

Risk Forum Management-Arezzo
21-24/11/2023

**Come aumentare il rigore scientifico
della ricerca per accorciare i tempi della
applicazione della medicina di genere**

Flavia Franconi
Consorzio Interuniversitario INBB-Sassari

Definizione di Sesso e Genere

Il **sesso** è un fattore biologico che dipende dai geni, dagli ormoni che impattano sulla anatomia, sulla fisiologia, sulla biochimica etc. L'uomo e la donna differiscono in tutti gli organi ed apparati e non solo in quello riproduttivo.

Il **Genere** è un costrutto sociale che definisce l'apparenza, le azioni, i pensieri, i comportamenti associate all'essere maschio od all'essere femmina o altro. Esso varia nel tempo e nei luoghi e dipende dai contesti culturali, religiosi etc. Esso include 5 elementi ed esattamente quelli relazionali, gerarchici, storici, istituzionali e contestuali

**Le donne non
sono uomini
più piccoli**



...“Uomini e donne non sono solo sé stessi: sono anche la regione dove sono nati, la casa o l'aia dove hanno imparato a camminare, i giochi con cui si sono divertiti da bambini, i racconti delle vecchie comari uditi di straforo, i cibi che mangiavano, le scuole che hanno frequentato, gli sport che l'interessavano, i poeti che leggevano, il dio in cui credevano. Tutte queste cose li hanno resi ciò che essi sono”.

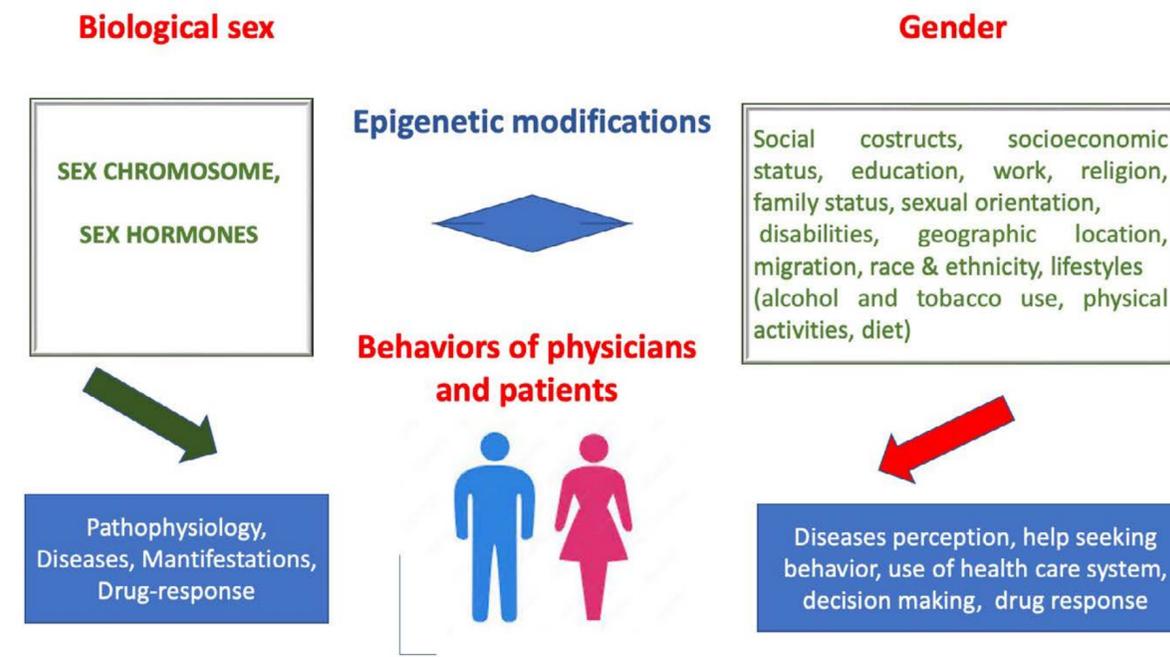
W. Somerset Maugham. Il filo del rasoio. Gli Adelphi



Molte persone e purtroppo anche molti lavori scientifici **usano genere e sesso come sinonimi ma come abbiamo visto sono due concetti diversi**. Nella vita reale sesso e genere interagiscono strettamente e costantemente fra loro fino a formare dei nodi gordiani. **Tanto che molti autori preferiscono parlare di medicina basata sul sesso e genere**

Molte persone compreso giornalisti, medici e ricercatori usano **genere come sinonimo di donna** creando una grande confusione che conduce ad occultare gli specifici bisogni di genere degli uomini.

Sesso e genere non sono sinonimi e la medicina di genere non è la medicina delle donne



Sex and gender based differences in health and medicine

Le donne fumano sigarette a basso tasso di nicotina rispetto agli uomini, ed inalano meno profondamente degli uomini, ma hanno più difficoltà a smettere di fumare e ricadono più facilmente nella tossicodipendenza.

0091-4897/05/57(01-79-115)17.00
 PSYCHOLOGICAL REVIEWS
 Copyright © 2005 by The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics
 Pharmacol Rev 57:79-115, 2005

Vol. 57, No. 1
 01384930
 Printed in U.S.A.

Metabolism and Disposition Kinetics of Nicotine

JANNE HUKKANEN, PEYTON JACOB III, AND HEAL L. BENOWITZ
 Division of Clinical Pharmacology and Experimental Therapeutics, Medical Service, San Francisco General Hospital Medical Center, and the Departments of Medicine and Psychiatry, University of California, San Francisco, California

... Il metabolism della nicotina è maggiore nelle donne vs gli uomini ed è > dagli OC e dalla gravidanza



Am J Transl Res 2020;12(6):2998-3010
www.ajtr.org / ISSN:1943-8141/AJTR104661

Original Article
Cigarette smoking affects the differences between male and female phenotypes

Ilaria Campesi^{1,2*}, Luigi Milella^{3*}, Mario Palermo⁴, Giovanni Sotgiu⁵, Giorgio Reggiardo⁶, Flavia Franconi⁷



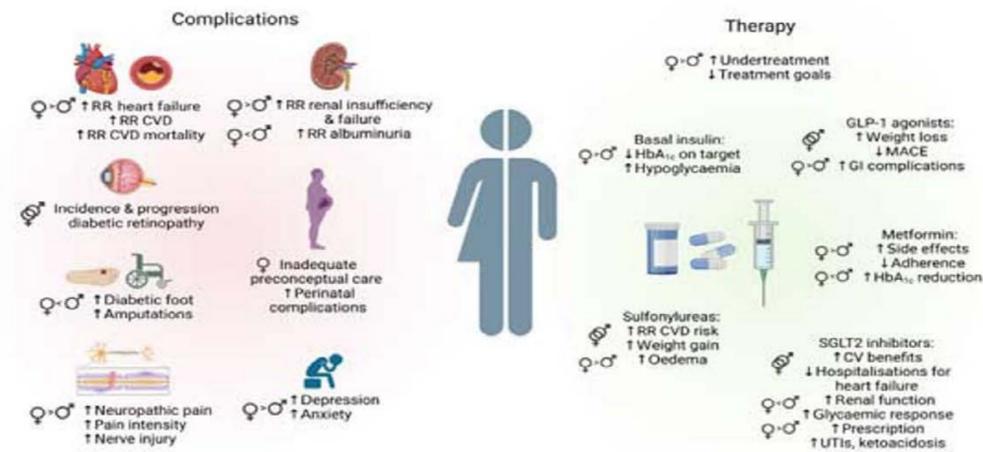
Combined oral contraceptives modify the effect of smoking on inflammatory cellular indexes and endothelial function in healthy subjects

Ilaria Campesi^{1,2*}, Andrea Montella^{3*}, Giovanni Sotgiu⁴, Simone Dore⁵, Ciriaco Carru⁶, Angelo Zinellu⁷, Mario Palermo⁸, Flavia Franconi⁹



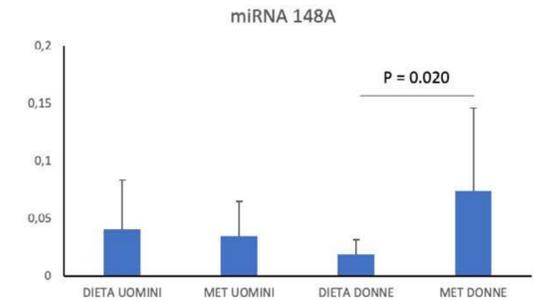
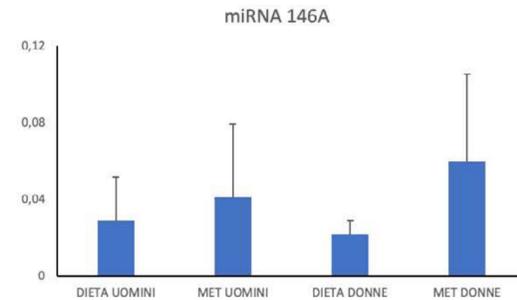
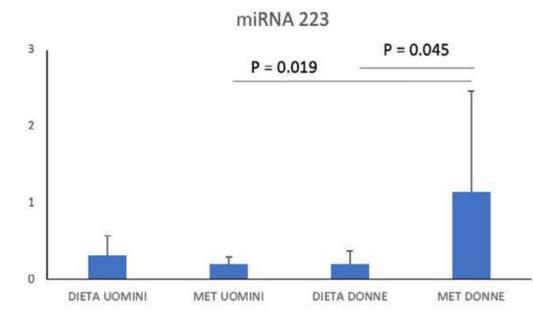
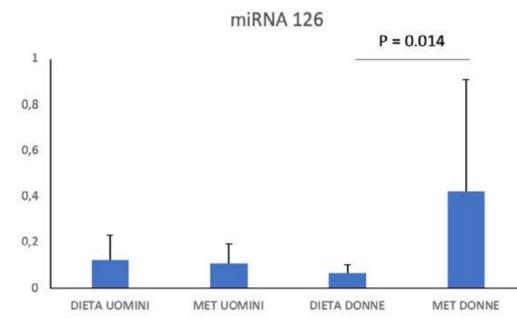
Smoking and combined oral contraceptives should be considered as an independent variable in sex and gender-oriented studies

Ilaria Campesi^{1,2*}, Andrea Montella^{3*}, Giovanni Sotgiu⁴, Laura Saderi⁵, Giancarlo Tonolo⁶, Giuseppe Seghieri⁷, Flavia Franconi⁸



Kautzky-Willer et al (2023) Diabetologia DOI 10.1007/s00125-023-05891-x
 © The Authors 2023. Distributed under the terms of the CC BY 4.0 Attribution License
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. Created in BioRender.com

Diabetologia



I Fattori di rischio cardiovascolari

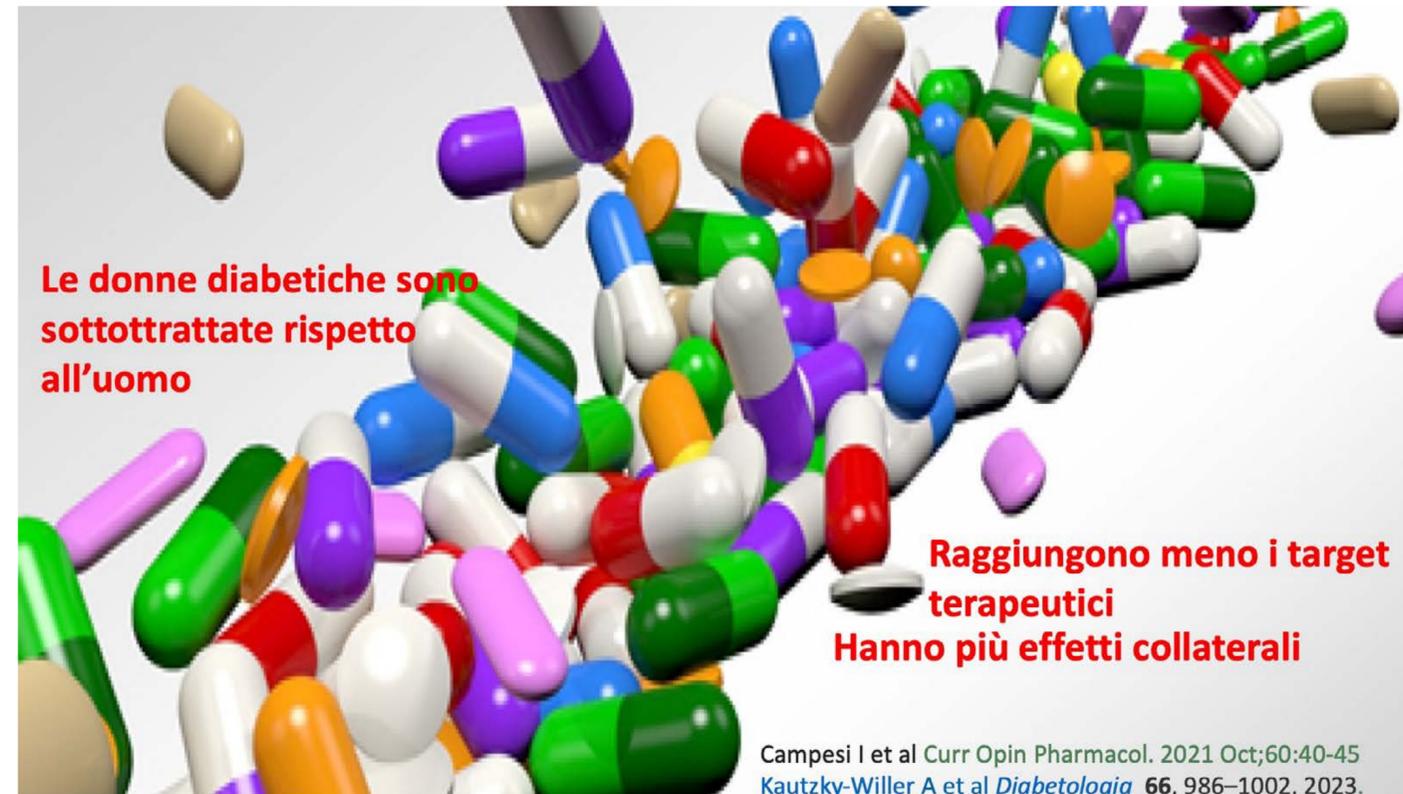
I fattori di rischio tradizionali come diabete, ipertensione arteriosa, obesità, fumo hanno un impatto maggiore nelle donne che negli uomini
Esistono specifici fattori di rischio per le donne come l'età del menarca e della menopausa, infertilità, la PCOS, ART, e fattori legati alla gravidanza
Alcune malattie (SLE, RA, e depressione) che prevalgono nelle donne sono fattori di rischio aggiuntivi
•(Atherosclerosis 2023 Nov:384:117269).

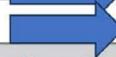
Diabetes mellito

Uno studio Italiano evidenzia che le donne diabetiche hanno un minore accesso ai centri diabetologici rispetto agli uomini [Nuovi Annali AMD 2020 accessed on 8 June 2021].

Sempre in Italia, le donne sono meno trattate con anti-pertensivi e ipoglicemizzanti e quando sono trattate ricevono meno ipoglicemizzanti con reno-ardio protezione dimostrata [Società Italiana di Diabetologia Osservatorio ARNO 2019. [(accessed on 8 June 2021)]. Available online:].

Essere donna, essere giovani, essere depressi ed essere non caucasici sono fattori di rischio per una bassa aderenza al trattamento. Aderenza che varia in funzione del tipo di farmaco (Diabetes Ther 2018;9:229, Diabetes Res. Clin. Pract. 2010;87:302), Gli operatori sanitari sono essenziali per l'aderenza e le donne rispondono maggiormente degli uomini se la comunicazione è empatica (Chronic Illn. 2018;14:243-255) specialmente nei pazienti con basso livello di istruzione e sociale (Health Educ. Behav. 2017;44:285, Ann. Intern. Med. 2014;161((Suppl. S10)):S13).



| Spesa media / anno | Femmine (N=341.269) | Maschi (N=355.939) | Δ% Femmine vs Maschi |
|---|------------------------|-----------------------|----------------------------|
| Costo per persona con diabete  | € 2.587 | € 3.077 | -16% |
| Farmaceutica | € 1.063 | € 1.168 | -9% |
| di cui per antidiabetici anti-iperglicemici  | € 233 (22%) | € 264 (23%) | -12% |
| Dispositivi (strisce, siringhe, aghi, lancette) | € 99 | € 97 | 2% |
| Ricoveri ospedalieri  | € 1.004 | € 1.300 | -23% |
| Specialistica  | € 421 | € 512 | -18% |
| Costo per persona trattata con farmaci anti-iperglicemici | | | |
| Spesa media per trattato (tutti i farmaci) | € 1.111 | € 1.207 | -8% |
| di cui per farmaci anti-iperglicemici (%) | € 267 (24%) | € 292 (24%) | -9% |
| Dispositivi diagnostico-terapeutici (AIR) | € 208 | € 192 | 8% |
| Costo per persona con almeno un ricovero nell'anno | | | |
| Spesa media per ricoverato | € 6.479 | € 7.588 | -15% |
| Costo negli utilizzatori della specialistica | | | |
| Spesa media per utilizzatore specialistiche e diagnostiche | € 508 | € 615 | -17% |

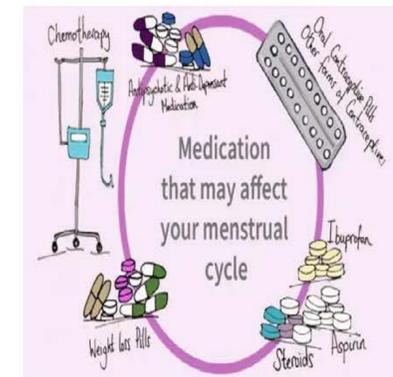
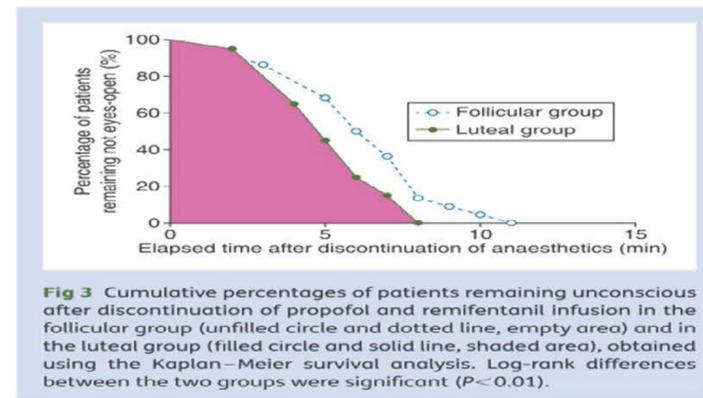
Società Italiana di Diabetologia Osservatorio ARNO 2019. [(accessed on 8 June 2021)]. Available online

Journal Pre-proofs

Sex differences in drug processing

| FEMALES | Physiological Differences | MALES |
|---|---|---|
| Body composition | | |
| Slower processing of most drugs More accumulation of lipophilic drugs Different concentrations of hydrophilic drugs (also dependent on stages of menstrual cycle) | <ul style="list-style-type: none"> ↑ Fat mass ↓ Lean mass ↑ Free water | Faster processing of most drugs Less accumulation of lipophilic drugs Different concentrations of hydrophilic drugs |
| Higher resting heart rate Longer QT intervals Higher risk of arrhythmias | ↑ Variation in heart rate | Lower resting heart rate Shorter QT intervals Lower risk of arrhythmias |
| Slower absorption of drugs | ↓ Gastric motility | ↑ Faster absorption of drugs |
| Different expression of cytochrome P450 (more CYP3A4 in women) | ↓ Stomach pH | ↑ Different expression of cytochrome P450 (more CYP2D6 and CYP2E1 in men) |
| Oestrogen and progesterone compete with drugs for degradation by CYP450 | ↓ Liver enzymes | ↑ |
| Slower excretion of drugs | ↓ Kidney excretion | ↑ Faster excretion of drugs |

Figure 3. Physiological differences in males and females that can affect drug processing. Adapted with permission from [49].



Durante la fase luteale si hanno anche più ADR (nausea e vomito) rispetto alla fase follicolare (Fu F et al Brit J Anaesthesia 112: 506, 2014)

A ciò che non si pensa



Lo spessore del grasso sottocutaneo a livello dei glutei è maggiore nelle donne che negli uomini ma si usano aghi sempre della stessa lunghezza. Infatti, il successo di una iniezione intramuscolare è più basso nelle donne (Soliman et al., 2018). A

A ciò che non si pensa

..... Portato una cintura di sicurezza in macchina o hai avuto un trauma al collo in seguito ad un incidente ?

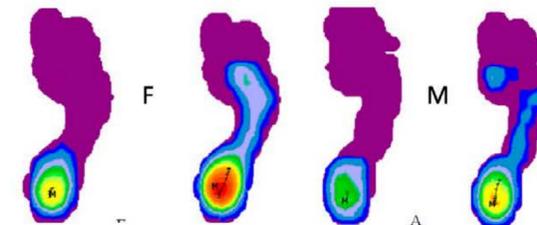


Se si, ti sarai accorto che le cinture di sicurezza sono costruite per il torace di un uomo anche se la Differenza tra un torace di un uomo e di una donna è chiaramente visibile

..... Hai sperimentato un disagio con l'uso di alcune scarpe?
Ricordati che esse sono state disegnate considerando il piede di un uomo



Appl. Sci. 2019, 9, 3611



1990 – Un errore metodologico

N.I.H. neglects women, study says” - NYT June 19, 1990:C6

2019-L’errore metodologico permene

[Franconi F et al Sex-Gender Variable: Methodological Recommendations for Increasing Scientific Value of Clinical Studies. Cells. 2019;8\(5\):476](#)

L’esclusione degli animali femmina, e delle cellule femminili e delle donne e di altri generi crea distorsioni

e

riduce il valore scientifico delle ricerche in tutti i campi.

Bias di conoscenza

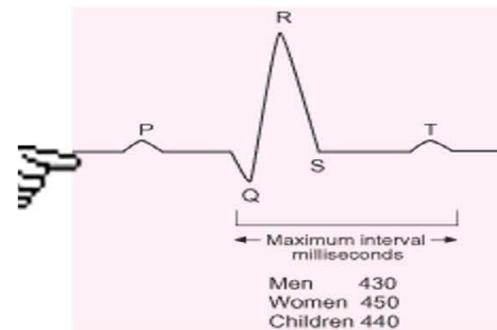
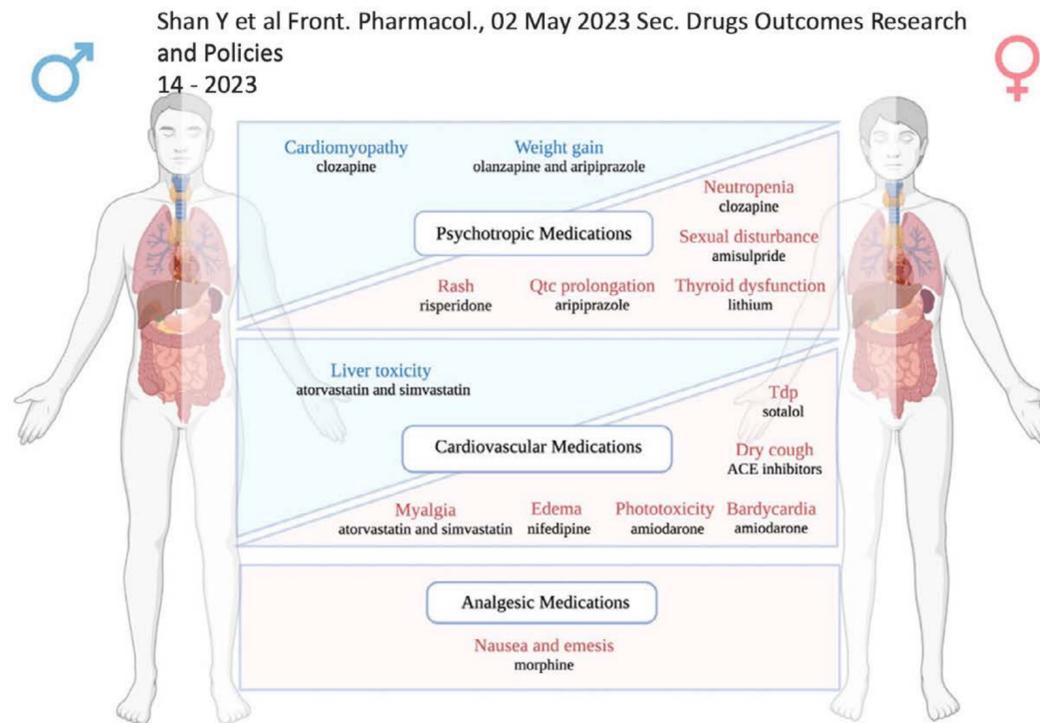


Table 1: Prescription Drugs Withdrawn From the United States Market, Jan. 1, 1997 Through Dec. 31, 2000

| Drug | Type of Drug | Date Approved | Date Withdrawn | Primary Health Risk |
|--|----------------------|---------------|----------------|--|
| Prescription Drugs With Evidence of Greater Health Risks in Women | | | | |
| Pondimin (fenfluramine hydrochloride) | Appetite suppressant | 6/14/1973 | 9/15/1997 | Valvular heart disease |
| Redux (dexfenfluramine hydrochloride) | Appetite suppressant | 4/29/1996 | 9/15/1997 | Valvular heart disease |
| Seldane [®] (terfenadine) | Antihistamine | 5/8/1985 | 2/27/1998 | Torsades de Pointes (potentially fatal irregular heartbeat) |
| Posicor (mibefradil dihydrochloride) | Cardiovascular | 6/20/1997 | 6/8/1998 | Lowered heart rate in elderly women and adverse interactions with 26 other drugs |
| Hismanal (astemizole) | Antihistamine | 12/19/1988 | 6/18/1999 | Torsades de Pointes |
| Rezulin (troglitazone) | Diabetic | 1/29/1997 | 3/21/2000 | Liver failure |
| Propulsid [®] (cisapride monohydrate) | Gastrointestinal | 7/29/1993 | 7/14/2000 | Torsades de Pointes |
| Lotronex (alosetron hydrochloride) | Gastrointestinal | 2/9/2000 | 11/28/2000 | Ischemic colitis (intestinal inflammation due to lack of blood flow) |



Quello che deve finire

Le donne hanno il 50% di probabilità in più in confronto ad un uomo di ricevere una diagnosi iniziale errata di infarto del miocardio (Brit Heart Association, 2023)

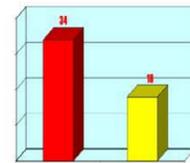
Le donne ricevono meno trattamenti salvavita dopo un infarto (Brit Heart Association, 2023, Programma Nazionale Esiti -Agenas, 2023). Sono le donne più giovani (<55 anni) quelle che arrivano più tardi alla diagnosi ed al trattamento (Martinho M et al Heart Failure *Prague, Czechia – 22 May 2023*). Tali ricercatori hanno anche evidenziato che sia a 30 giorni che dopo 5 anni dall'infarto la mortalità per tutte le cause e gli eventi cardiovascolari maggiori sono maggiori nelle donne.

Alle donne vengano prescritti meno **farmaci** per prevenire un secondo infarto

Quello che dobbiamo fare



Uno studio condotto su un milione di pazienti evidenzia che le donne operate da chirurghi di sesso femminile avevano una mortalità ridotta, minori riammissioni ospedaliere, e minore complicazioni a 90 giorni e 1 anno dopo interventi chirurgici elettivo e d'urgenza (*JAMA Surg.* Published online August 30, 2023).



Domenighetti et al. NEJM (1985)

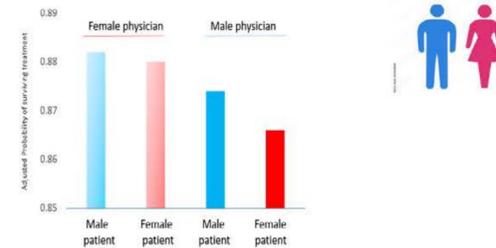
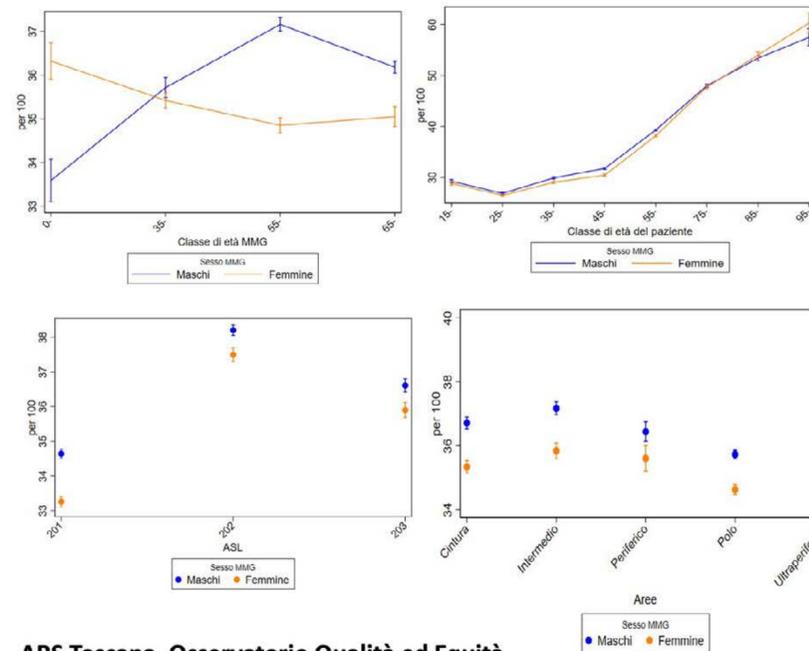


Figure 4. Probability of survival from cardiac treatment in Florida emergency departments, 1991-2010, showing results separately according to the sex of the physician attending and the sex of the patient. This figure was drawn using approximate results derived from the source paper [15].

For those who survive a MI and leave hospital, women tend to have worse survival and be more

Woodward Int. J. Environ. Res. Public Health 2019, 16, 1165;

% prescrizione di almeno un antibiotico: 35%



Residenti in Toscana, età 18+, con un MMG che ha almeno 250 pazienti, residente da due anni prima dell'anno in studio, 2019-2022



ARS Toscana, Osservatorio Qualità ed Equità

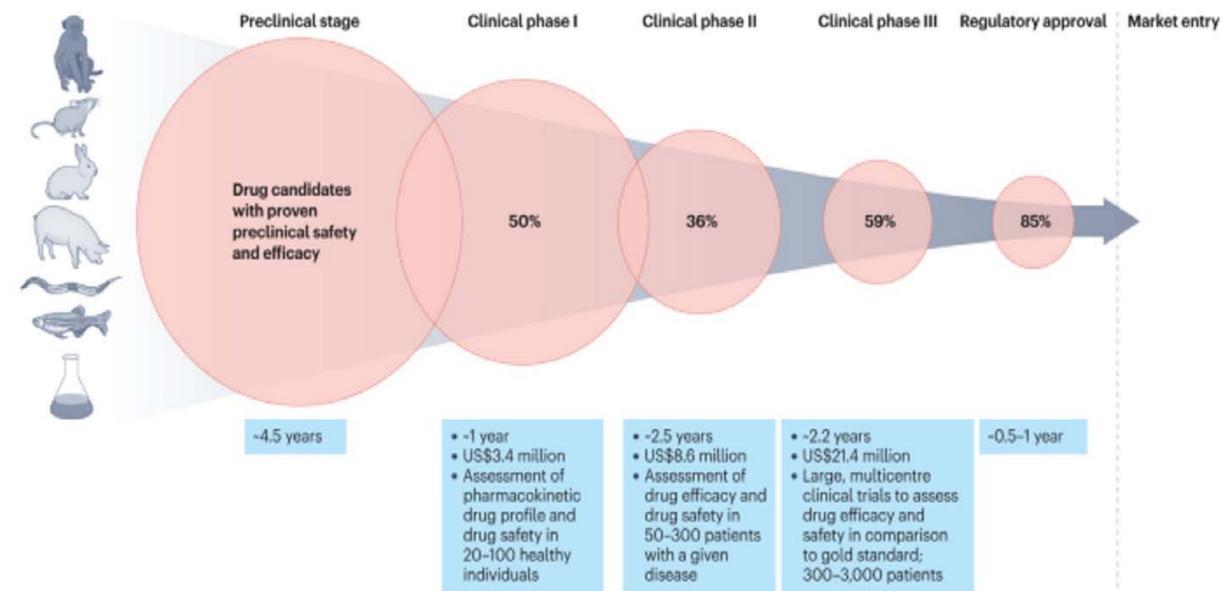
“Knowing is not enough; we must apply. Willing is not enough; we must do.” —Goethe



... la salute e la sicurezza non sono cose che si raggiungono come se accadessero per caso, ma il risultato di un consenso collettivo e di un pubblico investimento....”

Nelson Mandela





Loewa, A., Feng, J.J. & Hedtrich, S. *Nat Rev Bioeng* 1, 545–559 (2023).

Tuttavia un numero crescente di ricerche ha rivelato che un certo numero di eccipienti provocano **effetti biologici** che possono alterare i risultati del trattamento

effetto dell'eccipiente **polietilenglicole 400** (PEG 400) sulla biodisponibilità orale e permeabilità intestinale della **cimetidina** in volontari umani maschi e femmine

Gli eccipienti

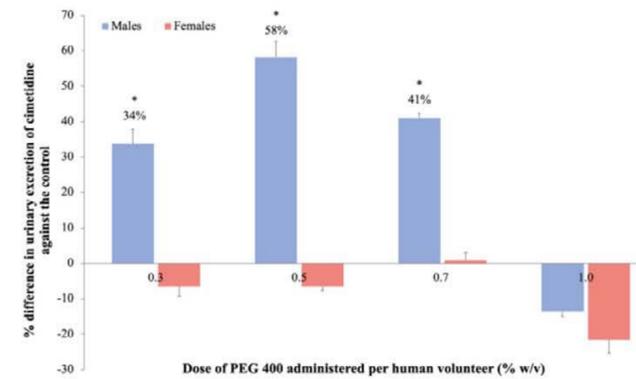
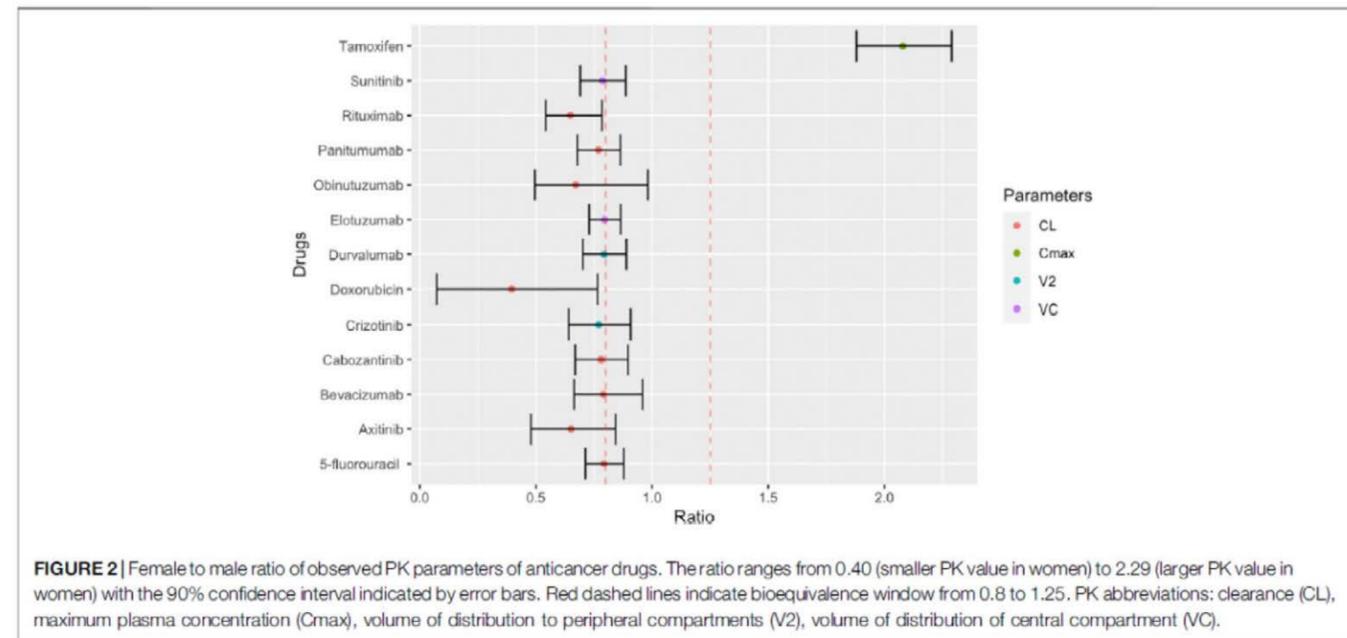


Figure 1. Percentage difference of the cumulative urinary excretion of cimetidine with different doses of PEG 400 against the control (cimetidine alone) in male and female human volunteers (mean \pm S.D., $n = 6$). * Denotes statistical significance against the control ($p < 0.05$).

| | |
|--|---|
| Abdominal pain: 2.22 (1.27-3.88) | Libido decreased: 0.05 (0.01-0.34) |
| Abdominal pain upper: 1.98 (1.02-3.84) | Neuropathy peripheral: 0.30 (0.10-0.90) |
| Abnormal dreams: 3.37 (1.21-9.36) | Pancreatitis: 0.44 (0.19-0.98) |
| Alopecia: 4.70 (3.14-7.01) | Pollakuria: 0.26 (0.10-0.69) |
| Anxiety: 3.41 (1.35-8.65) | Tendon rupture: 0.26 (0.10-0.69) |
| Depressed mood: 2.12 (1.09-4.46) | |
| Dry mouth: 2.21 (1.09-4.46) | |
| Dyspnoea: 1.56 (1.07-2.27) | |
| Haematoma: 2.41 (1.08-5.36) | |
| Headache: 1.68 (1.23-2.28) | |
| Insomnia: 2.03 (1.44-2.87) | |
| Muscle disorder: 3.61 (1.17-11.20) | |
| Nausea: 1.87 (1.24-2.81) | |
| Neuralgia: 5.22 (1.49-18.31) | |
| Oedema: 4.22 (1.39-12.81) | |
| Pain in extremity: 2.20 (1.22-3.97) | |
| Palpitations: 1.54 (1.05-2.27) | |
| Poor quality sleep: 3.61 (1.17-11.20) | |
| Swollen tongue: 7.23 (1.62-32.29) | |
| Weight increased: 5.51 (2.43-12.47) | |



Dati dal centro di farmacovigilanza olandesi (Brit J Pharmacol 85,1507-1515, 2019)



Delitti in materia di violazione del diritto d'autore (Art. 25-novies, D.Lgs. n. 231/2001) [articolo aggiunto dalla L. n. 99/2009]

- Messa a disposizione del pubblico, in un sistema di reti telematiche, mediante connessioni di qualsiasi genere, di un'opera dell'ingegno protetta, o di parte di essa (art. 171, legge n.633/1941 comma 1 lett. a) bis)
- Reati di cui al punto precedente commessi su opere altrui non destinate alla pubblicazione qualora ne risulti offeso l'onore o la reputazione (art. 171, legge n.633/1941 comma 3)
- Abusiva duplicazione, per trarne profitto, di programmi per elaboratore; importazione, distribuzione, vendita o detenzione a scopo commerciale o imprenditoriale o concessione in locazione di programmi contenuti in supporti non contrassegnati dalla SIAE; predisposizione di mezzi per rimuovere o eludere i dispositivi di protezione di programmi per elaboratori (art. 171-bis legge n.633/1941 comma 1)
- Riproduzione, trasferimento su altro supporto, distribuzione, comunicazione, presentazione o dimostrazione in pubblico, del contenuto di una banca dati; estrazione o reimpiego della banca dati; distribuzione, vendita o concessione in locazione di banche di dati (art. 171-bis legge n.633/1941 comma 2)
- Abusiva duplicazione, riproduzione, trasmissione o diffusione in pubblico con qualsiasi procedimento, in tutto o in parte, di opere dell'ingegno destinate al circuito televisivo, cinematografico, della vendita o del noleggio di dischi, nastri o supporti analoghi o ogni altro supporto contenente fonogrammi o videogrammi di opere musicali, cinematografiche o audiovisive assimilate o sequenze di immagini in movimento; opere letterarie, drammatiche, scientifiche o didattiche, musicali o drammatico musicali, multimediali, anche se inserite in opere collettive o composite o banche dati; riproduzione, duplicazione, trasmissione o diffusione abusiva, vendita o commercio, cessione a qualsiasi titolo o importazione abusiva di oltre cinquanta copie o esemplari di opere tutelate dal diritto d'autore e da diritti connessi; immissione in un sistema di reti telematiche, mediante connessioni di qualsiasi genere, di un'opera dell'ingegno protetta dal diritto d'autore, o parte di essa (art. 171-ter legge n.633/1941)
- Mancata comunicazione alla SIAE dei dati di identificazione dei supporti non soggetti al contrassegno o falsa dichiarazione (art. 171-septies legge n.633/1941)
- Fraudolenta produzione, vendita, importazione, promozione, installazione, modifica, utilizzo per uso pubblico e privato di apparati o parti di apparati atti alla decodificazione di trasmissioni audiovisive ad accesso condizionato effettuate via etere, via satellite, via cavo, in forma sia analogica sia digitale (art. 171-octies legge n.633/1941).

[Torna all'inizio](#)