

SURVEY

Cosa sappiamo del funzionamento dei farmaci in relazione al genere? I risultati della survey “Farmaci e Genere”

What do we know about drug functioning according to gender? The results of the “Drugs and Gender” survey

Elisabetta Brun¹, Chiara Giuliani², Anna Bogazzi³, Maria Rosaria Cristofaro⁴, Annalisa Giancaterini⁵, Annalisa Giandalia⁶, Riccardo Candido⁷, Graziano Di Cianni⁸, Patrizia Ruggeri⁹, Angela Napoli^{10,11}, per conto del gruppo di studio AMD Donna e genere

¹UOC Malattie Endocrine, del Ricambio e della Nutrizione, Ospedale Civile, Vicenza. ²Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università La Sapienza, Roma. ³SSVD Diabete e Malattie Endocrine, ASL TO3. ⁴SC Diabete e malattie Endocrine, Ospedale Cardarelli, Campobasso. ⁵UOSD Malattie Endocrine, Metaboliche e della Nutrizione, ASST Brianza, Ospedale di Desio. ⁶Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina. ⁷Servizio di Diabetologia, Ospedale Universitario di Trieste. ⁸Diabete e Malattie Metaboliche, Unità Locale Toscana Nord-Est, Livorno. ⁹UOD Servizio di Diabetologia, ASST Cremona. ¹⁰International University of Health Sciences ‘Unicamillus’, Roma. ¹¹Ospedale Israelitico, Roma.

Corresponding author: elisabetta.brun@aulss8.veneto.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Brun E, Giuliani C, Bogazzi A, Cristofaro MR, Giancaterini A, Giandalia A, Candido R, Di Cianni G, Ruggeri P, Napoli A. Cosa sappiamo del funzionamento dei farmaci in relazione al genere? I risultati della survey “Farmaci e Genere”. JAMD 26:140–156, 2023

DOI 10.36171/jamd23.26.2.10

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received April, 2023

Accepted July, 2023

Published September, 2023

Copyright © 2023 E. Brun. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

Abstract

Drugs have different efficacy and toxicity profiles, according to gender. The “sexome” reflects the sum of sex-biased effects on gene networks and cell systems and leads to the main pharma-cokinetic and pharmacodynamic differences between sexes, with more side effects and lower dose requirement in women. Therefore, since 2014, it has been recommended to design clinical trials equally involving both sexes/genders, since so far male participation has always been prevalent.

The aim of this survey was to explore the level of Italian diabetologists awareness and knowledge about sex-related metabolism and effects of drugs which are frequently used for treatment and prevention of diabetes and its complications. Consistent with the historical period, in-depth study on Sars- Cov 2 vaccines was included.

The survey, which included fifteen multiple choice questions, was sent to AMD members (Associazione dei Medici Diabetologi) from the 1st of May to the end of June 2022. A hundred-twenty-eight diabetologists, working in the outpatient clinics and hospitals of the National Health System located throughout the national territory, replied to the survey.

The answers to the survey show that the greatest uncertainty was about the use of ‘cardiovascular’ drugs, such as spironolactone and anti-hypertensive drugs, while the best knowledge was for antidiabet-

*Le due autrici hanno contribuito in egual misura alla stesura di questo articolo.

ic agents, in particular metformin. Little is known about the effects of the Sars-Cov2 vaccines in the two genders.

Despite the limitations of the study due to the small sample size (128 participants, about 10% of AMD subscribers), the “gender and drugs” survey highlighted the need to train diabetologists on different drug response according to sex, as well as to design studies focusing on sex-related disparities in dose, efficacy and side effects of drugs, promoting gender equity in health care.

KEY WORDS gender; drugs; knowledge; equity.

Riassunto

È ormai noto che i farmaci presentano una diversa efficacia e tossicità nei due sessi. Il “sessoma”, ovvero l’insieme degli effetti indotti dal sesso sul network genico e sui sistemi cellulari, è alla base delle principali differenze tra i sessi in termini di farmacocinetica e farmacodinamica e tali differenze sono in parte reversibili.

In generale il sesso femminile presenta un minore assorbimento, metabolismo ed eliminazione dei farmaci, che provocano maggiori effetti collaterali e necessitano di dosaggi minori.

Dal 2014 viene pertanto raccomandato di contemplare una pari presenza dei due generi negli studi clinici, dal momento che la partecipazione maschile è sempre stata prevalente.

Lo scopo di questa survey è stato di esplorare il livello di conoscenza e consapevolezza dei diabetologi italiani sul diverso funzionamento dei farmaci di più comune utilizzo per la cura e prevenzione del diabete e delle sue complicanze nei due generi. Coerentemente al periodo storico è stato incluso anche un approfondimento sui vaccini anti Sars-Cov2.

La survey, che includeva quindici quesiti a risposta multipla, è stata indirizzata via mail ai membri dell’Associazione medici diabetologi (AMD) nei mesi di maggio e giugno 2022. Centoventotto diabetologi operanti nelle strutture del sistema sanitario di tutto il territorio nazionale hanno risposto alla survey.

Le risposte con maggiore incertezza riguardavano l’utilizzo di farmaci ‘cardiovascolari’, in particolare spironolattone ed anti-ipertensivi, mentre le conoscenze più sicure riguardavano gli ipoglicemizzanti, in particolare la metformina.

Gli effetti del vaccino anti Sars-Cov2 nei due generi erano poco noti.

Pur con i limiti della scarsa numerosità del campione (128 partecipanti, circa il 10% degli iscritti AMD),

la survey “genere e farmaci” ha evidenziato la necessità di informare e formare i diabetologi sulla differente risposta ai farmaci nei due sessi, oltre al bisogno di avviare e sviluppare un processo di sensibilizzazione e ricerca che porti alla stesura di indicazioni rigorose e specifiche su dosaggi, efficacia ed effetti collaterali dei farmaci correlati al sesso.

Questo approccio è alla base della promozione dell’equità di genere nella salute.

PAROLE CHIAVE genere; farmaci; conoscenze; equità.

Introduzione

La medicina di genere studia le differenze tra uomini e donne in termini di prevenzione, segni clinici, approccio terapeutico, prognosi, ed impatto psicosociale delle malattie.

È una dimensione sempre più attuale, spesso trascurata, che si arricchisce giorno dopo giorno di evidenze sulle differenze di efficacia e sicurezza dei farmaci legate al sesso. Di fatto il “sessoma”, ovvero l’insieme degli effetti indotti dal sesso sul network genico e sui sistemi cellulari⁽¹⁾ è alla base delle principali differenze tra i sessi in termini di farmacocinetica e farmacodinamica. Tali differenze sono in parte reversibili, come evidenziato nell’iter che porta alla transizione di genere.

Il testosterone è il più forte determinante della risposta ai farmaci; in generale nel sesso maschile, si osserva un migliore assorbimento dei farmaci associato ad una maggiore clearance epatica e renale che determinano l’utilizzo di dosaggi maggiori ma con minore tossicità.

Viceversa il sesso femminile è fortemente influenzato dal sessoma.

Nelle donne, portatrici di due cromosomi X, avviene una inattivazione “random” dei geni di un cromosoma X, ma alcuni sfuggono a tale inattivazione (12-20% nella razza umana). Tali geni x-linked vengono espressi maggiormente e possono influenzare la maggiore risposta ad alcuni farmaci. Inoltre, nelle donne vi sono notevoli fluttuazioni ormonali durante il ciclo mestruale, la gravidanza, la menopausa che influenzano la clearance dei farmaci.⁽²⁾

Storicamente le donne sono state escluse dagli studi clinici per preservarne la salute riproduttiva.

Nel 2001 è stato osservato che l’80% dei farmaci ritirati dal commercio dal 1997 al 2000 negli USA presentavano maggiori effetti collaterali nelle donne.

In generale, il sesso femminile presenta un minore assorbimento, metabolismo ed eliminazione dei

farmaci, che provocano maggiori effetti collaterali e necessitano di dosaggi minori.⁽²⁾

Dal 2014 viene raccomandato dall'NIH americano di contemplare una pari presenza dei due generi negli studi clinici, dal momento che la partecipazione maschile è sempre stata prevalente.

Nel gennaio 2018, in Italia, è stata promulgata la legge 3/2018 “Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della Salute”, che all'articolo 3 stabilisce e predispone il “Piano per l'applicazione e la diffusione della medicina di genere” nel Servizio Sanitario Nazionale. Il Piano è il risultato del lavoro e della stretta collaborazione tra Ministero della Salute, Centro di Riferimento per la Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), di un Tavolo tecnico-scientifico di esperti regionali in medicina di genere e dei referenti per la medicina di genere della rete degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, di AIFA e AGENAS.

Recentemente anche altre agenzie regolatorie come la FDA americana e l'europea EMA hanno iniziato a vigilare su tutti i protocolli di ricerca che devono contemplare un'adeguata ed equilibrata rappresentazione di genere.

Il cambiamento di paradigma ha fatto sì che nel caso dei vaccini contro Covid-19 la ricerca sia stata ben bilanciata e siano stati studiati in modo appropriato entrambi i sessi.⁽³⁾

Scopo

Lo scopo di questa survey è stato esplorare il livello di conoscenza dei diabetologi italiani riguardo le differenze di funzionamento dei farmaci di più comune utilizzo in diabetologia nei due generi. Coerentemente al periodo storico, è stato incluso anche un approfondimento sui vaccini Sars-Cov 2.

Metodi

La survey è stata indirizzata ai diabetologi di tutte le età, operanti nelle strutture del sistema sanitario di tutto il territorio nazionale; è stata condotta via mail attraverso la piattaforma Google Moduli con il supporto di Infomedica e inviata a tutti i diabetologi iscritti all'Associazione dei Medici Diabetologi italiani (AMD), nei mesi di maggio e giugno 2022.

Era costituita da quindici quesiti a risposta multipla. (Tabella 1).

I primi tre quesiti comprendevano la raccolta dei dati anagrafici, di genere, età e contesto lavorativo, ospedale o territorio.

I successivi dieci quesiti erano relativi all'utilizzo di farmaci per il trattamento delle patologie cardiovascolari e del diabete, l'ultimo quesito riguardava l'efficacia e gli effetti collaterali del vaccino Sars-Cov 2. Il rationale dello studio era valutare le conoscenze sull'efficacia genere-specifica di farmaci di comune pratica clinica in ambito endocrino-metabolico, in particolare sugli effetti e sulle posologie dei farmaci correlate al sesso.

Contestualmente alla recente pandemia da Covid, si è voluto testare le conoscenze sull'efficacia dei vaccini Sars-Cov 2 nei due generi.

Analisi statistica

La stima della dimensione del campione si è basata sull'evidenza che circa il 75% dei medici italiani conosce la farmacologia di genere (quotidianosanita.it, 22 novembre 2011).

Considerando una percentuale minima del 60% di diabetologi italiani che conoscono la farmacologia di genere, come previsto dai nostri dati preliminari, con una potenza statistica dell'80%, $\beta=0,2$ e un errore α stimato di 0,05, abbiamo calcolato che almeno 71 medici dovevano essere intervistati, per indagare le conoscenze sul funzionamento dei farmaci in base al genere.

L'analisi della dimensione del campione è stata effettuata utilizzando clincalc.com.

Tutti i dati continui sono espressi come medie \pm deviazioni standard (SD), assumendo una distribuzione gaussiana e un intervallo (min-max).

I dati categorici sono espressi come percentuali di osservazioni.

Analisi dei risultati

Hanno partecipato alla survey 128 diabetologi, di età media $52,9 \pm 10,7$ anni.

Le donne rappresentano il 68,8% dei partecipanti, mentre gli uomini il 31,2%.

Il 29% dei partecipanti ha un'età compresa tra i 30-44 anni, il 45% tra i 45-60 anni e il 26% tra i 61-73 anni. Il 39,1% lavora nel Territorio, mentre il 60,9% in Ospedale.

Per quanto riguarda i farmaci cardiovascolari la risposta con maggiore incertezza riguardava l'efficacia dello spironolattone nel ridurre la mortalità nei

Tabella 1 | Domande del questionario.

1. Sei uomo o donna?
2. Quanti anni ha?
3. Dove lavori, in Ospedale o nel Territorio?
4. Sulla base delle tue conoscenze quali sono i dosaggi richiesti per gli anti-ipertensivi (ace inibitori, calcio antagonisti, diuretici)?
5. L'amiodarone è un farmaco anti aritmico usato in alcune tachiaritmie come la fibrillazione atriale e nella prevenzione delle tachicardie ventricolari ricorrenti, che si possono manifestare nelle persone con diabete. È ricco di iodio inorganico ed è in grado di bloccare la conversione periferica della tiroxina in triiodotironina, interferendo sul funzionamento della tiroide. Sulla base delle tue conoscenze, come si manifestano gli effetti avversi?
6. Il ruolo protettivo dell'aspirina è ampiamente documentato nella prevenzione dell'infarto fatale/non fatale del miocardio. In base alla tue conoscenze, qual è l'efficacia dell'aspirina?
7. L'uso dello spironolattone nel sesso femminile trova indicazione nel trattamento dell'alopecia androgenetica, dell'irsutismo e della PCOS. Sulla base delle tue conoscenze vi sono differenze di concentrazione plasmatica tra uomini e donne?
8. Sulla base delle tue conoscenze l'incidenza degli effetti avversi delle statine varia nei due sessi?
9. L'orlistat è un inibitore della lipasi pancreatica e gastrica che, riducendo l'assorbimento intestinale dei grassi alimentari viene usato nel trattamento dell'obesità. Sulla base delle tue conoscenze, vi sono differenze negli effetti di orlistat nel sesso femminile?
10. La metformina è trattamento di prima linea per il diabete tipo 2 da sola o in combinazione con altri farmaci, migliora la sensibilità all'insulina, riduce il rischio di diabete tipo 2 in donne con pregresso diabete gestazionale, riduce il rischio di carcinoma mammario. Quali altri effetti conosci?
11. Negli ultimi anni fra i nuovi farmaci che hanno arricchito l'arsenale farmacologico per il trattamento del diabete tipo 2 e/o obesità, gli analoghi del GLP-1 rappresentano un'opzione importante. Studi pre-marketing non hanno prodotto dati per cui il dosaggio debba essere modificato in base al genere. Poiché tali studi non sono stati disegnati per valutare specificamente efficacia e sicurezza nei due generi, sulla base delle tue conoscenze alcune novità provenienti dalla analisi post-hoc di studi 'real life' cosa hanno dimostrato?
12. Gli analoghi del GLP1 danno una protezione CV simile tra i due sessi; tuttavia alcuni effetti possono diversificarsi a seconda del tipo di indicatore di esito esplorato. Quali sono le tue conoscenze?
13. Evidenze mostrano che, nelle donne in post-menopausa, il pioglitazone induce un aumentato rischio di fratture ma anche una maggiore protezione per cancro soprattutto per epatocarcinoma. Da uno studio condotto su una popolazione cinese cosa si è osservato?
14. Gli inibitori di SGLT2 controllano l'iperglicemia limitando il reuptake urinario di glucosio e livello del tubulo prossimale, migliorano il metabolismo lipidico e la funzione endoteliale, riducono l'infiammazione sistemica: il risultato è che svolgono una funzione di protezione d'organo anche renale, migliorano la prognosi di pazienti diabetici con od ad alto rischio di ASCVD. Tuttavia la glicosuria indotta è responsabile di una maggiore frequenza di infezioni delle vie urinarie e del tratto genitale Sulla base delle tue conoscenze, vi sono differenze di efficacia e sicurezza fra i due generi in trattamento con gli inibitori di SGLT2?
15. L'influenza del genere sull'efficacia dei vaccini è un tema ancora poco studiato Sono riportate differenze legate al sesso, sia di efficacia che sicurezza, in base ai diversi assetti immunologici, genetici ed ormonali. Sulla base delle tue conoscenze, sono state riscontrate differenze di genere in termini di efficacia (espressa in numero di nuovi casi) e sicurezza dei vaccini anti Covid-19 negli studi attualmente disponibili

due generi: il 56,3% ha risposto 'non so' ed il 26.6% ha risposto correttamente ovvero che spironolattone nel sesso femminile è associato a ridotta mortalità per tutte le cause (Figura 1).⁽⁴⁾

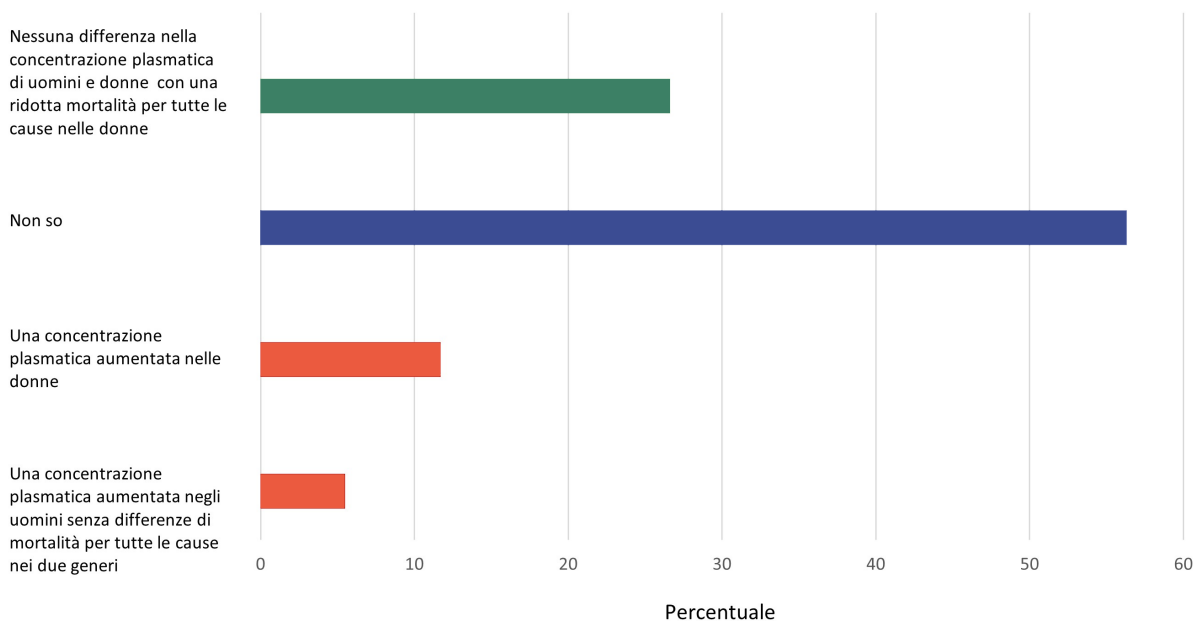
Anche la conoscenza della diversa efficacia nei due generi di ACE-inibitori, beta bloccanti, calcio antagonisti e diuretici ha dimostrato incertezza.

Alla domanda sui dosaggi di tali farmaci il 53% dei partecipanti ha risposto 'non so', il 20 % ha risposto che necessitano di dosaggi maggiori nelle donne, mentre solo il 27% correttamente che necessitano di dosaggi minori (Figura 2).

La letteratura ha evidenziato che ACE-inibitori, beta bloccanti, calcio antagonisti e diuretici necessitano di dosaggi minori nelle donne per una

ridotta clearance epatica/renale; essendo associati a maggiori concentrazioni plasmatiche di conseguenza producono maggiori effetti collaterali (tosse per gli ACE-inibitori, bradicardia per i beta bloccanti, edemi declivi per i calcio antagonisti, disidratazione per i diuretici (Figura 2).⁽⁵⁾ La domanda sugli effetti avversi dell'amiodarone ha registrato una corretta conoscenza del dato nel 43% degli intervistati, vale a dire che gli effetti avversi si manifestano con maggiore frequenza nelle donne, il 30,5% ha risposto 'non so', il 26,5% con maggior frequenza negli uomini (Figura 3).

L'effetto protettivo dell'aspirina nei confronti dell'infarto fatale e non fatale era meglio conosciuto: il 50,8% ha dato la risposta corretta, ovvero che è



Verde = risposte corrette. Blu = risposte 'non so'. Rosso = risposte errate.

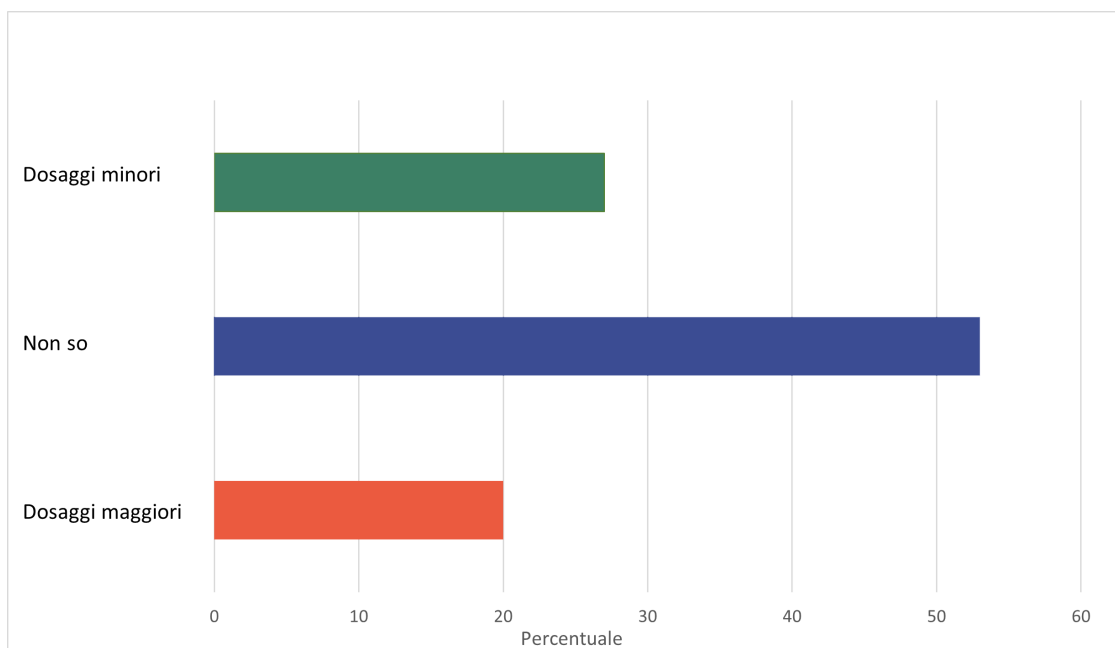
Figura 1 | Spironolattone.

meno efficace nelle donne, il 35.9% ha risposto 'non so'; il 13.3 % che sembra meno efficace negli uomini (Figura 4).⁽⁶⁾

Alla domanda se l'incidenza di effetti avversi delle statine varia nei due sessi, il 28% ha dato la risposta corretta, ovvero che l'incidenza di miopatia è dop-

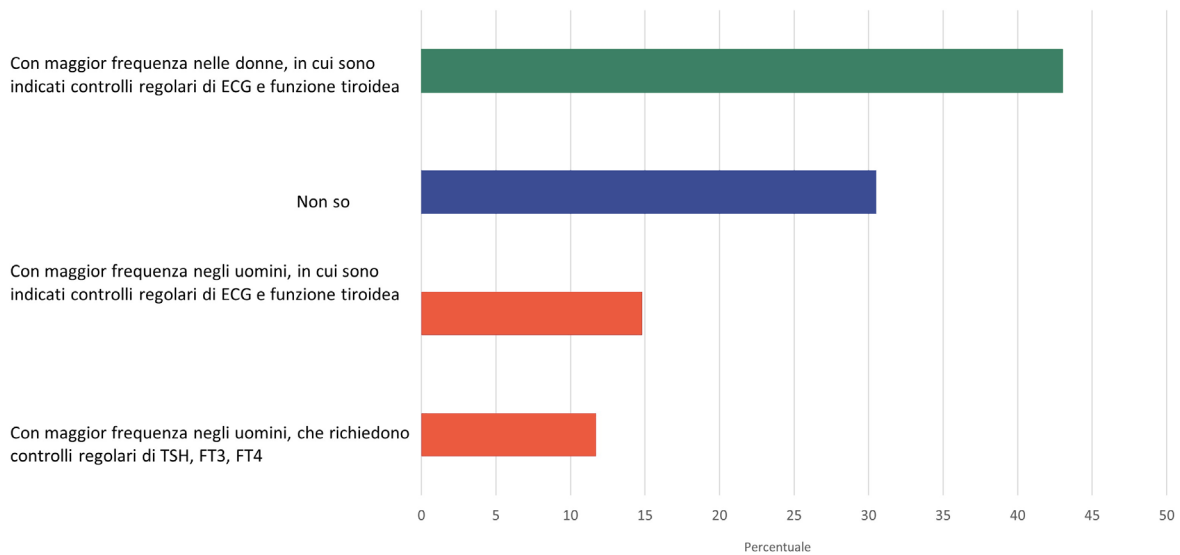
pia nelle donne, il 25% ha risposto 'non so', il 47% ha dato risposte inesatte (Figura 5).

Le conoscenze sugli effetti di orlistat, inibitore della lipasi pancreatica e gastrica che ha indicazione nel trattamento dell'obesità, erano così distribuite: il 40.5% ha risposto correttamente che



Verde = risposte corrette. Blu = risposte 'non so'. Rosso = risposte errate.

Figura 2 | Farmaci anti-ipertensivi.



Verde = risposte corrette. Blu = risposte 'non so'. Rosso = risposte errate.

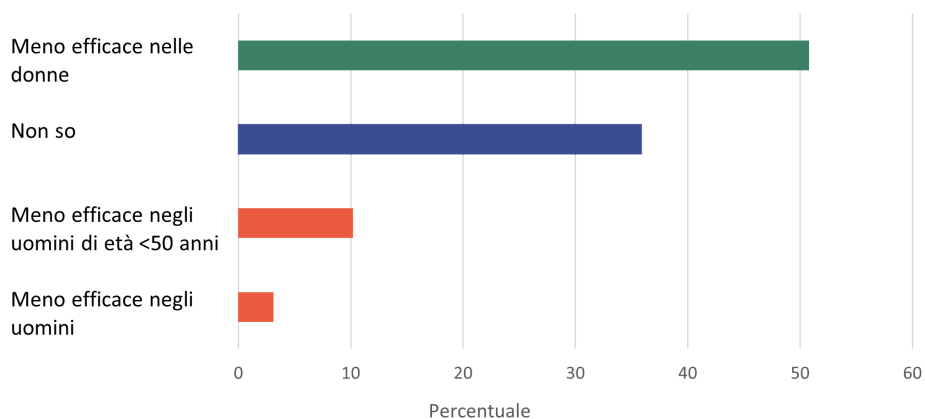
Figura 3 | Amiodarone.

nelle donne si osserva un minor calo ponderale a fronte di migliori outcomes metabolici, riduzione degli androgeni, aumento dei cicli ovarici nella PCOS indipendentemente dal calo di peso, il 7,8% dato una risposta parzialmente corretta, il 49,3 % 'non so', il 2,4% erroneamente dichiarava una minor incidenza di effetti collaterali (Figura 6).

Per quanto riguarda i farmaci ipoglicemizzanti la conoscenza dell'azione della metformina di ripristino della steroidogenesi e della spermatogenesi nei maschi con diabete e/o della funzione ovarica nel-

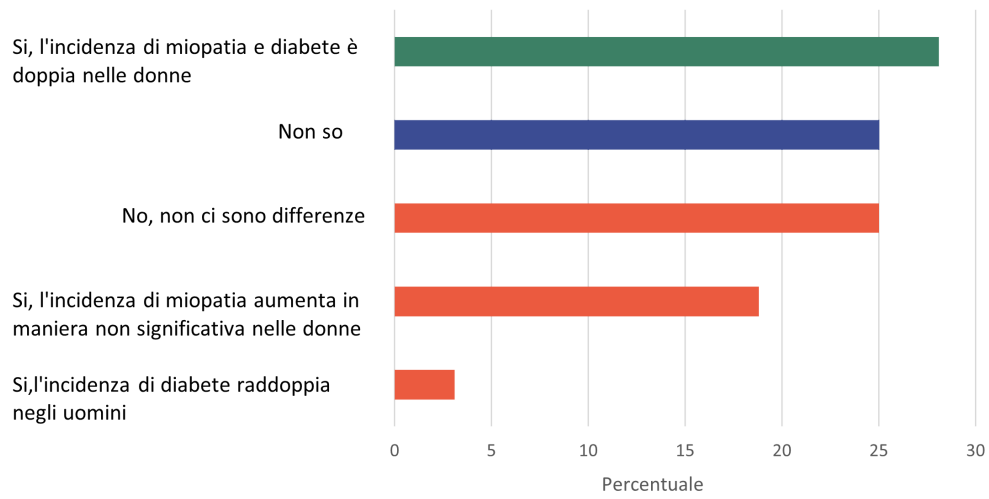
le donne con insulino-resistenza riguarda il 97,7% dei diabetologi che hanno partecipato all'indagine mostrando tuttavia, delle lacune sulla funzione del farmaco nei due sessi. Solo lo 0,3% degli intervistati denunciava mancata conoscenza dell'azioni extra-pancreatiche della metformina sulle gonadi maschili e/o femminili (Figura 7).

La corretta conoscenza dell'effetto epatoprotettivo del pioglitazone sulla progressione della NAFDL era documentata in oltre la metà degli intervistati; il 54,7% della popolazione di diabetologi ha risposto che riduce maggiormente la componente di "liver fat



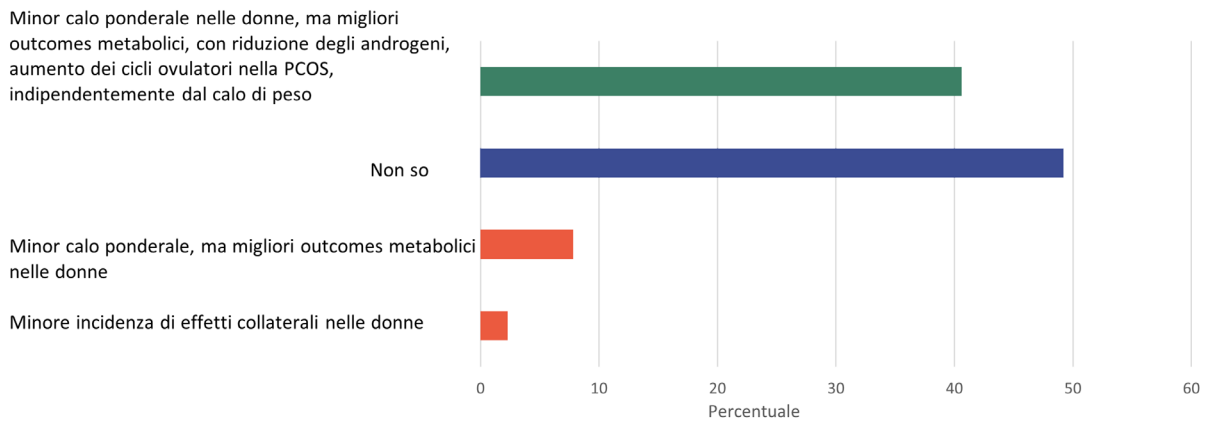
Verde = risposte corrette. Blu = risposte 'non so'. Rosso = risposte errate.

Figura 4 | Aspirina.



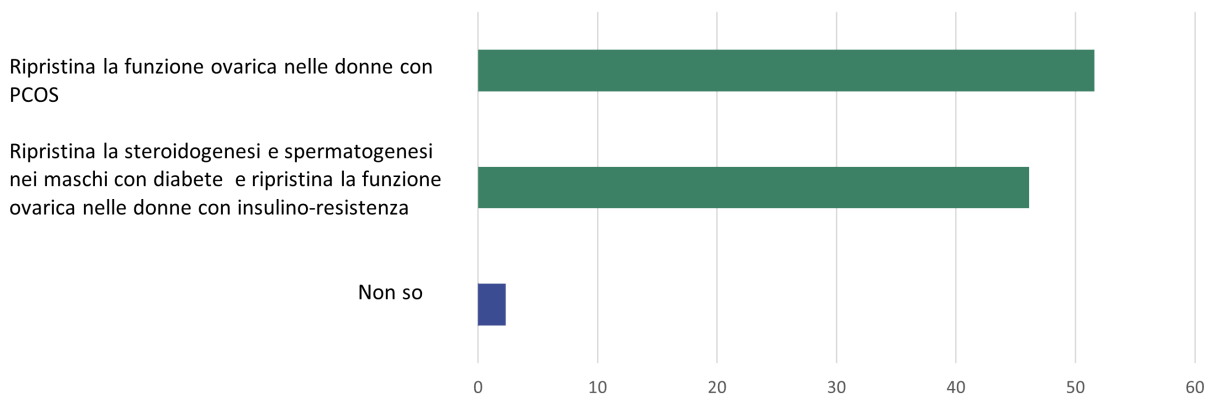
Verde = risposte corrette. Blu = risposte 'non so'. Rosso = risposte errate.

Figura 5 | Statine.



Verde = risposte corrette. Blu = risposte 'non so'. Rosso = risposte errate.

Figura 6 | Orlistat.



Verde = risposte corrette. Blu = risposte 'non so'.

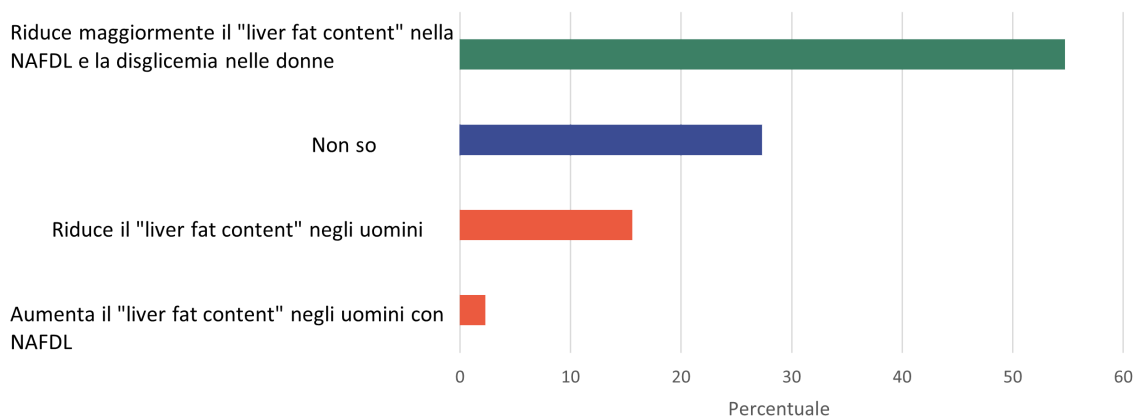
Figura 7 | Metformina.

content” e la disglicemia nelle donne, mentre il 17,9% ha nuovamente dimostrato ignoranza sul diverso funzionamento del pioglitazone dei due sessi tanto che il 15,6% ha risposto erroneamente che riduce la “liver fat content” maggiormente negli uomini ed il 2,3% che aumenta la “liver fat content” negli uomini con NAFDL Il 27% ha risposto ‘non so’ (Figura 8).⁽⁷⁾

Alla domanda se gli SGLT2 inibitori si associano ad infezioni genitali ed a chetoacidosi diabetica (DKA) più frequentemente nelle donne, il 57,6% ha risposto correttamente, il 18,9% ‘non so’, 23,4% erroneamente: il 19,5% riteneva che tali effetti collaterali fossero più frequenti negli uomini, ed il 3,9% che gli SGLT2 conferissero una maggiore protezione CV nelle donne (Figura 9). Dati della letteratura mostrano che gli SGLT2 sono associati a maggiore incidenza di infezioni genitali nelle donne, specie micotiche, oltre ad episodi di

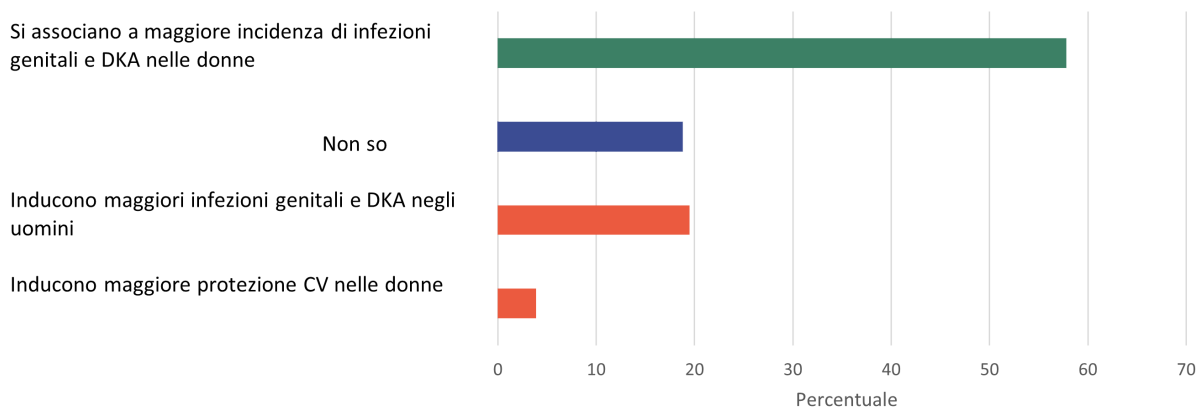
scompenso acuto con RR di chetoacidosi nelle donne=1,21 rispetto agli uomini.⁽⁸⁾

Alla domanda su efficacia ed effetti collaterali di LIRA-GLUTIDE nei due generi, il 50% dei partecipanti ha risposto ‘non so’, il 35,2% ha dato la risposta giusta vale a dire che a parità di somministrazione l’esposizione a liraglutide è maggiore nelle donne indipendentemente dal peso corporeo e con maggiori effetti collaterali; in particolare, le donne mostrano una esposizione a liraglutide maggiore del 32% rispetto agli uomini di pari peso, modulata dagli estroprogestinici e presentano maggiori effetti collaterali gastrointestinali.⁽⁹⁾ Il 14,8% ha dato risposte inesatte: il 12,5% ha riconosciuto maggiore efficacia ed effetti collaterali alle donne proporzionalmente al peso corporeo, il 2,3% che l’esposizione è maggiore negli uomini con effetti collaterali maggiori (Figura 10).



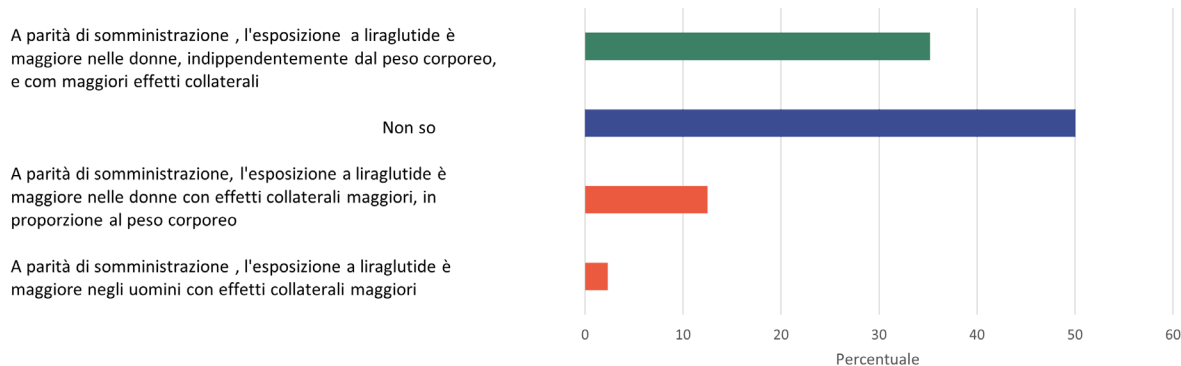
Verde = risposte corrette. Blu = risposte ‘non so’. Rosso = risposte errate.

Figura 8 | Pioglitazone.



Verde = risposte corrette. Blu = risposte ‘non so’. Rosso = risposte errate.

Figura 9 | SGLT2 inibitori.



Verde = risposte corrette. Blu = risposte 'non so'. Rosso = risposte errate.

Figura 10 | Liraglutide.

Le conoscenze sugli analoghi del GLP1 erano così distribuite: il 39,1% ha risposto con esattezza che exenatide e semaglutide, pur con differenza di potenza ed efficacia a seconda degli studi, forniscono una maggiore riduzione della glicemia a digiuno, un maggior calo ponderale e di pressione arteriosa nelle donne, ma con maggiori effetti collaterali gastrointestinali; il 37,5% ha risposto 'non so', il 23,5% ha dato risposte scorrette, il 18,8% afferma che non ci sono differenze nei due generi mentre il 4,7% attribuisce un effetto migliorativo sul TIR di liraglutide sc rispetto a semaglutide per os negli uomini (Figura 11).

Per quanto riguarda l'approfondimento sull'efficacia (espressa come numero di nuovi casi) e la sicurezza dei VACCINI anti Sars-Cov2 nei due generi⁽¹⁰⁾ la metà dei partecipanti (50,8%) ha risposto 'non so'. Il 29% ha dato risposte inesatte (il 22,7% ritiene che non ci siano differenze e il 6,3% che l'efficacia sia maggiore nelle donne con minori effetti collaterali).

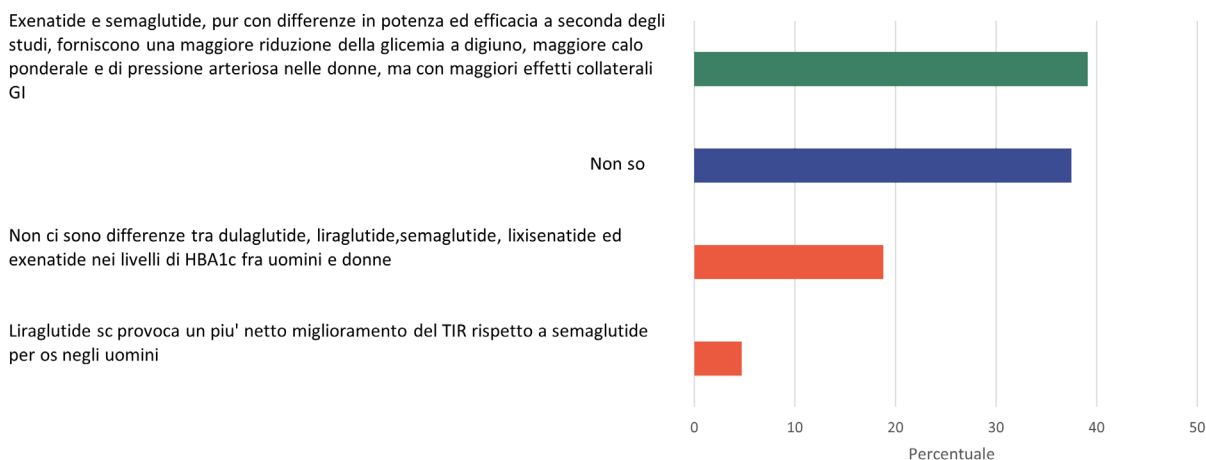
Il 20,3% dei partecipanti ha dato la risposta esatta, affermando che i vaccini per Covid-19 mostrano minor efficacia e maggiori effetti collaterali nelle donne (Figura 12).

Discussione

Alla survey hanno risposto alle domande 128 diabetologi operanti in tutto il Territorio Nazionale, equamente distribuiti nelle tre macroaree del Nord, Centro, Sud ed Isole, e con una maggiore partecipazione dei medici che lavorano in Ospedale (60,9% lavora in Ospedale ed il 39,1% sul Territorio).

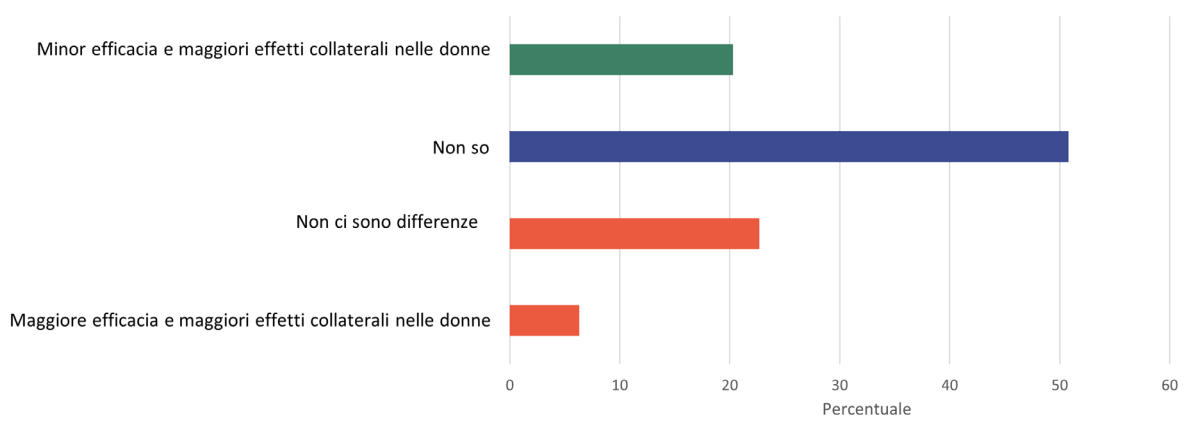
Il 68,8% degli intervistati era donna ed il 31,2% uomo: la maggiore risposta da parte delle donne può essere dovuta in parte alla maggiore rappresentanza femminile tra gli specialisti diabetologi italiani.

L'età prevalente era compresa tra 45-60 anni (44%) seguita da 30-44 anni (28%) e da 61-73 anni (28%),



Verde = risposte corrette. Blu = risposte 'non so'. Rosso = risposte errate.

Figura 11 | Analoghi GLP1.



Verde = risposte corrette. Blu = risposte 'non so'. Rosso = risposte errate.

Figura 12 | Vaccini anti Covid-19.

È da notare che la presente survey sottoposta dal gruppo Medicina di Genere ai soci AMD insieme a quella sulla violenza nel contesto sanitario, ha visto una minore aderenza rispetto a quest'ultima (128 vs 137 risposte).

Questo dato potrebbe essere giustificato da una dichiarata difficoltà da parte di alcuni a trovare la risposta giusta che li ha indotti a desistere, nonostante nella lista delle opzioni multiple fosse stata inserita volutamente la risposta 'non so'.

Per il questionario sono state scelte domande sui farmaci di comune pratica clinica in diabetologia e per cui esiste una documentazione scientifica sufficientemente solida, pur se gli studi finora esistenti sulle differenze di genere sono solo di tipo osservazionale.

Il punto di forza di questo studio è che sottolinea la necessità di eseguire analisi disaggregate per sesso allo scopo di identificazione delle differenze in termini di efficacia, sicurezza dei farmaci.

È auspicabile che in futuro i dati non siano solo di tipo osservazionale, ma vengano confermati da studi di intervento e/o prospettici randomizzati.

Le attuali schede tecniche indicano soltanto se i farmaci possono/non possono essere assunti nel periodo pre-concezionale, durante la gravidanza e l'allattamento, ma non specificano differenze tra sessi di dosaggi o di effetti collaterali.

Tali conoscenze suscitano una riflessione sul possibile rischio clinico di dosaggi inappropriati, sulla necessità di incrementare le conoscenze dei medici ma anche di esplicitare in scheda tecnica quale posologia debba essere consigliata in base al genere per le differenze di efficacia, metabolismo.

In questa survey abbiamo osservato una buona percentuale di risposte 'non so'.

Poiché non ci si può aspettare che i medici conoscano le differenze per ogni farmaco in base al sesso, è auspicabile che tale aspetto venga inserito nella scheda tecnica, anche per evitare sovradosaggi e/o tossicità.

Inoltre, data l'esperienza con i vaccini Sars-Cov 2 che hanno dimostrato chiare differenze di genere per tipologia di vaccino, per effetti collaterali e per copertura immunitaria, è necessaria un'implementazione della ricerca anche sugli altri vaccini che sono in forte espansione e di cui vi è indicazione a sottoporre i nostri pazienti.

In definitiva, lo studio vuole stimolare modificazioni sostanziali della pratica clinica diabetologica, che potrebbero sfociare in raccomandazioni/linee guida correlate al sesso, e di conseguenza migliorare la qualità dell'assistenza dei nostri pazienti.

Di seguito vengono riportati i commenti di chiarificazione su quei farmaci che erano oggetto di inchiesta e in tabella 2 vi è una sintesi della letteratura.

Analisi della letteratura

Per i farmaci analizzati la maggiore criticità riguardava le conoscenze sullo spironolattone, tanto che il 56,3% ha risposto 'non so' ed il 26,6% ha risposto correttamente, ovvero che spironolattone nel sesso femminile è associato a ridotta mortalità per tutte le cause, specie per scompenso cardiaco.

In una post hoc sottoanalisi dello studio TOPCAT (Aldosterone Antagonist Therapy for Adults With Heart Failure and Preserved Systolic Function

Tabella 2 | Sintesi della letteratura.

	M	F	Referenze
SPIRONOLATTONE	Maggiore aderenza alla terapia	Ridotta mortalità per tutte le cause e per scompenso cardiaco Effetto antiandrogeno nell'irsutismo	Merrill M.I. A Secondary Analysis of TOPCAT Trial Heart Fail. 2019 Peeters LEJ. Sex Differences in Spironolactone and the Active Metabolite Canrenone Concentrations and Adherence. Biomedicines .2022 DJEvans Spironolactone in the treatment of idiopathic hirsutism and the polycystic ovary syndrome. R Soc Med. 1986
ANTI-IPERTENSIVI	Minori effetti collaterali	Maggiori effetti collaterali Necessitano di dosaggi minori per minore clearance epatica	Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J, Sama IE, Ravera A, Regitz-Zagrosek V, Hillege H, Samani NJ, Zannad F, Dickstein K et al; ASIAN-HF Investigators (2019.) Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational cohort study Lancet 394.1254-1263 Andy R. Eugene .Metoprolol Dose Equivalence in Adult Men and Women Based on Gender Differences: Pharmacokinetic Modeling and Simulations .Med Sci (Basel) 2016 Dec; 4/4
AMIODARONE	Minore incidenza di ipo ed ipertiroidismo	Maggiore incidenza di ipo ed ipertiroidismo Maggiore freq di allungamento QT e torsione di punta	Kurokawa J, Kodama M, Furukawa T, Clancy CE. Kurokawa J, et al. Sex and gender aspects in antiarrhythmic therapy. Handb Exp Pharmacol. 2012;(214):237-63.
ASPIRINA	Maggiore efficacia in protezione CV	Minore efficacia in protezione CV	Soldin OP, Mattison DR, et al. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics.. Clin Pharmacokinet. 2009;48(3):143-57 Basili S, Raparelli V, Proietti M, Tanzilli G, Francini F. Basili S, et al. Impact of sex and gender on the efficacy of antiplatelet therapy: the female perspective..J Atheroscler Thromb. 2015;22(2):109-25.
STATINE	Aumento di incidenza di diabete tipo 2 del 14%	Incidenza doppia di miopatia e sintomi muscolari Aumento incidenza diabete tipo 2 del 49%	Erik S. Stroes, Paul D. Thompson, Alberto Corsini, Georgirene D. Vladutiu, Frederick J. Raal, Kausik K. Ray, et al. .Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy.European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management Eur Heart J. 2015 May 1; 36(17): 1012–1022. Mark O. Goodarzi, Xiaohui Li, Ronald M. Krauss, Jerome I. Rotter, Yii-Der I. Chen Relationship of Sex to Diabetes Risk in Statin Trials .Diabetes Care. 2013 Jul; 36(7): e100–e101.

Tabella 2 | Segue.

	M	F	Referenze
OLRISTAT	Maggior calo ponderale	Minore calo ponderale Abbassamento degli androgeni e ripristino di cicli ovulatori nella PCOS	Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, Piperi C, Alexandraki K, Panidis D et al. Effect of long-term orlistat treatment on serum levels of advanced glycation end-products in women with polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2007 Jan;66(1):103-9.
METFORMINA	Migliora la spermatogenesi Riduzione k colon retto	Riduce l'oligomenorrea nella PCOS Riduzione k colon retto e mammella	Shpakov AO Improvement Effect of Metformin on Female and Male Reproduction in Endocrine Pathologies and Its Mechanisms Pharmaceuticals (Basel). 2021 Jan; 4 : (1)14 Martin-Castillo B, Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C, Menendez JA. Martin-Castillo B, et al. Metformin and cancer: doses, mechanisms and the dandelion and hormetic phenomena. Cell Cycle. 2010 Mar 15;9(6):1057-1064
PIOGLITAZONE	Aumentato rischio di scompenso cardiaco	Aumentato rischio di scompenso cardiaco Maggiore incidenza di osteoporosi Riduzione epatocarcinoma	Lago RM, Singh PP, Nesto RW Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. Lancet. 2007;370(9593):1129. Schwartz AV, Sellmeyer DE Effect of thiazolidinediones on skeletal health in women with type 2 diabetes. Expert Opin Drug Saf 2008 Jan;7(1) 69-78 Sun GE, Wells BJ, Yip K, Zimmerman R, Raghavan D, Kattan MW, Kashyap SR. Sun GE, et al. Gender-specific effects of oral hypoglycaemic agents on cancer risk in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2014 Mar;16(3):276-83
SGLT2	Maggiore incidenza di Gangrena di Fournier	Maggiore incidenza di chetoacidosi	Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeter C, Chong WH. Bersoff-Matcha SJ, et al. Fournier Gangrene Associated With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Review of Spontaneous Postmarketing Cases. Ann Intern Med. 2019 Jun 4;170(11):764-769. .Fadini GP, Bonora BM; Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Events Reporting System. Diabetologia 2017; 60:1385-1389

Tabella 2 | Segue.

	M	F	Referenze
GLP1	<p>Minore calo ponderale</p> <p>Minori effetti GI</p>	<p>Maggiore esposizione al farmaco mediata dagli estroprogestinici</p> <p>Maggior calo ponderale</p> <p>Maggiori effetti GI</p>	<p>Damholt B, Golor G, Wierich W, Petersen P Eklom M, Zdravkovic M An Open Label, Parallel Group Study Investigating the Effects of Age and Gender on the Pharmacokinetics of the Once Daily GLP1 Analogue Liraglutide, J Clin Pharmacol, 2006;45:635-641</p> <p>Wilding JP, Overgaard RV, Jacobsen LV, Jensen CB, le Roux CW. Wilding JP, et al. Exposure-response analyses of liraglutide 3.0mg for weight management. Diabetes Obes Metab. 2016 May;18(5):491-9</p> <p>Leiter LA, Bain SC, Jodal E, Madsbad S, Gondolf T, Hansen T, Holst I, Lingvay I, Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes : a post hoc analysis of gender, age and baseline CV risk profile in te SUSTAIN 6 trial. Cardiovasc Diabetology 2019 18:73</p>
VACCINI SARS COV 2	<p>Maggiore efficacia e minori effetti collaterali</p>	<p>Minore efficacia ed maggiori effetti collaterali</p>	<p>Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. Nat Rev Immunol. 2016 Oct;16(10):626-38. doi: 10.1038/nri.2016.90. Epub 2016 Aug 22. PMID: 27546235.</p> <p>Engler RJ, Nelson MR, Klote MM, VanRaden MJ, Huang CY, Cox NJ, Klimov A, Keitel WA, Nichol KL, Carr WW, Treanor JJ; Walter Reed Health Care System Influenza Vaccine Consortium. Half- vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004-2005): age, dose, and sex effects on immune responses. Arch Intern Med. 2008 Dec 8;168(22):2405-14.</p> <p>Bechmann N, Barthel A, Schedl A, Herzig S, Varga Z, Gebhard C, Mayr M, Hantel C, Beuschlein F, Wolfrum C, Perakakis N, Poston L, Andoniadou CL, Siow R, Gainetdinov RR, Dotan A, Shoenfeld Y, Mingrone G, Bornstein SR. Sexual dimorphism in COVID-19: potential clinical and public health implications. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 Mar;10(3):221-230.</p> <p>Covid, nelle donne migliore risposta al vaccino ma declina più in fretta. Studio dell'ISS - 17-09-2022 scritto da insalutenews.it - insalutenews.it - https://www.insalutenews.it/in-salute</p>

trial) in pazienti con scompenso cardiaco sintomatico e FE $\geq 45\%$, è stata osservata una ridotta mortalità per tutte le cause nelle donne (RR=0,66 $p < 0,01$).⁽⁴⁾

La somministrazione di spironolattone non determina una differente concentrazione nel plasma sia dello stesso spironolattone che del suo metabolita attivo (canrenone) in base al sesso; ciononostante si osserva una probabilità doppia di scarsa aderenza al trattamento nella popolazione femminile rispetto a quella maschile.⁽¹¹⁾

È da ricordare che tale farmaco è utilizzato da tempo nella pratica clinica anche come anti-androgeno. Agendo come antagonista competitivo sul recettore androgenico, trova indicazione nell'irsutismo idiopatico e nell'irsutismo ed alopecia androgenetica nella PCOS.⁽¹²⁾

Anche la conoscenza degli eventi avversi associati all'uso degli anti-ipertensivi nel sesso femminile era associata ad incertezza, il 53% ha risposto 'non so' ed il 20% ha dato una risposta errata.

La letteratura ha evidenziato che ACE-inibitori, beta-bloccanti, calcio-antagonisti e diuretici necessitano di dosaggi minori nelle donne per una ridotta clearance epatica/renale e sono associati a maggiori effetti collaterali (tosse per gli ACE-inibitori, bradicardia per i beta-bloccanti, edemi declivi per i calcio-antagonisti, disionie per i diuretici)⁽⁵⁾

In particolare per i beta bloccanti gli studi con carvedilolo⁽¹³⁾, metoprololo⁽¹⁴⁾ e con bisoprololo⁽¹⁵⁾, hanno mostrato effetti benefici sulla mortalità in entrambi i sessi. BIOSTAT-CHF (Biology Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure) in 11 paesi europei ha dimostrato che le donne necessitano di dosaggi minori di beta-bloccanti⁽⁵⁾.

Sono metabolizzati dal citocromo epatico CYP2D6, che è meno attivo nelle donne 50 mg di metoprololo nelle donne corrispondono a 100 mg negli uomini⁽¹⁶⁾.

I contraccettivi orali aumentano ulteriormente la biodisponibilità del metoprololo.⁽¹⁷⁾

L'amiodarone è un farmaco anti-aritmico usato in alcune tachiaritmie come la fibrillazione atriale e nella prevenzione delle tachicardie ventricolari ricorrenti che si possono manifestare nelle persone con diabete. È ricco di iodio inorganico ed è in grado di bloccare la conversione periferica della tiroxina in triiodotironina, interferendo sul funzionamento della tiroide. L'utilizzo dell'amiodarone nelle donne richiede un più attento monitoraggio dell'ECG e della funzione tiroidea per la maggiore incidenza di ipo ed ipertiroidismo da amiodarone e per la maggiore

frequenza di prolungamento del QT e di torsione di punta farmaco-indotti.⁽¹⁸⁾

Non è noto il meccanismo attraverso cui l'aspirina sembra essere meno efficace nel ridurre l'infarto non fatale nelle donne. Alcune ipotesi fondate sulle evidenze mostrano che le donne hanno una maggiore resistenza all'aspirina rispetto agli uomini associata a minore assorbimento gastrico per minore acidità e ridotto svuotamento gastrico.^(19,20)

Nelle donne si osservano differenze strutturali nelle arterie coronarie, più piccole e rigide per maggiore deposizione di tessuto fibroso, lesioni aterosclerotiche più diffuse, disfunzione endoteliale, alterazione del profilo coagulativo.

L'incidenza di miopatia o sintomi muscolari da statine è doppia nel sesso femminile, ed aumenta ulteriormente per dosaggi elevati, età avanzata, basso BMI, uso concomitante di altri farmaci (ipoglicemizzanti, beta bloccanti, diuretici, verapamil, diltiazem). Questi effetti vanno sempre considerati quando si inizia la terapia con statine nelle donne: è consigliabile iniziare con bassi dosaggi o con statine di associazione, da aumentare solo se tollerate.⁽²¹⁾

Inoltre va sottolineato che l'incidenza del diabete tipo 2 in corso di terapia con statine è aumentata del 49 % nelle donne (vs 14% negli uomini), per cui sono necessari controlli annuali della glicemia.⁽²²⁾

Orlistat è un inibitore della lipasi pancreatico e gastrica; può provocare steatorrea in quanto riduce l'assorbimento intestinale dei grassi alimentari e malassorbimento delle vitamine liposolubili.

Studi in pazienti trattati con Orlistat hanno mostrato maggior calo ponderale negli uomini rispetto alle donne, ma anche un calo degli androgeni ed aumento dei cicli ovulatori nelle donne con PCOS, indipendentemente dal calo di BMI.⁽²³⁾

Come è noto la metformina è un farmaco con numerosi effetti pleiotropici; i più noti e significativi sono dovuti al miglioramento della sensibilità insulinica con effetti positivi sull'oligomenorrea nella PCOS e sulla spermatogenesi⁽²⁴⁾, ma anche sull'azione preventiva circa l'insorgenza dei tumori, in particolare quello del colon retto e della mammella⁽²⁵⁾. Recenti evidenze suggeriscono che le donne sono meno aderenti a tale terapia, riportano più effetti collaterali, mentre negli uomini si osserva un maggior calo dell'HbA1c⁽²⁶⁾.

L'utilizzo del pioglitazone nelle donne è gravato dalla maggiore incidenza di osteoporosi in post-menopausa, a fronte di un effetto anticancro. È stato osservato che nel sesso femminile l'uso dei glitazonici era associato ad una riduzione del 32% di tumori, in particolare epatocarcinoma, rispetto all'uso di

sulfoniluree, mentre non vi erano differenze significative nel sesso maschile.⁽²⁷⁾ In entrambi i sessi i glitazonici sono associati ad un aumentato rischio di scompenso cardiaco (RR 1,75 95% CI 1.21-2.42).⁽²⁸⁾ Gli inibitori di SGLT2 controllano l'iperglicemia limitando il 're-uptake' urinario del glucosio a livello del tubulo prossimale, migliorano il metabolismo lipidico e la funzione endoteliale, riducono l'infiammazione sistemica: il risultato è che svolgono una protezione d'organo anche renale, migliorano la prognosi dei pazienti diabetici con o ad alto rischio di ASCVD. Sebbene dati preliminari abbiano evidenziato che la glicosuria è responsabile di una maggiore frequenza nelle donne di infezioni delle vie urinarie e del tratto genitale, analisi recenti non hanno dimostrato differenze di genere nell'efficacia cardiovascolare, nel rischio di amputazioni, fratture ed infezioni genitali⁽²⁶⁾. Altro possibile rischio è quello di chetoacidosi, maggiore nelle donne rispetto agli uomini (RRdonne/uomo=1,21).⁽⁸⁾

Una situazione inversa si osserva per l'incidenza di gangrena di Fournier che è aumentata negli uomini (rapporto uomini/donne=2:1), verosimilmente per la maggiore presenza di patologie uro-genitali ed anorettali concomitanti.⁽²⁹⁾

Riguardo il metabolismo glucidico, ci sono evidenze che la risposta agli SGLT2 è migliore negli uomini⁽²⁶⁾. Una post-hoc analisi ha mostrato una minore protezione cardiovascolare (morti cardiovascolari) nelle donne trattate rispetto agli uomini⁽³⁰⁾

Gli analoghi del GLP1 rappresentano oggi un'opzione terapeutica importante per il trattamento del diabete tipo 2 e/o obesità, Gli studi clinici premarketing non sono stati disegnati per valutare specificamente l'efficacia e la sicurezza degli analoghi del GLP1 nei due generi.

Importanti novità vengono da analisi post-hoc di studi "real life" che mostrano che gli analoghi del GLP1 danno una protezione, pur se alcuni effetti possono diversificarsi a seconda del tipo e dell'indicatore di esito esplorato.

I GLP1 RA presentano maggiore efficacia nelle donne sul controllo glicemico e sul calo ponderale, che è indipendente dal peso corporeo basale, modulata dagli estroprogestinici, dovuta ad un 30% in più di esposizione al farmaco.

Questa maggiore esposizione al farmaco spiega la maggiore frequenza di effetti collaterali per cui è opportuno iniziare la terapia con i bassi dosaggi, da aumentare gradualmente.⁽³¹⁻³³⁾

È noto che esistono differenze di sesso e genere nella risposta a tutti i vaccini, sia negli adulti che nei bambini.

In particolare le donne, solitamente, sviluppano una risposta immunitaria più forte e maggiori effetti collaterali. I meccanismi alla base di queste disparità non sono ancora del tutto chiariti, ma è noto che le donne hanno una risposta innata, cellulo-mediata ed umorale più forti.⁽³⁴⁾

Questo suggerisce la possibilità che la dose di vaccino efficace per le donne possa essere ridotta rispetto a quella efficace per gli uomini, come evidenziato da uno studio del 2008 sul vaccino per l'influenza.⁽³⁵⁾

Nonostante queste evidenze, la maggior parte degli studi in immunologia non disaggrega i dati per sesso.

La pandemia da Covid-19 ha messo in evidenza le differenze di genere e sesso nel decorso e nell'outcome della malattia, ma anche nella risposta ai farmaci ed ai vaccini. Gli uomini sono a più elevato rischio di ricovero in terapia intensiva e di mortalità, ma le donne sono più suscettibili a reinfezioni, infezioni post-vaccino e sintomi da Long Covid.⁽³⁶⁾ Nonostante queste evidenze solo una minoranza degli studi clinici effettuati e in corso considera la variabile del sesso.

Uno studio italiano di luglio 2021⁽¹⁰⁾ ha considerato l'influenza del sesso sull'efficacia dei vaccini COVID-19, attraverso una revisione sistematica e una meta-analisi di studi clinici sui vaccini COVID-19.

La meta-analisi sull'efficacia include i dati disponibili, disaggregati per sesso, per i vaccini BNT162b2 di BioNTech/Pfizer, mRNA-1273 di Moderna, Ad26.COV2.S di Johnson&Johnson/Janssen, e per GamCOVID-Vac di Gamaleja, che è ancora in fase di revisione da parte dell'EMA.

I dati hanno dimostrato un'efficacia significativamente maggiore negli uomini rispetto alle donne nel gruppo vaccinato, espressa come tasso di nuovi casi di Covid19. Dopo la vaccinazione, gli uomini sembrano avere una riduzione del 33% del rischio complessivo di sviluppare COVID-19 rispetto alle donne.

D'altra parte, se viene considerato il solo titolo anticorpale, le donne sembrano avere una risposta umorale maggiore, che però declina più rapidamente rispetto a quella degli uomini, secondo quanto emerso da uno studio dell'Istituto Superiore di Sanità, i cui dati preliminari sono stati presentati il 17 settembre scorso al Congresso Internazionale di Medicina di Genere.⁽³⁷⁾

Per valutare la diversa risposta degli anticorpi anti-Spike a due dosi di vaccino a mRNA, i ricercatori hanno raccolto i dati degli operatori sanitari (136 maschi e 385 femmine, vaccinati con due dosi di vac-

cino mRNA, che lavorano in un ospedale di Roma), nei quali i livelli di anticorpi anti-Spike sono stati misurati a diversi intervalli di tempo. Ne è emerso che tra 15 e 150 giorni dopo la seconda dose, le donne mostravano titoli anticorpali anti-Spike 1,7 volte più alti rispetto agli uomini, ma 154 giorni dopo la seconda dose i titoli anticorpali anti-Spike risultavano diminuiti significativamente e hanno raggiunto livelli simili sia nei lavoratori di sesso maschile che femminile, con una diminuzione più brusca e repentina nelle donne.

Per quanto riguarda i dati sulla sicurezza, i report di farmacovigilanza (EDURAvigilance maggio 2021) riportano una maggiore tossicità nelle donne rispetto agli uomini per quanto riguarda i vaccini analizzati (BNT162b2 di BioNTech/Pfizer, mRNA-1273 di Moderna, Ad26.COVS di Johnson&Johnson/Janssen e ChAdOx1nCOV-19-Oxford/AstraZeneca)⁽⁹⁾. Tuttavia, va considerato che le donne hanno una maggiore tendenza a segnalare reazioni avverse ai farmaci.

Conclusioni

Pur con i limiti del campione, la survey “Farmaci e Genere” ha evidenziato la necessità di aumentare la conoscenza e la cultura dei diabetologi e delle diabetologhe sul diverso funzionamento dei farmaci nei due sessi.

La combinazione di influenze genetiche, epigenetiche ed ormonali determina differenze nella farmacocinetica e farmacodinamica di molti farmaci; tali differenze cambiano nelle diverse epoche della vita.

Ciononostante, a tutt’oggi mancano trial clinici che valutino la sicurezza e l’efficacia dei farmaci in relazione a sesso e genere.

Questi aspetti dovrebbero essere considerati in ogni fase della ricerca clinica e di base, a partire dal disegno sperimentale dello studio.

Suggeriscono inoltre la necessità di produrre linee guida specifiche e schede tecniche dei farmaci e dei vaccini aggiornati con dosaggi per sesso e genere.

Ciò potrebbe prevenire possibili sovradosaggi e reazioni tossiche e promuoverebbe l’uguaglianza di genere nell’assistenza sanitaria.

Bibliografia

1. Arnold AP, Lusis AJ. Understanding the sexome: measuring and reporting sex differences in gene systems. *Endocrinology* 153(6):2551-5, 2012.

2. Mauvais Jarvis F, Berthold HK, Campesi I et al. Sex and Gender-based Pharmacological Response to Drugs. *Pharmacol Rev* 73:730-762, 2021

3. Alexis L Beatty, Noah D Peyser, Xochitl E Butcher, Jennifer M Cocohoba, Feng Lin, Jeffrey E Olgin, Mark J Pletcher, Gregory M Marcus. Analysis of COVID-19 Vaccine Type and Adverse Effects Following Vaccination. *JAMA* 4(12), 2021.

4. Merrill M, Sweitzer N, Lindenfeld J, Kao DP. Sex Differences in Outcomes and Responses to Spironolactone in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of TOPCAT Trial Heart Fail, 2019.

5. Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J, Sama IE, Ravera A, Regitz-Zagrosek V, Hillege H, Samani NJ, Zannad F, Dickstein K et al; ASIAN-HF Investigators. Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational cohort study *Lancet* 394:1254-1263, 2019.

6. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. Women. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, 352:1293-1304, 2005.

7. Yan H et al. Gender differences in the efficacy of pioglitazone treatment in nonalcoholic fatty liver disease patients with abnormal glucose metabolism, *Biol Sex Differ* 12(1), 2021.

8. Fadini GP, Bonora BM, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Events Reporting System. *Diabetologia* 60:1385-1389, 2017.

9. Overgaard RV, Petri KC, Jacobsen LV, Jensen CB, Overgaard RV, et al. Liraglutide 3.0 mg for Weight Management: A Population Pharmacokinetic Analysis. *Clin Pharmacokinet* 55(11):1413-1422, 2016.

10. Bignucolo A, Scarabel L, Mezzalana S, Polesel J, Cecchin E, Toffoli G. Sex Disparities in Efficacy in COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)* 9(8):825, 2021.

11. Peeters LEJ et al. Sex Differences in Spironolactone and the Active Metabolite Canrenone Concentrations and Adherence. *Biomedicines* 10(1), 2022.

12. Evans DJ, Burke J CW. Spironolactone in the treatment of idiopathic hirsutism and the polycystic ovary syndrome. *R Soc Med* 79(8): 451-453, 1986.

13. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on mortality in patients with chronic heart failure *N Engl J Med* 334:1349-1355, 1996.

14. MERIT-HF Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial In Congestive heart failure (MERIT-HF) *Lancet* 353:2001-2007.

15. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, Jaillon P. Sex Differences in the Prognosis of Congestive Heart Failure. Results From the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II) *Circulation* 103:375-380, 2001.

16. Andy R. Eugene. Metoprolol Dose Equivalence in Adult Men and Women Based on Gender Differences: Pharmacokinetic Modeling and Simulations. *Med Sci (Basel)* 4/4, 2016.

17. Kendall MJ, Quarterman CP, Jack DB, Beeley L. Metoprolol pharmacokinetics and the oral contraceptive pill. *Br J Clin Pharmacol* 14(1):120-122, 1982.

18. Kurokawa J, Kodama M, Furukawa T, Clancy CE, Kurokawa J, et al. Sex and gender aspects in antiarrhythmic therapy. *Handb Exp Pharmacol* (214):237-63, 2012.
19. Soldin OP, Mattison DR, et al. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 48(3):143-57, 2009.
20. Basili S, Raparelli V, Proietti M, Tanzilli G, Franconi F, Basili S, et al. Impact of sex and gender on the efficacy of antiplatelet therapy: the female perspective. *J Atheroscler Thromb* 22(2):109-25, 2015.
21. Erik S, Stroes, Paul D, Thompson, Alberto Corsini, Georgirene D, Vladutiu, Frederick J, Raal, Kausik K, Ray, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy. *European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management Eur Heart J* 36(17): 1012–1022, 2015.
22. Mark O, Goodarzi, Xiaohui Li, Ronald M, Krauss, Jerome I, Rottler, Yii-Der I, Chen Relationship of Sex to Diabetes Risk in Statin Trials. *Diabetes Care* 36(7): e100–e101, 2013.
23. Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, Piperi C, Alexandraki K, Panidis D et al. Effect of long-term orlistat treatment on serum levels of advanced glycation end-products in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66(1):103-9, 2007.
24. Shpakov AO Improvement Effect of Metformin on Female and Male Reproduction in Endocrine Pathologies and Its Mechanisms *Pharmaceuticals (Basel)* 14(1): 4, 2021.
25. Martin-Castillo B, Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C, Menendez JA, Martin-Castillo B, et al. Metformin and cancer: doses, mechanisms and the dandelion and hormetic phenomena. *Cell Cycle* 9(6):1057-1064, 2010.
26. Kautzky-Willer, Leutner M, Harreiter J Sex differences in type 2 diabetes. *Diabetologia* 66:986-1002, 2023.
27. Sun GE, Wells BJ, Yip K, Zimmerman R, Raghavan D, Kattan MW, Kashyap SR, Sun GE, et al. Gender-specific effects of oral hypoglycaemic agents on cancer risk in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 16(3):276-83, 2014.
28. Lago RM, Singh PP, Nesto RW Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 370(9593):1129, 2007.
29. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeter C, Chong WH, Bersoff-Matcha SJ, et al. Fournier Gangrene Associated With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Review of Spontaneous Postmarketing Cases. *Ann Intern Med* 170(11):764-769, 2019.
30. Kluger AY, Tecson KM, Lee AY, Lerma EV, Rangaswami J, Lepore NE, Cobble ME, McCullough PA, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes. *Cardiovasc Diabetol.* 18(1):99, 2019.
31. Damholt B, Golor G, Wierich W, Petersen P, Eklom M, Zdravkovic M. An Open Label, Parallel Group Study Investigating the Effects of Age and Gender on the Pharmacokinetics of the Once Daily GLP1 Analogue Liraglutide, *J Clin Pharmacol* 45:635-641, 2006.
32. Wilding JP, Overgaard RV, Jacobsen LV, Jensen CB, le Roux CW, Wilding JP, et al. Exposure-response analyses of liraglutide 3.0 mg for weight management. *Diabetes Obes Metab* 18(5):491-9, 2016.
33. Leiter LA, Bain SC, Jodal E, Madsbad S, Gondolf T, Hansen T, Holst I, Lingvay I, Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes : a post hoc analysis of gender, age and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovasc Diabetol* 18:73, 2019.
34. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 16(10):626-38. doi: 10.1038/nri.2016.90. Epub 2016 Aug 22. PMID: 27546235, 2016.
35. Engler RJ, Nelson MR, Klote MM, VanRaden MJ, Huang CY, Cox NJ, Klimov A, Keitel WA, Nichol KL, Carr WW, Treanor JJ; Walter Reed Health Care System Influenza Vaccine Consortium. Half- vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004-2005): age, dose, and sex effects on immune responses. *Arch Intern Med.* 168(22):2405-14, 2008.
36. Bechmann N, Barthel A, Schedl A, Herzig S, Varga Z, Gebhard C, Mayr M, Hantel C, Beuschlein F, Wolfrum C, Perakakis N, Poston L, Andoniadou CL, Siow R, Gainetdinov RR, Dotan A, Shoenfeld Y, Mingrone G, Bornstein SR. Sexual dimorphism in COVID-19: potential clinical and public health implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10(3):221-230, 2022.
37. Covid, nelle donne migliore risposta al vaccino ma declina più in fretta. *Studio dell'ISS - 17-09-2022 scritto da insalutenews.it - insalutenews.it - <https://www.insalutenews.it/in-salute>*