

REVIEW ARTICLE

Risposta farmacologica ai farmaci basata su sesso e genere

E. Brun¹, P. Li Volsi¹

¹Gruppo Medicina di genere AMD.

Corresponding author: elisabetta.brun@gmail.com

Questa review considera l'influenza del sesso biologico sulla farmacocinetica e farmacodinamica e fornisce esempi con farmaci comuni che agiscono su organi specifici.

Valuta inoltre come il genere del medico e del paziente possa influenzare la risposta terapeutica ai farmaci.

Per molti anni le donne sono state escluse dagli studi clinici per preservarne la salute riproduttiva, tuttavia si è osservato che la maggior parte degli effetti avversi e della tossicità dei farmaci avveniva nel sesso femminile; pertanto dal 2014 si raccomanda di inserire entrambi i sessi nei disegni di ricerca.

Basi genetiche ed ormonali

Il cromosoma Y possiede geni che non sono presenti in XX. L'inattivazione random di alcuni geni del cromosoma X nelle cellule femminili previene differenze di dosaggio genetico, tuttavia alcuni geni X-linked sfuggono all'inattivazione (12-20%) e sono espressi ad un dosaggio più elevato nelle femmine.

Nei maschi il cromosoma X porta dei markers epigenetici che influenzano il livello di espressione di alcuni geni, mentre le femmine ereditano il cromosoma X da entrambi i genitori, pertanto vengono espressi geni diversi rispetto ai maschi. Tali differenze legate al sesso persistono durante tutta la vita e contribuiscono alla diversa risposta ai farmaci.

La produzione di testosterone testicolare a partire dal secondo trimestre di gravidanza è di importanza critica per la differenziazione dei genitali maschili e per la mascolinizzazione della struttura e funzione cerebrale. In modelli animali, il testosterone provoca modificazioni di istoni tali da promuovere la composizione corporea di cellule del tessuto adiposo, fegato e rene nell'adulto.

A partire dalla pubertà il testosterone nel maschio, il 17 beta estradiolo ed il progesterone nella femmina, sono i più forti determinanti della diversa risposta tissutale ai vari farmaci; inoltre nella donna i livelli ormonali subiscono dei bruschi cambiamenti durante il ciclo mestruale, la gravidanza e la menopausa, mentre nell'uomo vi è un lieve calo del testosterone nel corso degli anni.

L'insieme dei fattori genetici ed ormonali che alterano la risposta cellulare ai farmaci prende il nome di "sessoma".



Copyright © 2021 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.

Farmacocinetica

La via di somministrazione orale è la più comune: in generale i farmaci vengono assorbiti nel tratto gastrointestinale e quindi giungono al fegato (primo passaggio) tramite la circolazione portale.

La secrezione gastrica è maggiore negli uomini rispetto alle donne, in cui il pH maggiore limita l'assorbimento di alcuni farmaci acidi (es aspirina); inoltre il più lento tempo di svuotamento gastrointestinale nelle donne, suggerisce di attendere maggior tempo a digiuno prima di assumere farmaci che necessitano di essere assunti a stomaco vuoto. Infine la fase di primo passaggio epatico è limitata nell'uomo dal testosterone, rendendo alcuni farmaci (es propranololo, spironolattone e lidocaina) meno biodisponibili rispetto alle donne, in cui gli estrogeni non ne modificano il metabolismo: ne deriva che le donne i beta bloccanti e lo spironolattone sono più efficaci e necessitano di dosaggio minore.

La somministrazione intramuscolare sembra essere minore nelle donne, per la minore vascolarizzazione capillare delle fibre muscolari.

La somministrazione transdermica (es nitroglicerina, clonidina, steroidi) è influenzata dal sesso in quanto dipende dalla quantità di tessuto adiposo, idratazione, pH e spessore della cute.

Vi sono pochi dati sull'assorbimento polmonare, sebbene vi siano differenze nella struttura delle vie polmonari che suggeriscono un diverso assorbimento dei farmaci inalatori.

Rispetto agli uomini le donne pesano meno ed hanno un minor volume di acqua corporea, sia nel distretto intra che extracellulare, un numero minore di globuli rossi, minori proteine plasmatiche, minore gittata cardiaca e minor flusso periferico, tutti fattori che riducono il volume di distribuzione (Vd) di alcuni farmaci, quali l'isosorbide dinitrato.

I farmaci estroprogestinici (pillola anticoncezionale, terapia ormonale sostitutiva) diminuiscono i livelli dell'alpha 1-glicoproteina, che è la principale trasportatrice di farmaci basici, quali la lidocaina.

Viceversa l'albumina non varia tra i due sessi, pertanto non vi è differenza tra i farmaci che si legano all'albumina.

La composizione corporea è diversa tra i due sessi: le donne hanno più massa grassa, gli uomini più massa magra. Pertanto se viene somministrata la stessa dose di un farmaco idrosolubile, il Vd sarà maggiore negli uomini per la maggior massa magra e maggior volume di liquidi.

Viceversa il Vd dei farmaci liposolubili, quali amiodarone, lidocaina, procainamide e digossina sarà

maggiore nelle donne, anche con maggiori effetti avversi (ADR), specialmente nelle terapie a lungo termine.

Il fegato è il principale sito dove avviene il metabolismo dei farmaci, e dipende dalla gittata cardiaca e dal flusso epatico, entrambi ridotti nelle donne; dipende inoltre da enzimi e trasportatori della fase 1 e della fase 2 del metabolismo epatico, che sono influenzati da fattori generici, dal sesso, dall'età, da ormoni sessuali, così come da fattori esogeni, quali dieta, inquinamento ed uso di integratori di origine vegetale, di cui fanno maggior uso le donne.

L'eliminazione renale dipende dalla secrezione tubulare, dal riassorbimento e dalla filtrazione glomerulare, che sono minori nelle donne per farmaci quali gapapentin, pregabalin, aminoglicosidi, cefalosporine, fluorchinoloni, vancomicina; anche il methotrexate e la digossina hanno una clearance ridotta rispettivamente del 17% e del 13% nelle donne; in particolare l'anticoagulante lepirudina mostra una emivita più lunga (oltre 48 ore) nelle donne rispetto agli uomini (2 ore).

Negli studi sui reni umani ben 23 geni mostrano differenze di mRNA per proteine trasportatrici di farmaci, 21 di esse sono più espresse negli uomini, mentre solo 2 nelle donne.

Gli uomini hanno diversa digestione, assorbimento, distribuzione ed eliminazione, un transito GI ridotto, un intestino più pesante, una maggiore secrezione biliare ed una minore fermentazione rispetto alle donne: ciò influenza il microbiota intestinale, che a sua volta può modulare la farmacocinetica e l'assorbimento, specie dei farmaci per via orale.

Nelle donne giocano un ruolo determinante i livelli di estroprogestinici durante il ciclo mestruale, la gravidanza, l'allattamento, la menopausa. In particolare durante la gravidanza vi è un aumento della filtrazione glomerulare del 50%, così come aumentano gli enzimi epatici, risultante in un più rapida clearance e metabolismo di molti farmaci (es eparina)

Infine, non meno importante, lo stress, a cui sono più esposte le donne, può modificare il transito intestinale, il flusso ematico, la capacità legante dell'albumina e la secrezione renale.

Principali farmaci correlati al sesso

Digossina: a parità di dosaggio raggiunge livelli ematici più elevati nelle donne, in quanto viene accumulata nel tessuto adiposo, pertanto è opportu-

no mantenere la digossinemia $<0,8$ ng/ml, se i valori sono maggiori aumenta la mortalità.

Beta bloccanti: in quanto metabolizzati dai citocromi epatici, sistema meno efficiente nelle donne, sono necessari dosaggi minori: 50 mg di metoprololo nelle donne corrispondono a 100 mg negli uomini.

Ace inibitori: sul sistema renina angiotensina gli estrogeni hanno un effetto inibitorio, il testosterone stimolatorio, che spiega la minore efficacia ed il maggiore numero di effetti avversi (es. tosse, bradicardia) nelle donne in terapia rispettivamente con ace inibitori e beta bloccanti.

Sacubitril-valsartan: più efficace nelle donne, il motivo è ancora in fase di studio.

La cascata dell'acido arachidonico: è ridotta dagli estrogeni, in particolare l'aspirina è meno efficace nelle donne.

Antialdosteronici: maggior effetto e minore mortalità nelle donne.

Amiodarone: effetto maggiore con maggiori casi di QT prolungato e torsione di punta nelle donne.

Diuretici: più prescritti ma maggior numero di disionie nelle donne.

Amlodipina: maggiore effetto anti ipertensivo e maggior edema nelle donne.

Oppiodi: sono 2 volte più efficaci nelle donne rispetto agli uomini.

Orlistat: maggior calo di peso negli uomini, migliore controllo metabolico nelle donne, diminuzione degli androgeni e maggior numero di cicli ovulatori nelle PCOS; maggior numero di eventi avversi nelle donne.

Locasterina, Naltrexone/bupropione, Fentermina/topiramato: maggiore efficacia nelle donne.

GLP1R: maggiore efficacia nelle donne, modulata dagli estrogeni, effetto del sesso indipendente dal peso corporeo, per un 30% di maggiore esposizione al farmaco, maggiori effetti collaterali.

Metformina: minor rischio di cancro mammario e colon retto nelle donne, negli uomini di cancro epatocellulare; minor rischio di diabete in donne con pregresso diabete gestazionale.

Glitazonici: nelle donne minor rischio di cancro, in post-menopausa maggior rischio di fratture.

DPP4 inibitori: più spesso prescritti nei maschi anziani con comorbidità.

SGLT2: più micosi genitali e IVU nelle donne, più elevato rischio di chetoacidosi nelle donne (RR=1,21), maggior rischio di sindrome di Fournier nel maschio (RR=2,4). Canaglifozin: maggior rischio di fratture nelle donne. Empaglifozin: maggior protezione cardiovascolare nei maschi.

Insulina: le donne sono a maggior rischio di ipoglicemie notturne, per dosaggi maggiori di insulina, aggiustati per il peso corporeo, nonostante raggiungano gli obiettivi glicemici meno spesso rispetto agli uomini.

Statine: rischio raddoppiato di miopatie nelle donne, aumento del rischio di incidenza di diabete di nuovo riscontro fino al 49 % nelle donne vs il 14% negli uomini.

Vaccini: maggiore risposta immunitaria nelle donne, ma riportati maggiori effetti collaterali.

Farmaci antineoplastici nelle donne maggiore risposta ai farmaci anti neoplastici con maggiori curve di sopravvivenza, maggiori effetti collaterali.

Ruolo del genere del medico sulla risposta alla terapia

Tutti gli studi europei e nordamericani, condotti su grossi archivi informatici, concordano che essere curati da un medico donna garantisce una migliore qualità della cura, per maggiore correzione dei fattori di rischio ed aderenza alle linee guida e migliore compliance dei pazienti alle terapie; nelle analisi multivariate, anche dopo aver corretto per numerosi fattori confondenti, il vantaggio del medico donna rimaneva statisticamente significativo.

Conclusioni

Il genere femminile è più a rischio di effetti avversi, ma gli studi clinici attuali non valutano la differenza di genere sulla sicurezza e tossicità dei farmaci.

Ci auspichiamo che sesso e genere vengano inseriti nei progetti di ricerca, dal disegno dello studio, ai trials clinici, all'interpretazione dei risultati.

Tale approccio potrà aiutare a sviluppare linee guida personalizzate, secondo i criteri della medicina di precisione, e promuovere equità di genere nella prescrizione di farmaci.

Bibliografia

1. Mauvais-Jarvis F, Berthold HK, Campesi I, Carrero J-J, Dakal S, Franconi F, et al. Sex- and Gender-Based Pharmacological Response to Drugs. *Pharmacol Rev* 73:730–62, 2021.
2. Franconi F, Rosano G, Campesi I. Need for gender-specific pre-analytical testing: the dark side of the moon in laboratory testing. *Int J Cardiol* 179:514–35, 2015.

3. Dominianni C, Sinha R, Goedert JJ, Pei Z, Yang L, Hayes RB, et al. Sex, body mass index, and dietary fiber intake influence the human gut microbiome. *PLoS One* 10:e0124599, 2015.
4. Kokras N, Sotiropoulos I, Besinis D, Tzouveka EL, Almeida OFX, Sousa N, et al. Neuroplasticity-related correlates of environmental enrichment combined with physical activity differ between the sexes. *Eur Neuropsychopharmacol* 29:1–15, 2019.
5. Ventura-Clapier R, Dworatzek E, Seeland U, Kararigas G, Arnal J-F, Brunelleschi S, et al. Sex in basic research: concepts in the cardiovascular field. *Cardiovasc Res* 113:711–24, 2017.
6. Mannucci E, Monami M, Dicembrini I, Piselli A, Porta M. Achieving HbA1c targets in clinical trials and in the real world: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 37:477–95, 2014.
7. Berthold HK, Gouni-Berthold I, Bestehorn KP, Böhm M, Krone W. Physician gender is associated with the quality of type 2 diabetes care. *J Intern Med* 264:340–50, 2008.
8. Brink-Muinen A van den, van Dulmen S, Messerli-Rohrbach V, Bensing J. Do gender-dyads have different communication patterns? A comparative study in Western-European general practices. *Patient Educ Couns* 48:253–64, 2002.