



Università
degli Studi
di Ferrara

Facoltà di Medicina, Farmacia e Prevenzione,
Istituto di Farmacologia

Le Differenze di Genere in Farmacologia

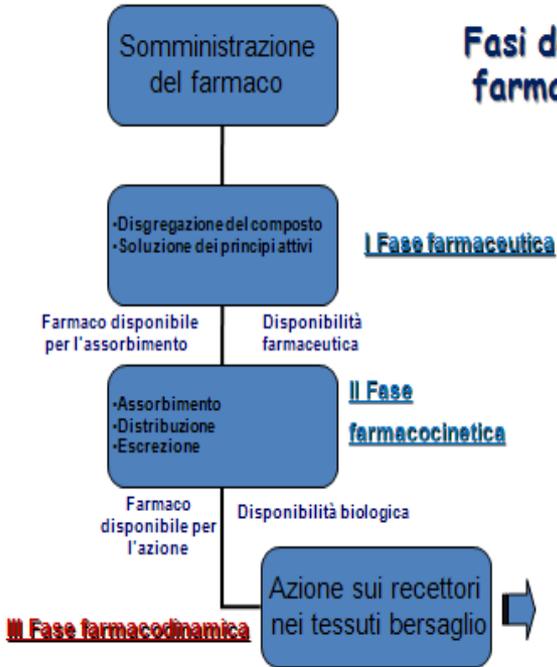


Katia Varani

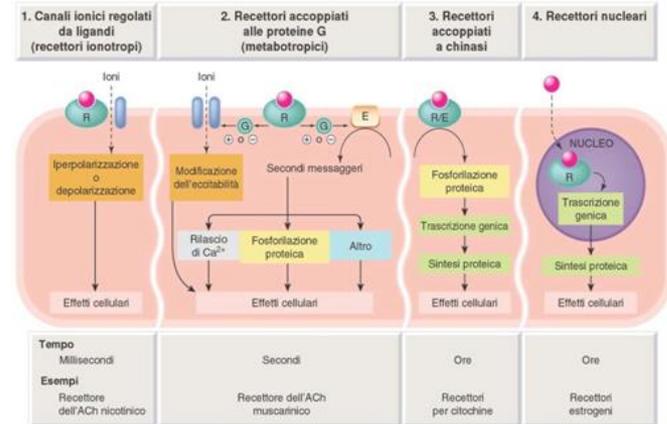
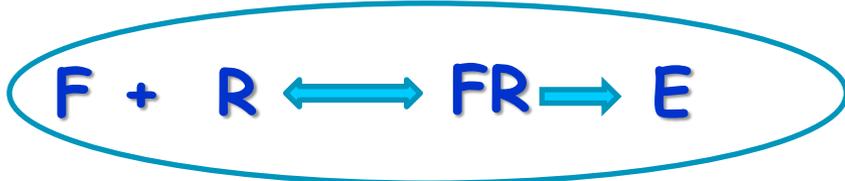
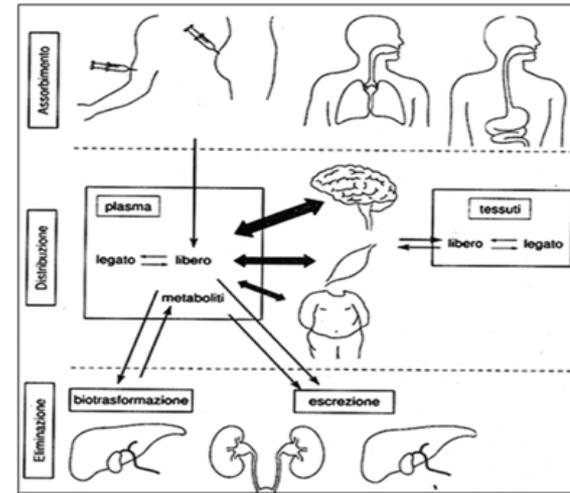


Farmacologia Generale: Farmacocinetica e Farmacodinamica

Fasi dell'azione farmacologica

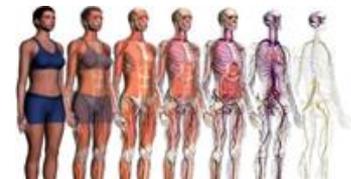


A
D
M
E



Farmacologia Speciale

studia le varie classi di farmaci utilizzate nelle diverse patologie e legate ai sistemi d'organo e/o apparati.



Farmacologia di Genere

evidenzia e definisce differenze di efficacia e sicurezza dei farmaci in funzione del genere.

Genere e Salute: Essere uomo o essere donna è importante dal punto di vista della salute poiché i fattori di rischio, la prevalenza, l'incidenza, l'insorgenza, l'espressione clinica, l'approccio terapeutico possono variare in funzione del sesso e del genere.



Sesso: differenze biologiche

Genere: indica lo status di uomo/donna basandosi su componenti di natura sociale, culturale e comportamentale.



www.speleoclubtanaro.it

Articolo 3 della Costituzione Italiana

Tutti i cittadini hanno pari dignità sociale e sono eguali davanti alla legge, senza distinzione di sesso, di razza, di lingua, di religione, di opinioni politiche, di condizioni personali e sociali.....

Articolo 32 della Costituzione Italiana

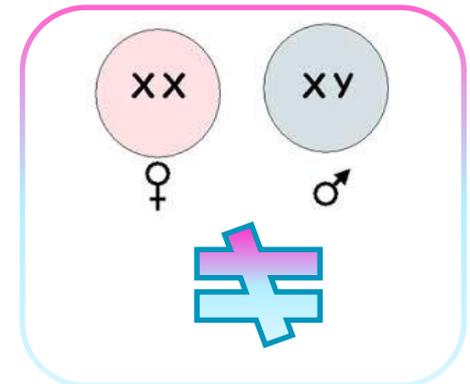
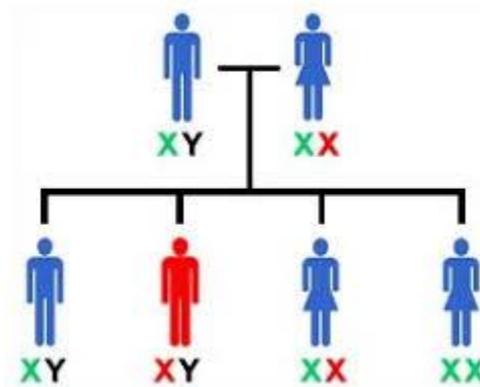
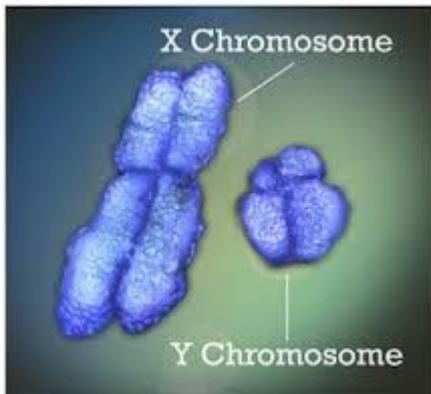
La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività e garantisce cure gratuite agli indigenti

Le differenze fisiologiche tra uomo e donna

Importanza dei cromosomi sessuali oltre la funzione riproduttiva in quanto possono coinvolgere le diverse risposte ai farmaci.

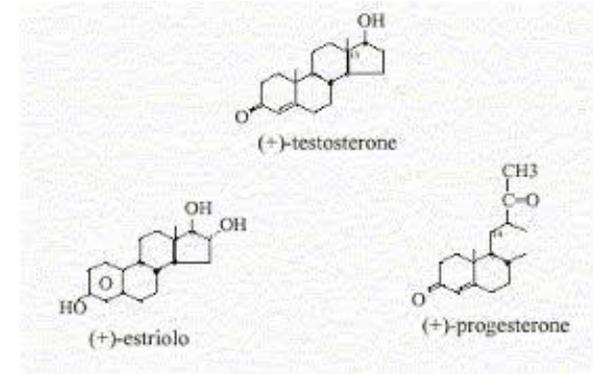
CROMOSOMA Y - a) differenze nel controllo della pressione arteriosa e nella risposta allo stress, b) livelli di colesterolo (aterosclerosi).

CROMOSOMA X - inattivazione incompleta e sovraespressione genica - differenze nella risposta immunitaria (lupus eritematoso sistemico).



Ormoni e risposta ai Farmaci

ANDROGENI ESTROGENI PROGESTINICI

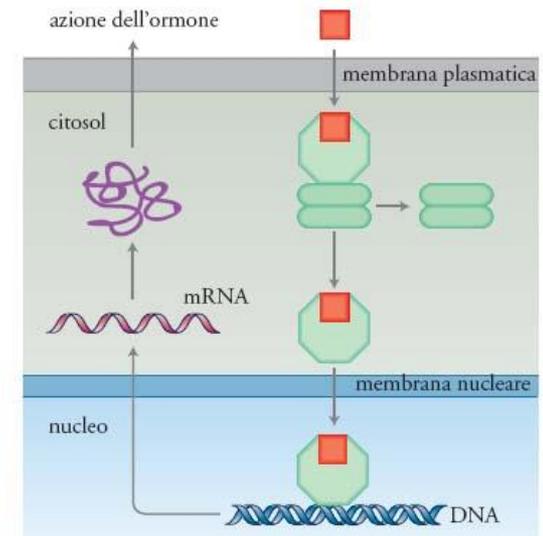


Farmacocinetica

Farmacodinamica

ADME

- Concentrazione del farmaco nel sito d'azione
- Modulazione Recettoriale
- Effetto farmacologico



Cecità di Genere

Anno	Autori	Evento
1932	Nicholas e Barrow	Dose di barbiturici ipno-inducente nelle femmine di ratto è < 50% rispetto ai ratti maschi
1974-1977	Kato, Giudicelli e Tillment	No differenze nel metabolismo e nel dosaggio dei farmaci
1990	Dijkstra et al.,	scarsa conoscenza bassa % di donne arruolate (NIH)
1991	Healy B	Sindrome di Yentl = discriminazione in cardiologia (New England J of Medicine)

La cecità di genere non permette di offrire la migliore cura possibile ad entrambi i generi.

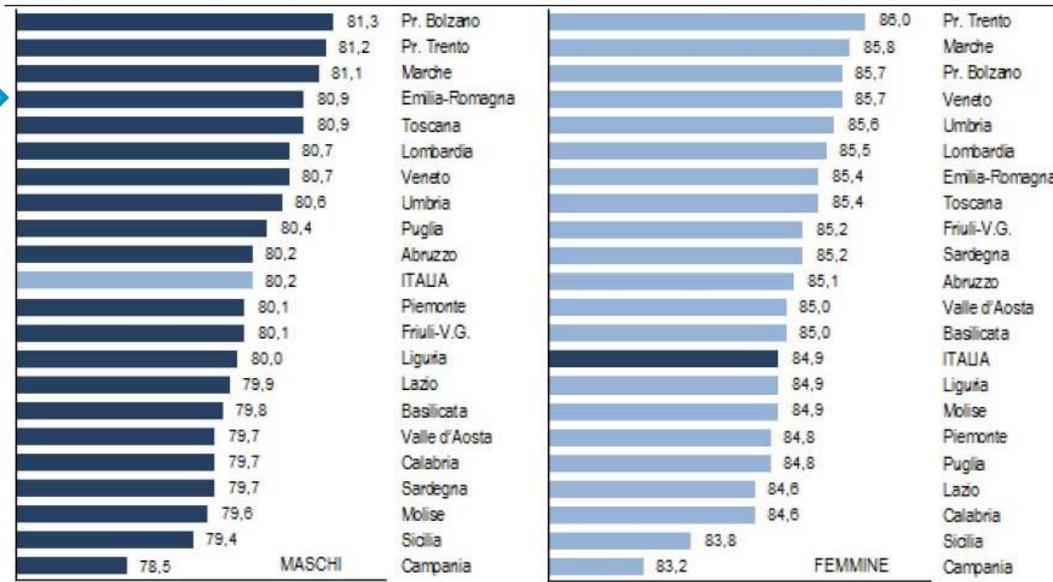


Uomo/Donna & Salute

I dati del Ministero della Salute indicano che la speranza di vita delle donne italiane è in media 86 anni contro 81 anni degli uomini, ma la misura della qualità della vita mostra una situazione capovolta (ISTAT, 2016).

Le donne vivono più a lungo ma con una disabilità doppia rispetto a quella maschile per la presenza di poli patologie, maggiore uso dei farmaci, aumento degli effetti avversi (ISTAT, 2015). PARADOSSO DONNA

FIGURA 4. SPERANZA DI VITA ALLA NASCITA PER SESSO E REGIONE. Anno 2014, stime



EMILIA
ROMAGNA

EMILIA
ROMAGNA





Prevalenza di alcune malattie croniche in relazione al Genere

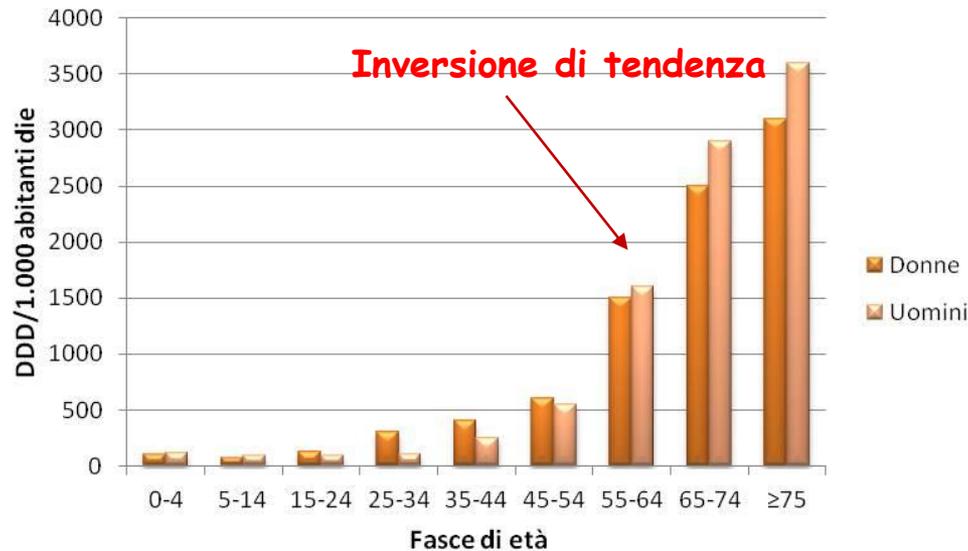
Patologia	Maschi	Femmine
Diabete	5.4%	5.5%
Bronchite, Asma	6.1%	6.3%
Malattie Cuore	3.9%	3.2%
Ulcera Gastrica	2.6%	2.9%
Disturbi Nervosi	3.3%	5.5%
Osteoporosi	1.9%	13.1%
Malattie Allergiche	9.9%	11.3%
Ipertensione	15.2%	17.6%
Artrosi, Artrite	11.6%	21.6%
		ISTAT, 2015

Le **malattie cardiovascolari** e i **tumori** sono le principali cause di morte tra gli Italiani di entrambi i sessi (uomini 34.9% e 35.1%; donne 44% e 26%).

Al terzo posto sono le **malattie del sistema respiratorio** (uomini 7.4%; donne 5.4%).

Le Donne consumatrici di Farmaci

DDD =
defined daily
dose



Consumo di
farmaci classe
A-SSN per età
e genere (2011)

CAUSE:

- Presenza di sintomi dolorosi per via di eventi fisiologici quali mestruazioni, gravidanza, allattamento, menopausa.
- Numero di segnalazioni di reazioni avverse - Farmacovigilanza.
- Situazione economica fragile.
- Stress derivante dai diversi ruoli sociali.
- Frequenza delle varie forme di abuso (violenza fisica e/o sessuale).

Diverso Consumo di Farmaci in funzione del Genere e dell'Età

Età	Donne	Uomini
Fascia pediatrica	=	=
Età fertile	> consumo di ansiolitici, antidepressivi, analgesici, antibiotici, ormoni, farmaci per la tiroide	> consumo farmaci per l'apparato cardiovascolare e dermatologici
Età anziana	> consumo di farmaci estrogeno-progestinici	> consumo di farmaci per l'apparato genito-urinario

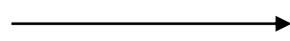


Età e Genere come variabili fisiologiche
che influenzano farmacocinetica e
farmacodinamica

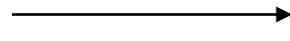


Lo sviluppo di un Farmaco

Studi pre-clinici

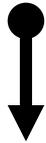
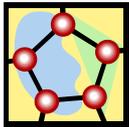


Studi clinici

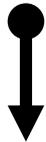


Fase registrativa

Scoperta e selezione
delle molecole



Studi su animali



Richiesta autorizzazione
alla sperimentazione



FASE I
(soggetti sani, ~20-80)



FASE II
(pazienti, ~100-200)



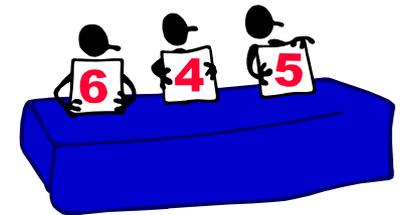
FASE III
(pazienti, ~1000-3000)



Richiesta di
commercializzazione



Valutazione delle autorità
sanitarie (EMA)



FARMACOVIGILANZA

La sottorappresentazione negli studi preclinici e clinici

BIOMEDICAL RESEARCH

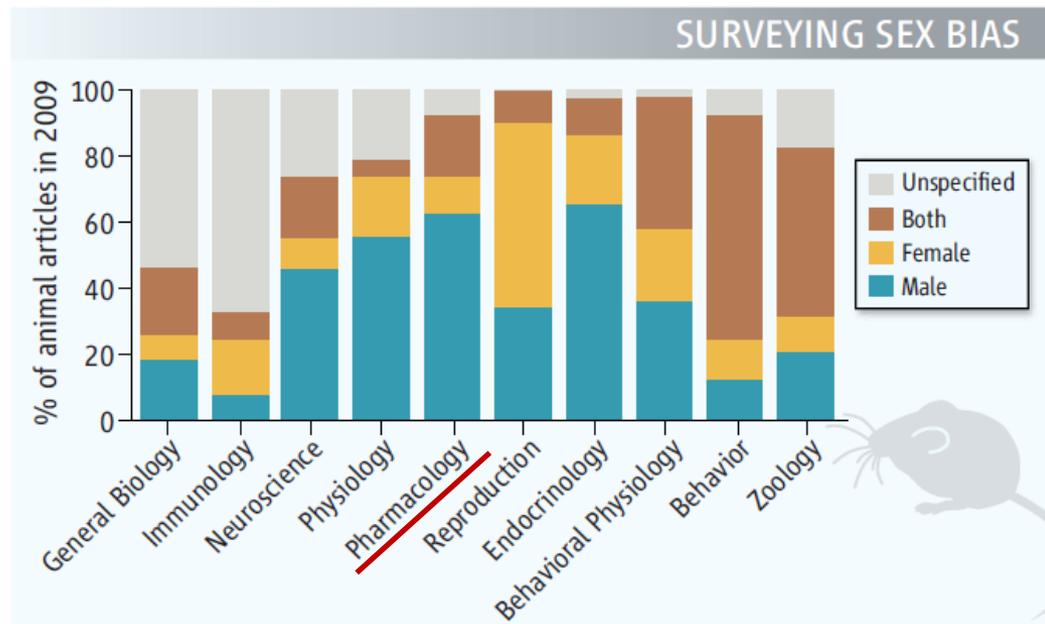
Of Mice and Women: The Bias in Animal Models

Male rodents are cheaper and easier to work with than females, but scientists worry that research done on males alone won't apply across the sexes

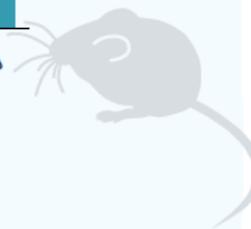
—**CHELSEA WALD AND CORINNA WU**

www.sciencemag.org **SCIENCE** VOL 327 26 MARCH 2010

Published by AAAS



**Pharmacology Papers:
60% Male
10% Female**



La sperimentazione dei farmaci: studi di fase I



Tabella 1. Studi di fase I che hanno reclutato donne nel periodo 2005-2006 divisi per categorie terapeutiche.

Categoria terapeutica	% degli studi che includono le donne	% delle donne arruolate
Anestetici, analgesici e antireumatici	88	33,8
Farmaci per il sistema cardiovascolare e renale	54,5	27,8
Farmaci gastrointestinali	60	43,8
Metabolismo e sistema endocrino	65,5	36,4
Sistema nervoso	36,4	33,2
Malattie Mentali	67,9	26,0
Oncologia	76,9	34,2
Sistema respiratorio ed allergie	41,7	24,9
Modificata da Pinnow et al. ²¹		

Nota: Aumento del numero delle sperimentazioni in Italia sul totale Europeo, dal 17% nel 2015 al 20% nel 2016. Il 97% delle sperimentazioni è condotta su pazienti. Le donne, i bambini e gli anziani restano campioni scarsamente indagati.

(16° Rapporto Nazionale AIFA sulla Sperimentazione Clinica, 2017)

La fase clinica della sperimentazione

Anni	% donne arruolate
Fino al 1990	0%
1995-1999	22-25% (fase I-fase II)
2000-2002	25% (fase I e fase II)
2006-2007	28% (fase I e fase II)
2015-2016	30% (fase I e fase II) 40% (fase III)

Sottorappresentazione del genere
femminile nelle
sperimentazioni cliniche

Diverse Ragioni:
Sociali, Ambientali,
Economiche, Biologiche

- Variazioni in Farmacocinetica e Farmacodinamica
- Carenza delle Informazioni sull'influenza Ormonale



Dosaggio
Efficacia
Tossicità

Il caso del Dietilstilbestrolo

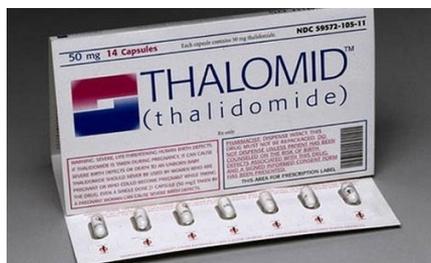
Negli anni '40-'50 fu pratica comune prevenire le minacce di aborto nelle donne in gravidanza con l'estrogeno sintetico Dietilstilbestrolo (DES)

Numerosi anni per evidenziare le conseguenze del trattamento:

- figlie: malformazioni genitali; lesioni maligne
- figli: alterazioni benigne dell'apparato sessuale



Il caso della Talidomide



Anni '60: oltre 12.000 bambini focomelici nati da madri trattati con il farmaco anti-nausea, sedativo-ipnotico. Farmaco commercializzato in Germania con un bilancio rischio/beneficio estremamente favorevole rispetto ai barbiturici.

1962: Oldham Kelsey negò l'autorizzazione della FDA alla commercializzazione della Talidomide negli USA. Il presidente John F Kennedy la premiò per eminente servizio civile federale.



Studi ad hoc su animali di laboratorio (primati non umani) hanno confermato l'effetto teratogeno del farmaco osservato nell'uomo.

1977
FDA pubblica una Linea Guida che esclude tutte le donne dalle fasi II e III dei trial clinici

Analisi di Genere

Anni	Analisi	Differenze
1985	Rapporto sulla salute delle donne redatto sulle differenze di genere	Gender Bias National Institute of Health (NIH)
1988	Linee Guida per l'applicazione di nuovi Farmaci	Dati demografici distinti per genere Food and Drug Administration (FDA)
1993	Linee Guida per la valutazione clinica dei Farmaci	Dati statistici valutati per genere (FDA)
1994	Raccomandazione di aumentare la presenza delle donne negli studi clinici	Dati demografici + Valutazione Statistica (Office of Women's Health)
2010	Carta delle donne Equità e salute uomo/donna	Commissione Europea
2014	La promozione della salute della donna, nelle diverse fasi della vita, rappresenta un investimento per la salute dell'intera popolazione	Ministero della Salute

L'arruolamento delle donne deve aumentare in tutte le fasi della sperimentazione clinica allo scopo di avere reali risultati di efficacia e di sicurezza dei farmaci e una maggiore appropriatezza della cura.

I dati sperimentali devono essere opportunamente raccolti e analizzati in funzione del genere.

Differenze di Genere in Farmacocinetica

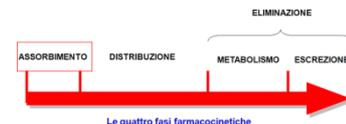


Principali variabili legate al genere:

- peso e superficie corporea,
- volume plasmatico,
- volume di distribuzione,
- legame farmaco-proteine plasmatiche (albumina, α 1-glicoproteina),
- entità del pannicolo adiposo,
- biodisponibilità,
- metabolismo (citocromi P450),
- clearance renale

A tutt'oggi il peso negli studi farmacocinetici è fissato su un soggetto maschio di 70 Kg.
MA... il corpo femminile pesa di meno e ha una quantità di tessuto adiposo superiore del 25% rispetto quello maschile.

Differenze Farmacocinetiche



Assorbimento: è diverso nelle donne in dipendenza delle varie fasi del ciclo riproduttivo e della vita (gravidanza, menopausa).

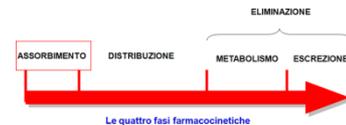
Le donne hanno un pH gastrico più alto rispetto agli uomini e una motilità intestinale che varia in funzione degli ormoni (ridotta nelle donne).

Differenze di Genere nell'Assorbimento dei Farmaci

Assorbimento	Donne	Effetti
Capacità Svuotamento Gastrico	Ridotta	Ridotta Cp dei farmaci assunti
Acidità Gastrica (pH)	Ridotta	Aumentata Cp per i farmaci basici Ridotta Cp per i farmaci acidi
Attività Enzimi Gastrici	Ridotta	Aumentata Cp dei farmaci assunti

Nota: Cp = concentrazione plasmatica

Differenze Farmacocinetiche



Distribuzione: dipende dal $Vd = D/Cp$ e correlata al peso, alla massa adiposa, al legame con le proteine plasmatiche e al grado di perfusione regionale. Tali parametri nelle donne variano in funzione dell'età e del ciclo mestruale.

Le donne hanno un Vd minore per i Farmaci idrofili e maggiore per i Farmaci lipofili (rilevante x i farmaci a basso Indice Terapeutico come warfarin, fenitoina, teofillina).

Distribuzione dei farmaci nelle donne

Distribuzione	Donne	Effetti
Peso Corporeo	Minore	Aumento Cp
Volume Ematico	Minore	Aumento Cp
Vd	Minore	Aumento Cp
Tessuto Adiposo	Maggiore	Calo Cp con accumulo e aumento emivita

Differenze Farmacocinetiche



Metabolismo: distinto in Fase I (reazioni di funzionalizzazione) e Fase II (reazioni di coniugazione).

Gli enzimi sono età e sesso dipendenti (CYP3A4 è più espresso ed attivo nelle donne, indotto da estrogeni, fenobarbitale e corticosteroidi in modo genere dipendente).

Induzione e Inibizione dell'Attività Enzimatica determinano una minore o maggiore efficacia del farmaco, rispettivamente.

L'uso di estrogeni e progestinici rende necessario conoscere le interazioni con gli altri farmaci.

Eliminazione: Avviene principalmente per via renale o biliare.

La velocità di filtrazione glomerulare e il flusso sanguigno renale sono inferiori nella donna giovane per diventare simili all'uomo intorno ai 70 anni.

Differenze biologiche nel metabolismo dei farmaci

Enzimi	Differenze Uomo/Donna	Substrati
CYP2C9	=	FANS, fenitoina
CYP1A2	- nelle donne	caffaina, steroidi
CYP2D6	- nelle donne	β -bloccanti
CYP2E1	-30% nelle donne	antidepressivi
CYP3A4*	+25% nelle donne	BDZ, verapamil
CYP2B6	+ nelle donne	ciclofosfamide
CYP2C19	+ nelle donne cinesi; - nelle donne americane ed ebrei; - nelle donne svedesi	fenitoina, lansoprazolo, omeoprazolo
Catecol-O- metiltrasferasi **	-25% nelle donne	dopamina, levodopa, adrenalina
Glucuronazione***	- nelle donne	paracetamolo
N-acetiltrasferasi	=	caffaina
Alcol-deidrogenasi (stomaco)	- nelle donne	etanolo

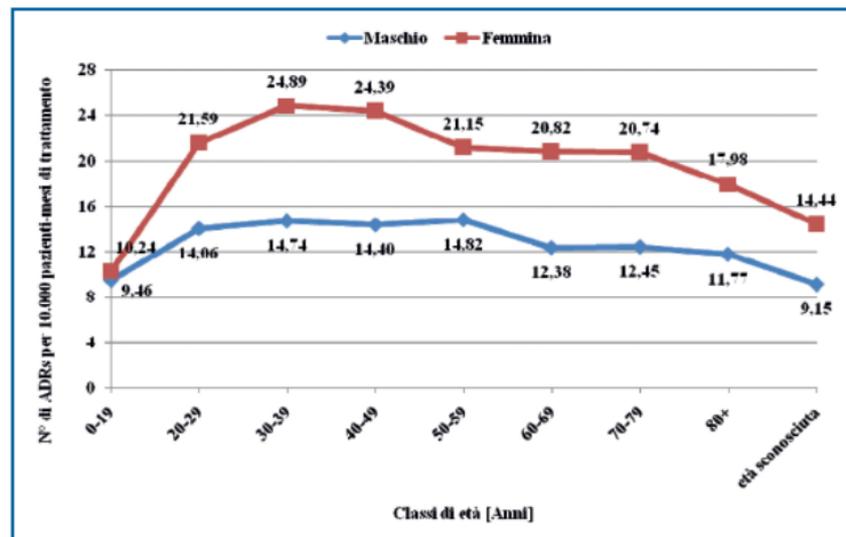
Nota:

* metabolizza il 50-60% dei farmaci, modulata dagli estrogeni, dai progestinici e dall'età;

** metabolizza gli estrogeni dai quali ne è inibita;

***, aumentata dai contraccettivi orali.

Differenze di Genere in Farmacodinamica



- Le Reazioni Avverse ai Farmaci prevalgono nel genere femminile che rappresenta un potenziale fattore di rischio (60% dei ricoveri ospedalieri dovuto a reazioni avverse è a carico delle donne). Le differenze farmacodinamiche possono dipendere da meccanismi mediati dagli ormoni sessuali. Il 25% delle donne riceve una terapia farmacologica non appropriata (Johnell K et al., 2009).

Ridefinire le differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche in funzione del **GENERE**:
Maggiori consumi di farmaci, Maggior frequenza di reazioni avverse, Politerapia, Cambiamenti Fisiologici

Reazioni Avverse a Farmaci con maggiore prevalenza nella donna: *Sindrome del QT lungo*

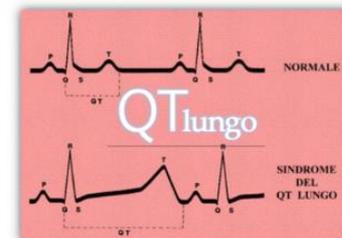
La sindrome del QT lungo acquisita può evolversi in torsioni di punta iatrogene (grave aritmia anche fatale) nelle donne e che i farmaci Antiaritmici, Procinetici, Antipsicotici, Antistaminici, Antibatterici prolungano la ripolarizzazione cardiaca (Drici et al., 2001).

Donne

- gli estrogeni favoriscono il prolungamento del tratto QT indotto da bradicardia
- difetti genetici dei canali al potassio (asintomatici) possono far precipitare l'aritmia farmaco-indotta in misura elevata
- dopo la pubertà la ripolarizzazione cardiaca è più lunga di circa 20 msec con aumento del rischio di torsione di punta indotta dal farmaco

Attenzione alla co-somministrazione di farmaci che possono prolungare l'intervallo QT (terapia cronica con antiaritmico e terapia con macrolide) oppure un farmaco che prolunga il QT associato con farmaco che ne inibisce il metabolismo epatico aumentandone la Cp.

Anomalia cardiaca caratterizzata da una ritardata
ripolarizzazione delle cellule miocardiche



Reazioni Avverse a Farmaci con maggiore prevalenza nella donna: *Osteoporosi*

L'osteoporosi è un disordine scheletrico caratterizzato dalla compromissione della resistenza dell'osso che predispone al rischio di fratture. E' studiata prevalentemente nella donna ma la mortalità dopo frattura è superiore nell'uomo.

Ricerche	Tematica	Rischio
Bifosfonati e Fibrillazione Atriale		
Sorensen et al., 2008 (13586 donne e 68054 controlli)	Bifosfonati e osteoporosi post menopausa	-
Hecbert et al., 2008 (727 donne e 1057 controlli)	Bifosfonati e osteoporosi post menopausa (alendronato)	Fibrillazione atriale
Bifosfonati e Fratture		
Park-Willie et al., 2001 (donne con età sup 65 anni)	Bifosfonati e osteoporosi post menopausa (alendronato, etidronato, risedronato)	Fratture Atipiche Femorali (se il trattamento è sup a 5 anni)
Corticosteroidi e Fratture		
Shah et al., 2006	Corticosteroidi ad alto dosaggio	Osteoporosi indotta

Fluttuazioni Ormonali e Genere Femminile

Pubertà
Fasi del Ciclo Mestruale
Gravidanza
Puerperio
Peri-menopausa
Post-menopausa

Terapia Estroprogestinica:

- Contraccettivi
- Terapia Ormonale Sostitutiva



Interazioni tra Farmaci e Pillola:
Induttori o Inibitori Enzimatici portano a perdita dell'effetto contraccettivo o aumento degli effetti collaterali.

La variabilità Femminile:



La vita della donna è caratterizzata da **variazioni ormonali cicliche** e da diverse **fasi della vita** che comportano variazioni di molti parametri che influenzano **farmacocinetica e farmacodinamica** modificate anche dall'utilizzo di **estroprogestinici**.

Nel disegno degli **Studi Clinici** per un'opportuna applicazione del **genere** dovrebbero essere arruolate **donne nelle varie fasi della loro vita** considerando sia l'interazione **età-genere** che l'uso di **estroprogestinici** con un marcato numero di sottogruppi da inserire.

Interazioni tra Contraccettivi e Farmaci: Variazione dell'effetto della pillola

RIDUZIONE EFFETTO CONTRACCETTIVO

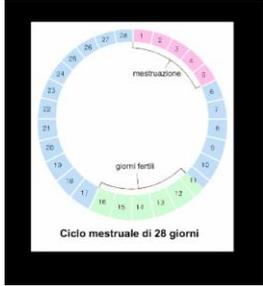
Considerare l'uso di un metodo di barriera. I segnali di una possibile riduzione di efficacia sono la comparsa di perdita di sangue intermestruale, irregolarità mestruali ed amenorrea.

ANTIBIOTICI	Oxcarbazepina*	LASSATIVI
Rifabutina	Topiramato*	Possibile ridotto assorbimento
Rifampicina		
Cefalosporine*	ALTRI PSICOFARMACI	ANTIACNE
Penicilline*	Clordiazepossido	Isotretinoina**
Nitrofurantoina*	Metadone	
Tetracicline*		FITOTERAPICI
Metronidazolo*	ANTIVIRALI	Erba di S. Giovanni (Hypericum perforatum)
Trimetoprim solo o con sulfametossazolo*	Nelfinavir	
	Nevirapina	
	Ritonavir	
	Efavirenz	
	Lopinavir/Ritonavir	
ANTIPILETTICI	ANTIMICOTICI ORALI	
Fenobarbital	Griseofulvina	
Carbamazepina	Itraconazolo	
Etosuccimide	Ketoconazolo	
Fenitoina		
Primidone		
Felbamato*		

AUMENTO EFFETTO CONTRACCETTIVO

Maggiore probabilità di comparsa di effetti indesiderati (nausea-vomito, tensione e dolorabilità mammaria, emicrania e ritenzione idrica).

ANTIDEPRESSIVI	VITAMINA C
Nefazodone	
Fluoxetina	SUCCO DI POMPELMO
Fluvoxamina	
Sertralina	



tossicità



Interazioni tra Contraccettivi e Farmaci: Modifica dell'effetto dei farmaci

RIDUZIONE EFFETTO FARMACO-ASSOCIATO

Riduzione biodisponibilità

ANTINFIAMMATORI

Acido Acetilsalicilico

BENZODIAZEPINE

Temazepam

NARCOTICI

Morfino-simili

ANTIPERTENSIVI

Metildopa
Guanetidina

IPOGLICEMIZZANTI

Clorpropamide
Glibenclamide
Glibenclamide+Metformina
Gliclazide+Metformina

VITAMINE

Vitamina B6

ANTICOLESTEROLE

Clofibrato

AUMENTO EFFETTO FARMACO-ASSOCIATO

Aumento biodisponibilità

ANTIBIOTICI

Troleandromicina

ANTIARITMICI

Metoprololo

CORTISONICI

Prednisolone
Prednisone

ANTIDEPRESSIVI

Desipramina
Imipramina

CAFFEINA

BENZODIAZEPINE
Alprazolam
Diazepam
Nitrazepam
Triazolam

IMMUNOSOPPRESSORI

Ciclosporina

ANTISPASTICI

Tizanidina

TRANQUILLANTI

Meprobamato

ANTIASMATICI

Teofillina

Benzodiazepine

Possibile tossicità per ridotto metabolismo, non riduzione dell'effetto contraccettivo.



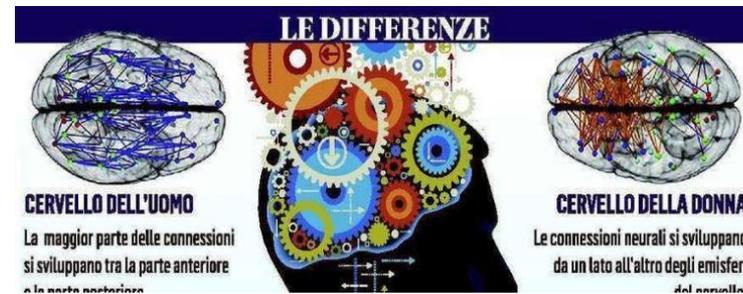
Caffè e pillola a digiuno potrebbero favorire sintomi di gastrite, quali pirosi. Un eccessivo consumo di caffeina favorisce ipertensione arteriosa per vasocostrizione periferica.



Salute mentale e il Genere

Numerose variabili sono presenti tra cervello maschile e femminile (peso, neuroni e interconnessioni).

Gli estrogeni sono fattori di regolazione e promozione della neurogenesi.



Differenze sostanziali sono indotte dal genere nella risposta ai farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale:

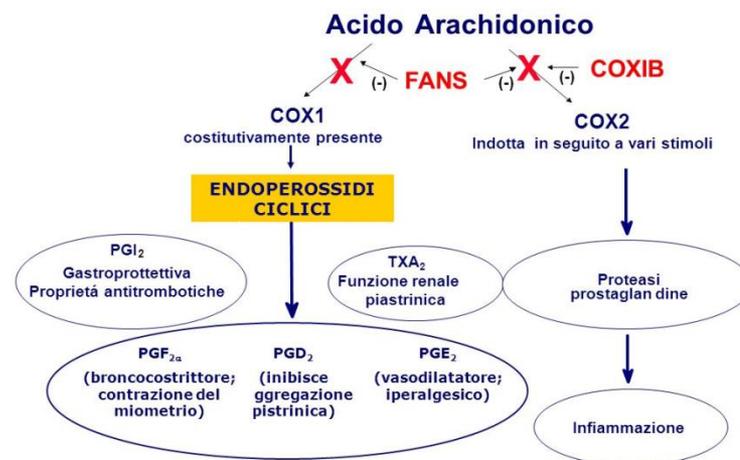
- Il dolore e i farmaci analgesici
- La depressione e i farmaci antidepressivi
- L'ansia e i farmaci ansiolitico-ipnotici

Farmaci Analgesici

Analgesici	Donne	Uomini
Oppioidi (morfina)	> effetto analgesico e effetti collaterali (depressione respiratoria) Elevata densità dei recettori μ e maggiore affinità	< efficacia dose è 2.4 > rispetto alle donne
FANS (ibuprofene)	< efficacia > effetti collaterali (riduzione dell'udito nel 13-24%)	> effetto analgesico
Inibitori COX2	Alterazioni cognitive	No variazioni cognitive

RISPOSTE MEDIATE DAI RECETTORI OPIOIDI

RECETTORE	LOCALIZZAZIONE	RISPOSTA ALLA ATTIVAZIONE
μ (mu)	$\mu 1$ Sopraspinale	<u>ANALGESIA</u> , DEPRESSIONE RESPIRATORIA, MIOSI, EUFORIA, RIDOTTA MOTILITA' INTESTINALE, RILASCIO DI PROLATTINA
	$\mu 2$ Spinale	
κ (kappa)	$\kappa 1$ Spinale	<u>ANALGESIA</u> , DEPRESSIONE RESPIRATORIA, DISFORIA, MIOSI
	$\kappa 2$	
	$\kappa 3$ Sopraspinale	
δ (delta)	$\delta 1$ Spinale	<u>ANALGESIA</u> , RILASCIO DELL'ORMONE DELLA CRESCITA
	$\delta 2$ Sopraspinale	
NOP	Ippocampo Corteccia Neuroni sensoriali circuito discendente	<u>ANALGESIA</u> , <u>IPERALGESIA BIFASICA</u>



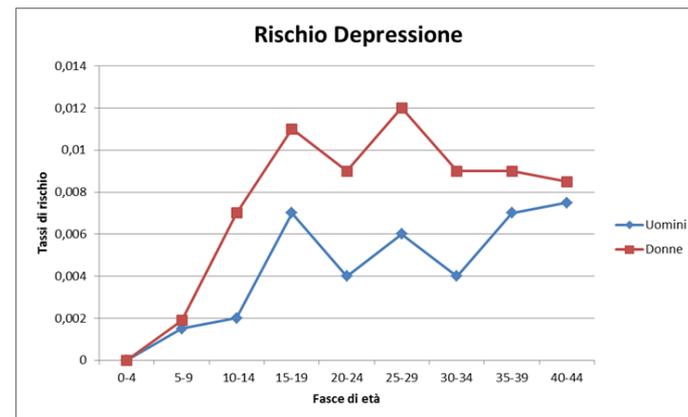
Farmaci Antidepressivi

Mostrano migliore efficacia nelle donne:

- farmaci **SSRI** e **IMAO**

I maschi risponderebbero meglio agli:

- antidepressivi **triciclici**



Differenze di genere in farmacocinetica: legame alle proteine plasmatiche e inibizione enzimatica

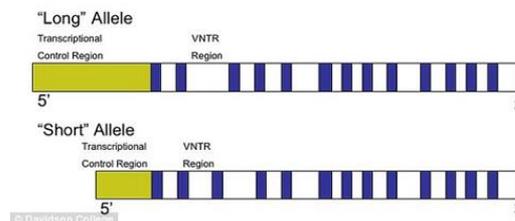
	% legame alle proteine plasmatiche	CYP3A4	CYP2D6	CYP2C9	CYP2C19	CYP1A2
Fluoxetina	>95%	++	+++	++	++	+
Paroxetina	>95%	+	+++			
Fluvoxamina	77%	++	+	++	+++	+++
Citalopram	50%	+	+	+		
Sertralina	>95%	+	++	+	+	+

Nota: fluvoxamina e sertralina mostrano livelli ematici del 40% superiori nella donna.

Imipramina (TCA) mostra ridotti livelli ematici in fase premenstruale, menopausa, gravidanza e con l'uso di estro-progestinici.

Farmaci Ansiolitico-Ipnotici

Le donne sono geneticamente più ansiose rispetto agli uomini per via di una predisposizione all'ansia dovuta alla presenza di una **variante del gene 5-HTTLPR** (forma short vs long) implicato nella regolazione della serotonina (Wiggins et al., 2012)



Benzodiazepine, farmaci lipofili, modulatori allosterici positivi del GABA. Nelle donne: legame variabile alle proteine plasmatiche, aumento dell'emivita e ridotta eliminazione.

Effetti avversi (%) nelle donne: Ansiolitici 66%, Ipnotici 62%

Differenze di Genere nell'attività degli isoenzimi dei Citocromi P450

Isoenzima P450	Donne Giovani	Efficacia	Responsabile Metabolismo
CYP3A4	Alta attività	Ridotta Cp ed efficacia	ansiolitici, analgesici, bloccanti del calcio, steroidi, antiipertensivi
CYP2C19	Alta attività	Ridotta Cp ed efficacia	ansiolitici e antidepressivi

Benzodiazepine e Estroprogestinici

Interazione molto diffusa in quanto sono farmaci spesso utilizzati dalle donne:

a) Effetto degli EP sul farmaco (aumento o riduzione dell'efficacia)

a) Effetto del farmaco su EP (riduzione o aumento dell'effetto contraccettivo)

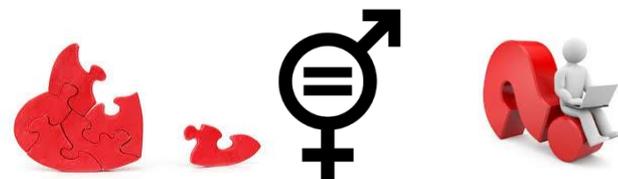
Effetti dei contraccettivi orali	Interazione BDZ-EP	Effetti delle BDZ
Aumento del legame alle proteine plasmatiche	Competizione	aumento dell'effetto
Ridotta attività metabolica di tipo ossidativo (per inibizione)	Cp maggiori per alprazolam, triazolam e diazepam	elevato effetto sedativo e ipotensivo
Aumento attività metabolica di coniugazione	Cp minori per lorazepam, oxazepam, temazepam	minore effetto (emivita più breve)

Le Malattie Cardiovascolari e il Genere

Malattie Cardiovascolari I causa di Morte*	Donne	Uomini
Trial Clinici (33% degli studi esaminati x il genere)	27%	73%
Sintomi (es. infarto al miocardio)	Nausea, vomito, dolore alla schiena, sudori freddi, vertigini	Dolore al petto e al braccio sinistro
40-50 anni 50-60 anni > 60 anni	> protezione ormonale > mortalità > mortalità	> incidenza

***Fattori in gioco:** allungamento delle aspettative di vita, cambiamento sociale del ruolo della donna, maggior uso di tabacco, aumento dell'obesità.

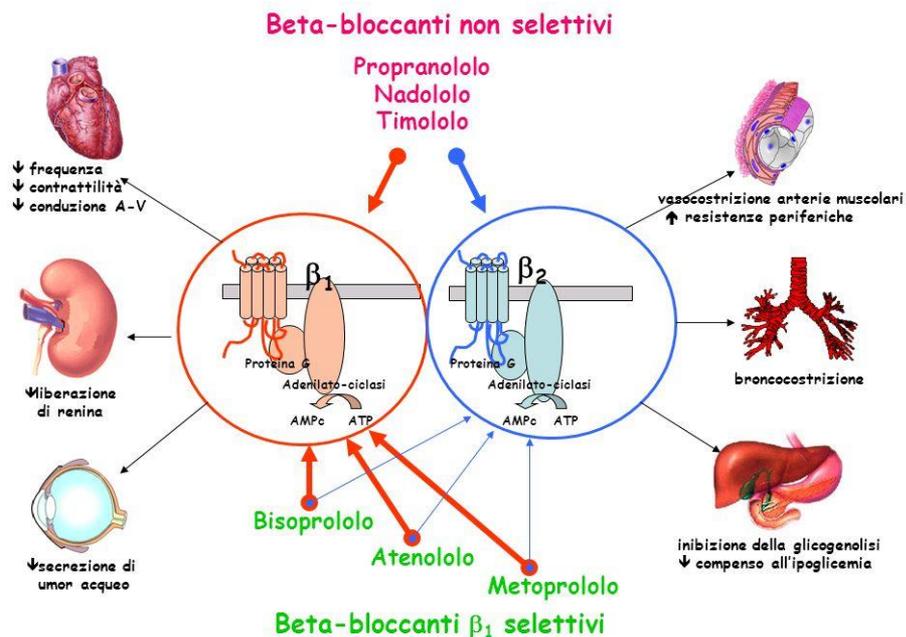
Malattie Cardiovascolari: malattie ischemiche del cuore (infarto acuto del miocardio e angina pectoris), ipertensione, malattie cerebrovascolari (ictus ischemico ed emorragico).



Il caso dei β -bloccanti

Dalle analisi degli studi clinici risulta che i β -bloccanti sembrano meno attivi nelle donne rispetto agli uomini.

Non è noto se esistono differenze di natura farmacodinamica nella risposta ai β -bloccanti (Jochmann, 2005).



Antagonisti Recettori β_1 -adrenergici	Donne	Uomini
Espressione Recettoriale β_1	Estrogeno regolata	
	> efficacia solo nell'età anziana con riduzione della mortalità	> efficacia
Polimorfismo Gene GRK4 (fosforilazione e/o desensitizzazione recettoriale)	Azione Anti-ipertensiva Metoprololo	

Differenze di Genere nella farmacocinetica dei β -bloccanti

β -bloccanti	Caratteristiche	Differenze Farmacocinetiche nella donna
Acebutololo	β 1-Selettivo non substrato dei CYP	AUC più ampia
Atenololo	β 1-Selettivo non substrato dei CYP	Vd minore
Metoprololo	β 1-Selettivo substrato di CYP2D6	Vd minore Aumento Cp del 100% se in terapia contraccettiva
Propranololo	Non Selettivo substrato di CYP2D6	Aumento Cp dell' 80%
β-bloccanti + Estroprogestinici	Effetto di antagonismo	Riduzione dell'effetto ipotensivo

Vd= volume di distribuzione; Cp= concentrazione plasmatica,
AUC= area sotto la curva concentrazione -tempo



Malattie Cardiovascolari e Prevenzione

Fattori di rischio metabolici	Donne
Sovrappeso e obesità	modello ginoide e androide
metabolismo glucidico e diabete	> rischio per eventi CV
assetto lipidico e colesterolo	aumento colesterolo totale e LDL > rischio x malattie CV
ipertensione arteriosa	> donne sup 55 anni > rischio x malattie CV
stile di vita alimentazione esercizio fisico	> sensibilità



Ferrara città della prevenzione



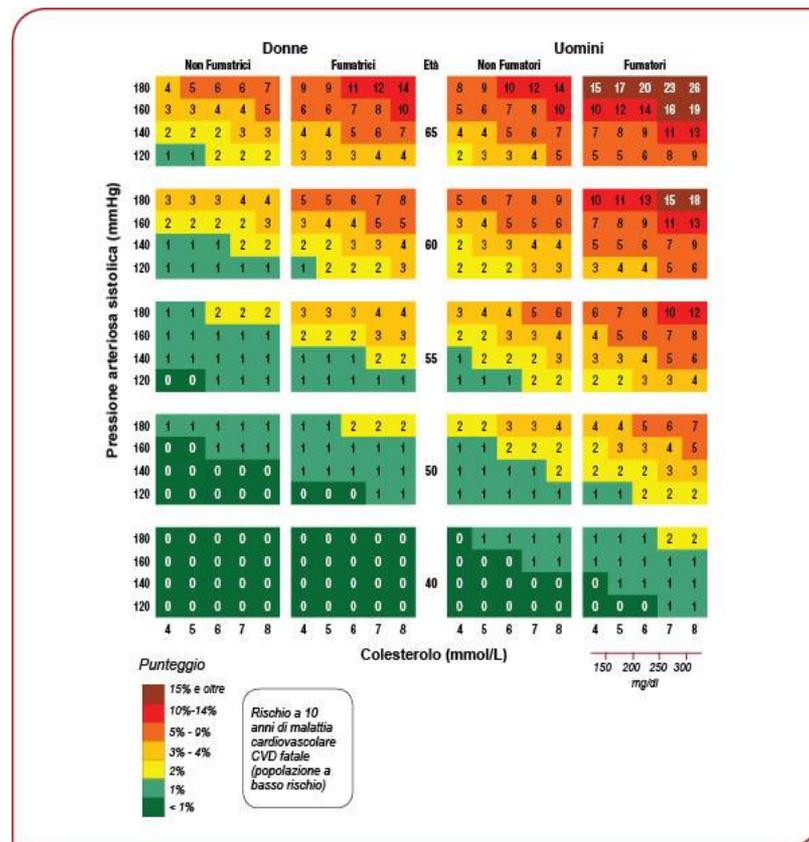
CENTRO PER LA PREVENZIONE DELLA SALUTE SOCIALE · MEDICA · AMBIENTALE

Il Centro per la Prevenzione e la Cura delle Malattie Cardiovascolari dell'Ateneo, di Ferrara (Direttore Prof. Roberto Ferrari), è coinvolto nella valutazione della **Carta del Rischio Cardiovascolare**:

- 2016: dipendenti Unife;
- 2017: 12 mila cittadini.

Tutti si sentivano in salute, ma ...

- nel 30% dei casi si sono resi necessari controlli e visite,
- il 7% dei casi è risultato ad alto rischio cardiovascolare.



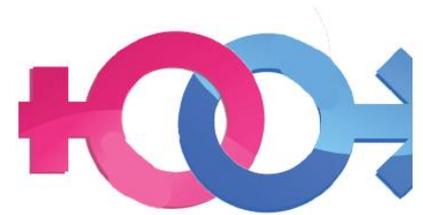
Progetto "La salute delle donne" in Italia

Anno	Progetto
2005	Ministero della Salute con l'Istituto Superiore di Sanità, l'Agenzia Italiana per il Farmaco AIFA, l'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali e la Società Italiana di Farmacologia SIF
2007	Area Strategica salute della donna con finanziamenti di progetti di ricerca nell'ambito della Medicina di Genere
2005-2007	AIFA finanzia programmi di ricerca scientifica su farmaci rilevanti nella Farmacologia di Genere sia per patologie cliniche caratteristiche della donna sia per problemi legati alla vita femminile
2006-2007	Università di Sassari instaura il primo ciclo del Dottorato di Ricerca e il primo Master sulla Farmacologia di Genere
2008	Comitato Nazionale di Bioetica elabora un documento: La Sperimentazione Farmacologica sulle Donne
2011	AIFA istituisce un gruppo di lavoro <i>Farmaci e Genere</i> che raccoglie numerosi esperti del settore in campo europeo.
2012	Premio Gender Innovation - SIF, Prof. Pier Luigi Canonico
2017	<i>Assicurare il farmaco giusto per il paziente giusto - SIF, Prof. Alessandro Mugelli</i>



**Università
degli Studi
di Ferrara**

Centro Universitario di Studi
sulla Medicina di Genere
*University Center for Studies
on Gender Medicine*



Unico centro interdipartimentale

(Dip.to di Morfologia, Chirurgia e Medicina Sperimentale; Dip.to di Scienze Biomediche e Chirurgiche Specialistiche; Dip.to di Scienze Mediche)

Unico centro afferente ad Università Pubblica In Italia

(Università degli Studi di Ferrara)

Finanziato dal MIUR

Accordo con L'Istituto Superiore di Sanità

Accordo con l'Ufficio Impatto Valutazione Senato



**Università
degli Studi
di Ferrara**

Centro Universitario di Studi
sulla Medicina di Genere
*University Center for Studies
on Gender Medicine*



Università
degli Studi
di Ferrara

con il Patrocinio di



**Centro Studi di Medicina di Genere:
le ragioni di un Centro Universitario**

Convegno

Venerdì 29 giugno 2018

Ore 9.00 - 13.00

Dipartimento di Economia e Management - Aula Magna
Palazzo Costabili, Via Voltapalette 11 Ferrara

Direttrice: Tiziana Bellini
**Vice-direttrici: Fulvia Signani,
Rosa Maria Gaudio**
**Consiglio Direttivo: Gloria Bonaccorsi,
Barbara Bramanti, Alessandra Carè,
Donato Gemmati, Lamberto Manzoli,
Maria Roberta Piva, Michele Rubini,
Katia Varani**



Medicina di Genere
Orgoglio e Pregiudizio

SABATO 6 OTTOBRE 2018

ORE 17-20

*Evento inserito nel programma "Intanto a Unife"
in occasione di "Internazionale a Ferrara" 2018*



Sito web:
www.unife.it/centri/gender-medicine/it

e-mail:
cumedgenere@unife.it



Formazione: - Inserimento dell'approccio sesso/genere negli insegnamenti afferenti al Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia e ai Corsi di Laurea delle Professioni Sanitarie
- Aggiornamento del personale medico e delle professioni sanitarie

Ricerca: - Promozione e sviluppo della Ricerca Scientifica (ottimizzazione della metodologia, progetti trasversali, interdisciplinarietà, partecipazione a progetti scientifici finalizzati e promossi da enti pubblici di ricerca)
- Collaborazioni con diversi enti e gruppi di ricerca nazionali e internazionali

Osservatorio: monitoraggio e creazione di Registri sulla Violenza di Genere



Formazione

- Inserimento dell'approccio sesso/genere negli Obiettivi e Insegnamenti del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia e dei Corsi di Laurea delle Professioni Sanitarie;
- Aggiornamento del personale medico e delle professioni sanitarie con Fad specifiche e seminari;
- Ideazione di un modello per l'inserimento dell'approccio sesso/genere negli obiettivi didattici del Corso di laurea in Medicina e Chirurgia, modello raccomandato a tutte le Università dalla Conferenza permanente dei Presidenti di corso di Laurea di Medicina e Chirurgia.

L'obiettivo è stato quello di dimostrare come la Medicina di Genere consenta di orientare l'attenzione comparativa tra uomini e donne per una appropriatezza della cura sempre più personalizzata.



Formazione



La Medicina di genere
comparirà nel
DIPLOMA SUPPLEMENT
(nell'allegato che descrive gli
obiettivi formativi)
**Comune a tutti gli studenti
europei !!!**



Scrivendo nel programma
l'attenzione al sesso/genere
questo argomento non verrà
solo **svolto** ma potrà essere
monitorato migliorando così la
qualità del corso di laurea

*59 Corsi di Laurea in Medicina e chirurgia Italiani hanno approvato la mozione
Circa 40 Università hanno già inserito con varie modalità nel percorso di formazione l'attenzione alle
differenze di sesso/genere e di popolazione.*

Insegnare la Medicina con l'attenzione
alle differenze di sesso/genere
DEVE AVER RISCONTRO
negli obiettivi e risultati di
apprendimento del corso

**la Medicina di Genere
diventerà il normale
approccio metodologico della
Medicina**

*Teaching and researching
to cure and care*



Monitoraggio

VIOLENZA di GENERE attraverso l'avvio di uno studio interdisciplinare per ottenere un modello di rendicontazione degli effetti della violenza su donne, ma anche su uomini, che includa forme di ipotesi di reato diverse come tentato omicidio o istigazione al suicidio.

Il modello potrà permettere un confronto paritetico con altri Paesi e si baserà su dati di cronaca, sanitari, ma anche desunti dall'autorità giudiziaria, volti ad accertare la effettiva natura "di genere" della violenza.

- **Gestione delle Malattie** ovvero sviluppare sistemi diagnostici e terapeutici adeguati e sempre più personalizzati.
- **Gestione dei Problemi Sociali** attraverso il miglioramento della consapevolezza e la rendicontazione per monitorare l'estensione nel territorio.





Osservatorio dinamico della Medicina di Genere

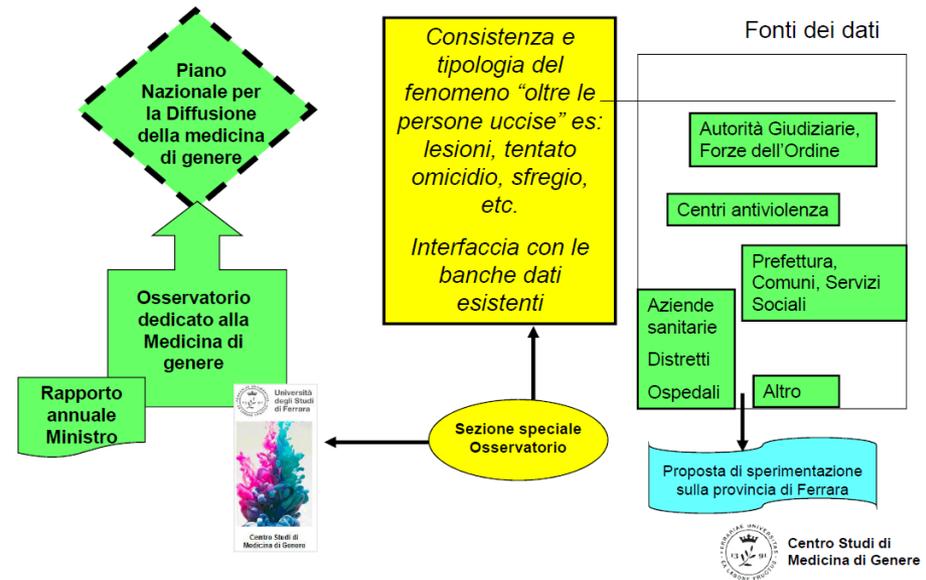
Accordo di collaborazione scientifica con ISS per :

✓ georeferenziare iniziative, eventi convegnistici, comunicativi, formazione universitaria ed ECM, azioni di coinvolgimento di professionisti della salute e cittadini

✓ raccogliere, coordinare e gestire dati epidemiologici e clinici

Obiettivo :
monitorare l'estensione nel territorio nazionale della pratica innovativa attent alle differenze di sesso e genere per superare disuguaglianze di diffusione

Modello per la rilevazione dei dati riferiti alla violenza di genere



Università degli Studi di Ferrara

Centro Universitario di Studi sulla Medicina di Genere
University Center for Studies on Gender Medicine



Ricerca Scientifica

Promozione e Sviluppo della Ricerca Scientifica (ottimizzazione della metodologia, progetti trasversali, interdisciplinarietà, partecipazione a progetti scientifici finalizzati promossi da enti pubblici di ricerca);

- Collaborazioni con diversi Enti e Gruppi di Ricerca Nazionali e Internazionali.

Tematiche diverse:

Patologie Croniche Neurodegenerative

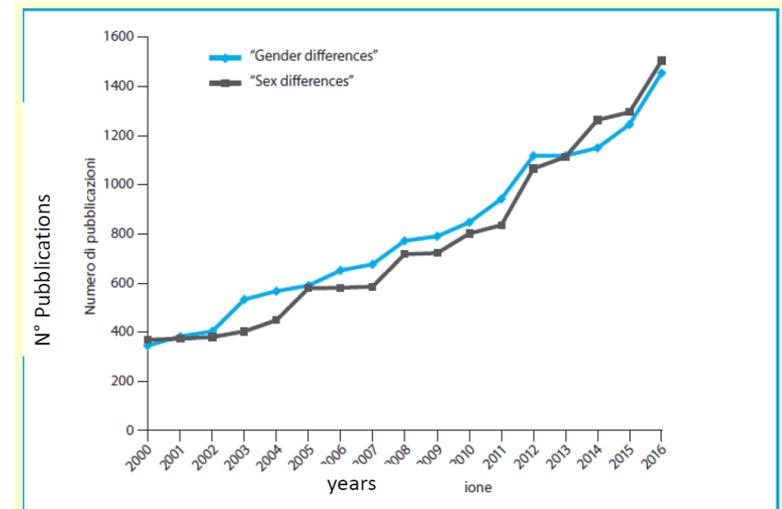
Patologie Cardiovascolari

Patologie Croniche Infiammatorie

Osteoporosi

Antropologia

Tumori



Scientific publications (on Web of Science) on gender medicine

Acknowledgment



Tiziana Bellini



Fulvia Signani



Lamberto Manzoli



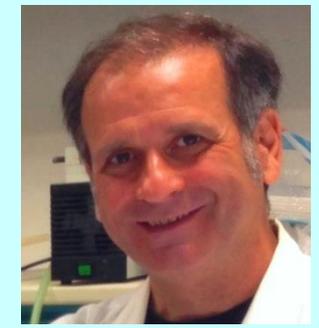
Donato Gemmati



Maria Roberta Piva



Gloria Bonaccorsi



Michele Rubini



Rosa Maria Gaudio



Barbara Bramanti



Katia Varani



Alessandra Carè

Differenze di Genere e FARMACI

La conoscenza delle **differenze di genere** favorisce una maggiore appropriatezza della terapia farmacologica ed una migliore tutela della salute per entrambi i generi (farmacoterapia su misura).

Raccolta di informazioni:

- farmacodinamiche e farmacocinetiche nel sesso femminile;
- sulla trasferibilità degli studi preclinici in clinica;
- sulle interazioni delle associazioni estro-progestiniche con gli altri farmaci;
- sulle risposte farmacologiche nelle varie età della vita in funzione della ciclicità della vita riproduttiva.

Corretta somministrazione dei farmaci (regola delle **8G**)

Giusto farmaco, Giusta dose, Giusta via di somministrazione, Giusto orario,
Giusta persona, Giusta registrazione, Giusto controllo,

GIUSTO GENDER



Obiettivi futuri

- Ottimizzare la **Terapia Farmacologica** ovvero la capacità di curare i soggetti di entrambi i sessi.
- Aumentare le sperimentazioni precliniche e cliniche secondo una **prospettiva di genere** inserendo sottogruppi per differenze quali il genere, l'effetto degli ormoni esogeni, il peso corporeo, l'età, l'etnia di appartenenza, l'interazione tra farmaci.
- Migliorare la conoscenza in campo Farmacologico sviluppando alleanze tra Università e Ditte Farmaceutiche al fine di evidenziare le **differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche legate all'uso di nuovi farmaci**.



Take Home Message



La conoscenza delle differenze di Genere in Farmacologia favorisce una maggiore appropriatezza della Terapia Farmacologica personalizzata ed una migliore tutela della salute per entrambi i Generi (Farmacoterapia su misura).