM REACTIVE OXYGEN  
SPECIES AND EXCITATORY  
NEUROTRANSMITTERS



**NEURONS**

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



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

	<b>MASCHI</b>	<b>FEMMINE</b>
<b>ATTESA DI VITA</b>	<b>~81 anni</b>	<b>~85 anni</b>
<b>ATTESA DI VITA «SANA»</b>	<b>~75 anni</b>	<b>~77 anni</b>

**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

---

<b>età (anni)</b>	<b>Maschi</b>	<b>femmine</b>
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

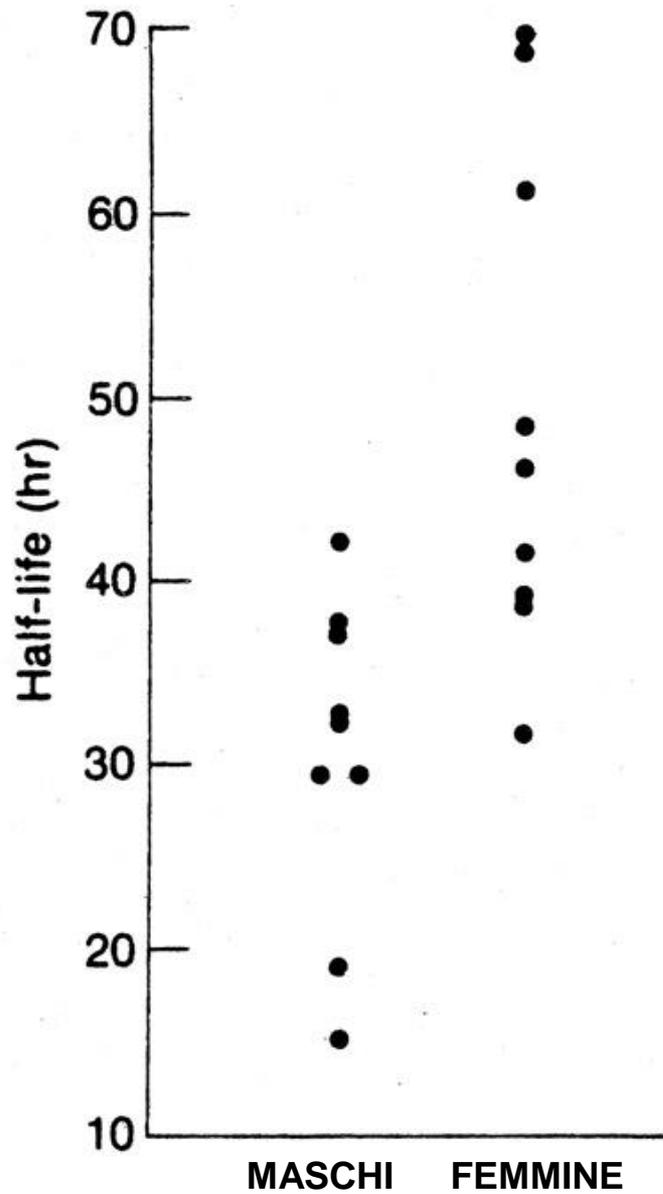
**DALLE POPOLAZIONI  
ALLA PERSONA**

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

<b>Parametro</b>	<b>Differenza maschi vs femmine</b>	<b>Processo farmacocinetico influenzato</b>
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, immuno- soppressori, antitumorali, oppioidi antistaminici	antibiotici macrolidi, antifungini azolici, antiaritmici, calcio- antagonisti, antidepressivi triciclici, succo di pompelmo	antiepilettici, iperico, rifampicina

# DIAZEPAM



# VERAPAMIL

# ELIMINAZIONE

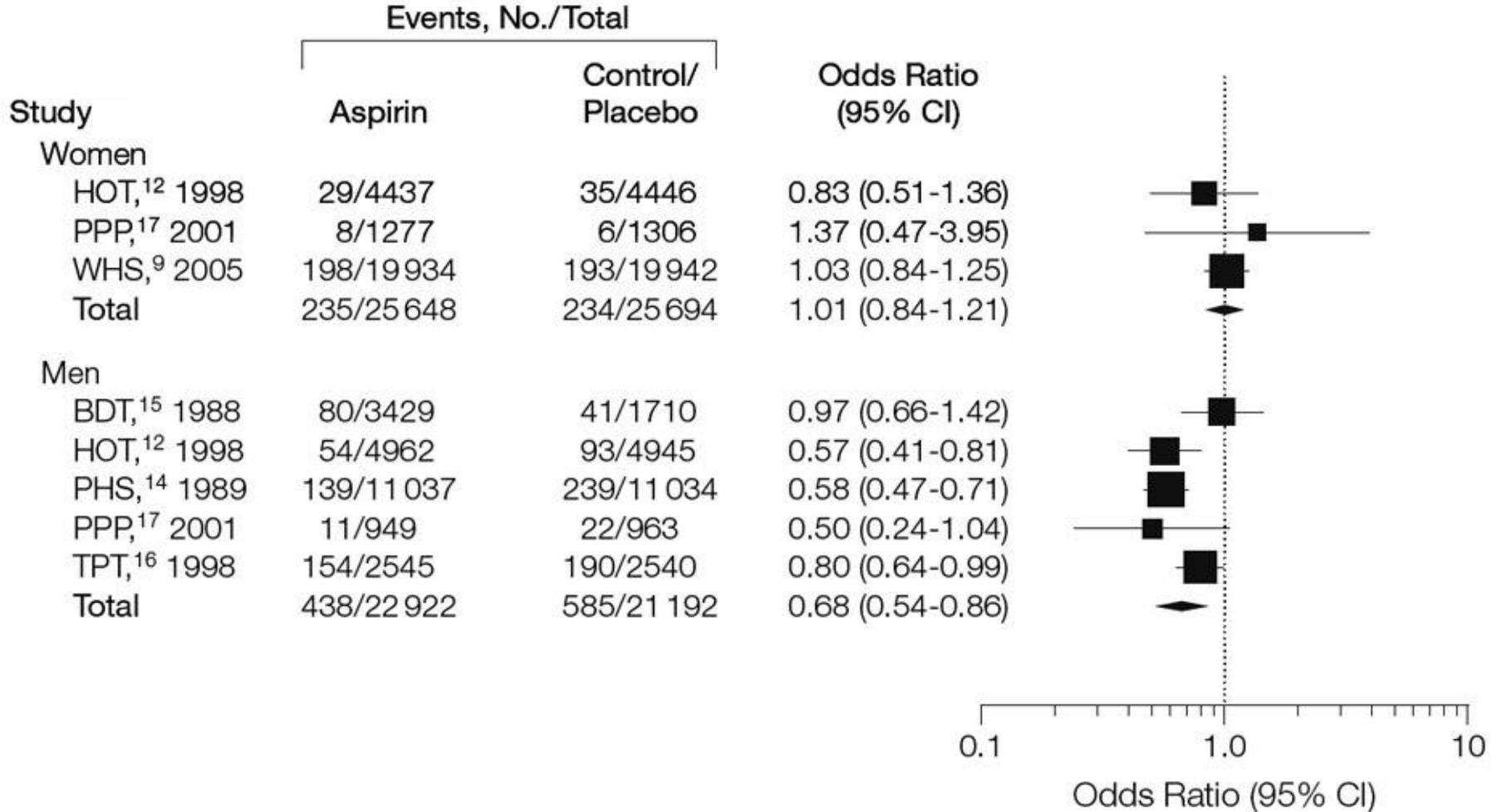
	M	F
ORALE LENTO RILASCIO	75 ± 29	43 ± 15
NORMALE RILASCIO	65 ± 31	35 ± 16
INTRAVENOSO	12 ± 3	13 ± 4

GANDHI et al., 2004

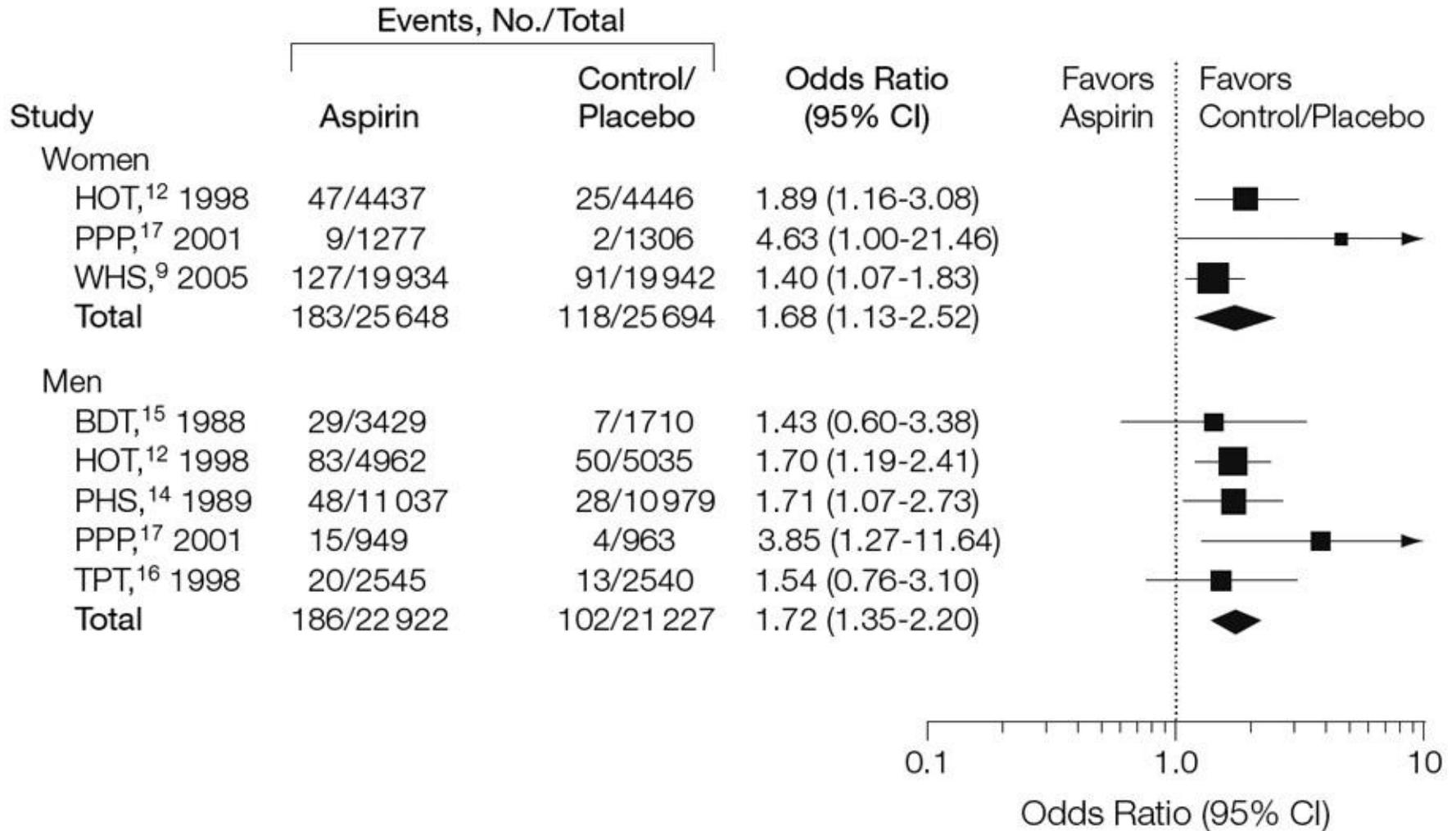
# ELIMINAZIONE DEL PREDNISOLONE

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

## Myocardial Infarction



## Major Bleeding

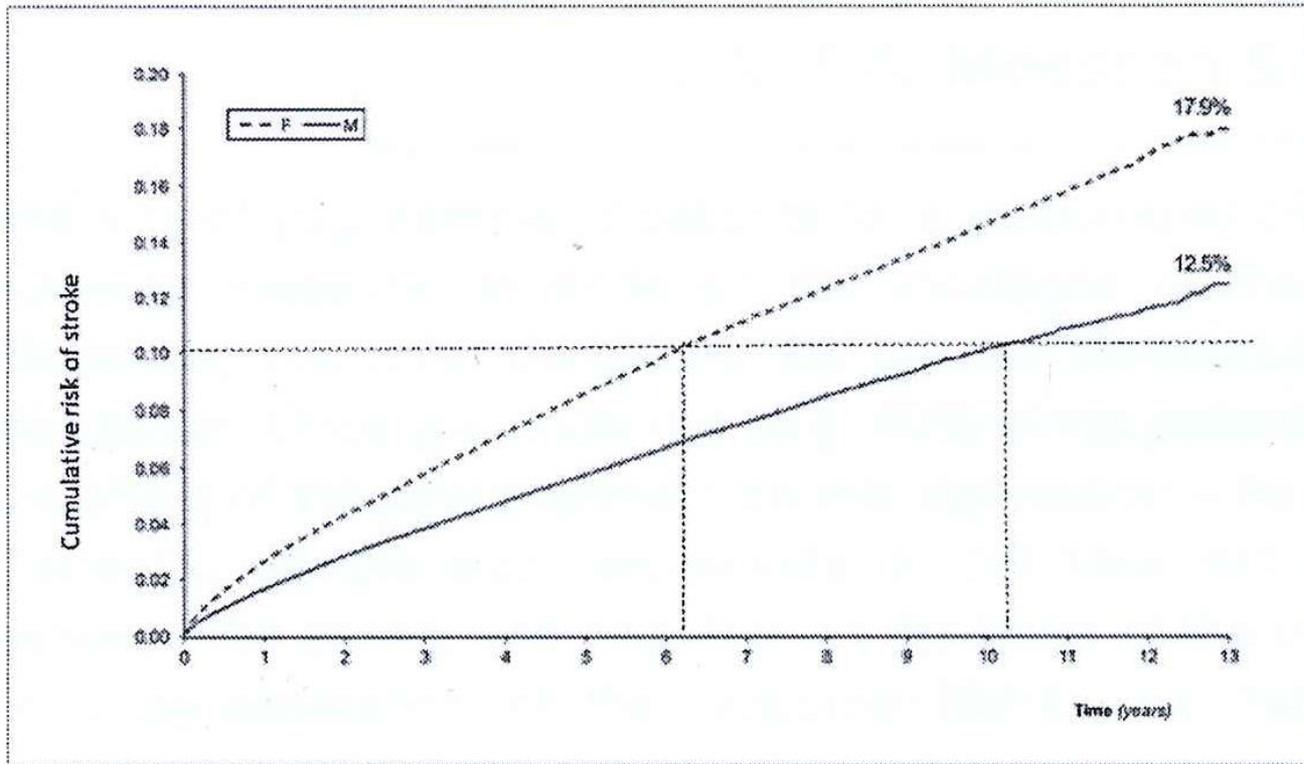


Sample size for stroke in patients with atrial fibrillation.

	$\pi$ control group	RRR	$\pi$ experimental group	Effect size	Power	$\alpha$	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