



*Department of Medical Sciences, Section of  
Pharmacology, University of Ferrara,  
Ferrara, Italy*



# La risposta ai farmaci in funzione del genere

**Katia Varani**

Associate Professor of Pharmacology  
vrk@unife.it





# Farmacologia generale e speciale

**FARMACO** - Qualunque sostanza usata per esplorare o modificare sistemi fisiologici o patologici, quindi a scopo terapeutico o a scopo diagnostico con beneficio di chi li riceve (OMS).

La sostanza viene somministrata anche per prevenire l'insorgenza di determinate patologie (profilassi antibiotica).

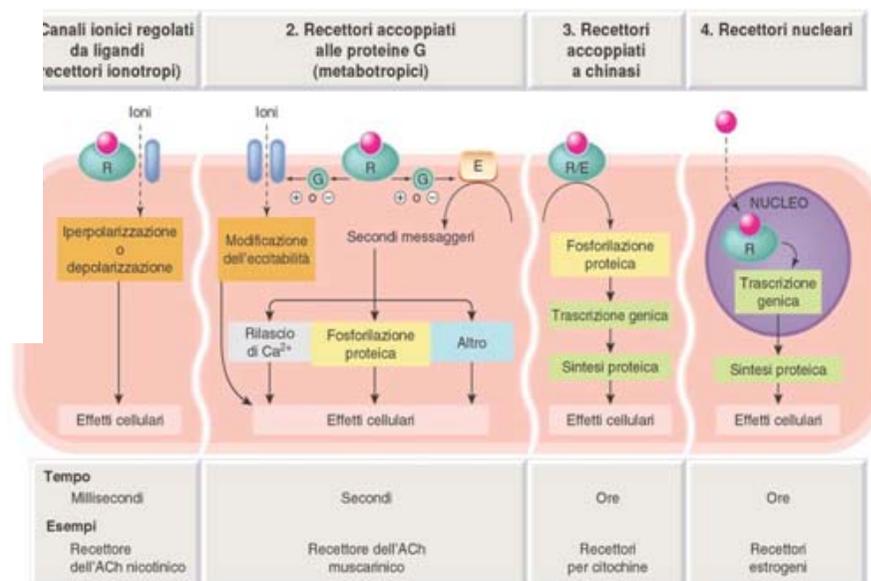
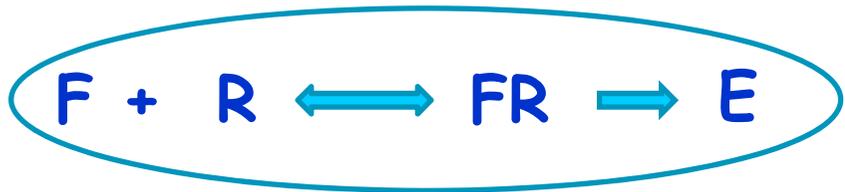
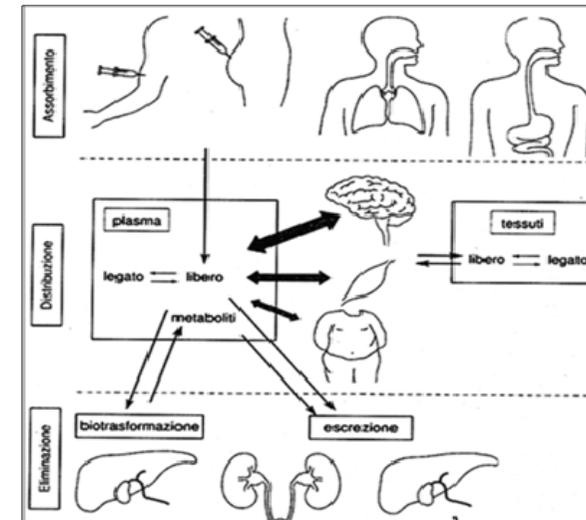
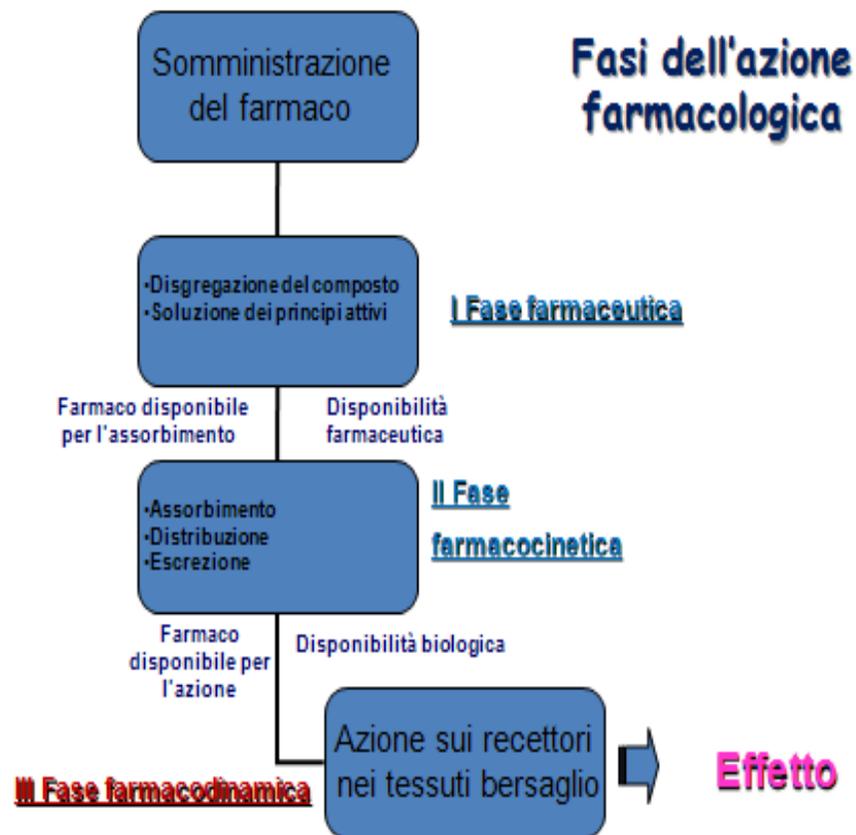
## FARMACOLOGIA GENERALE

**FARMACOCINETICA: ADME** - assorbimento, vie di somministrazione, distribuzione, metabolismo ed eliminazione dei farmaci

**FARMACODINAMICA:** gli effetti biochimici e il meccanismo d'azione dei farmaci; fattori che influenzano sicurezza ed efficacia dei farmaci



# Farmacocinetica e Farmacodinamica





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

**Farmacologia di genere** (gender oriented pharmacology) è quella branca della Farmacologia che evidenzia e definisce differenze di efficacia e sicurezza dei farmaci in funzione del genere



La **MALATTIA** è una condizione a causa della quale un organismo non è in grado di svolgere correttamente le sue funzioni vitali



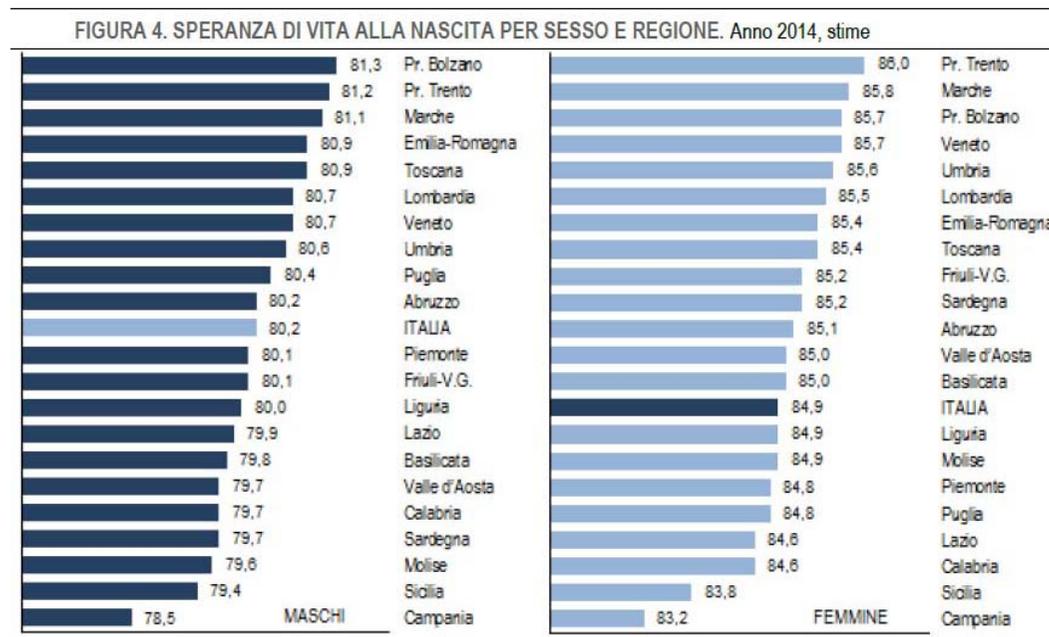


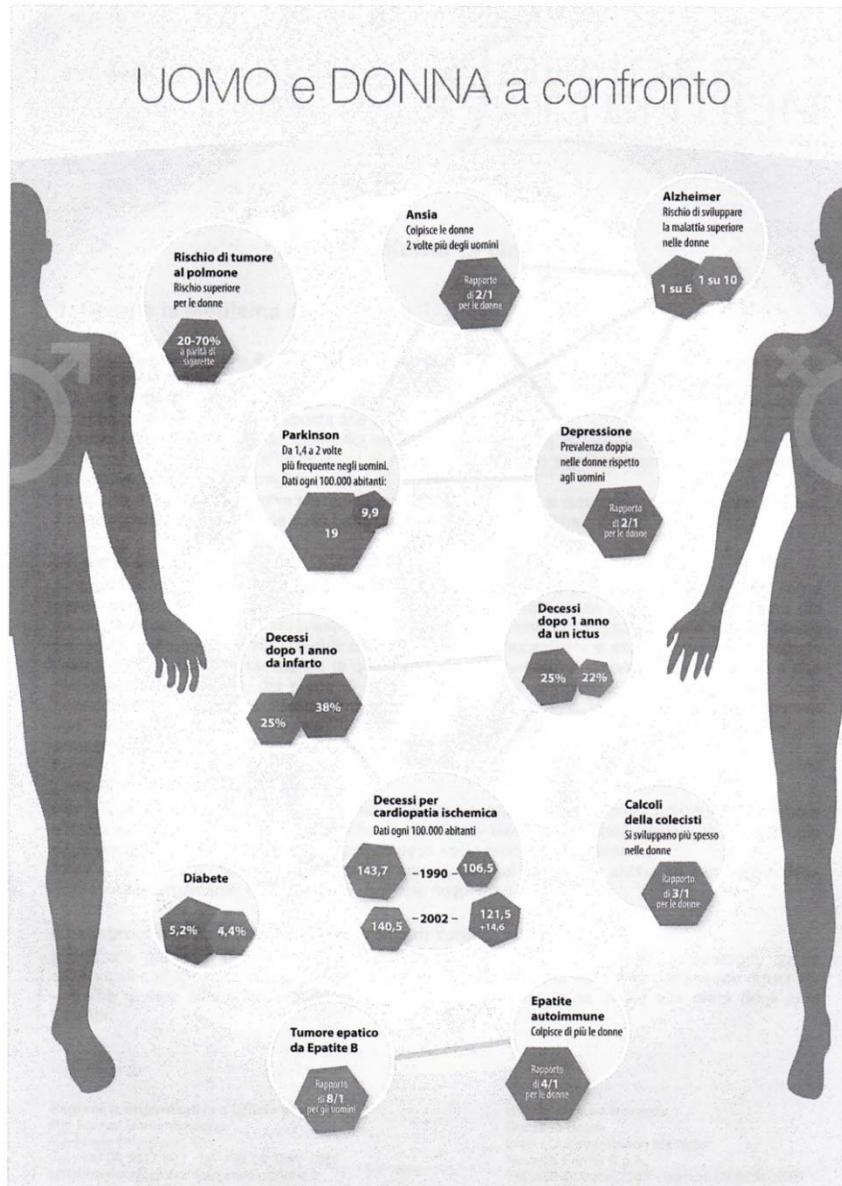
# Uomo/Donna & Salute: dati a confronto

I dati del Ministero della Salute indicano che la speranza di vita delle donne italiane è in media 84,4 anni contro i 79,2 degli uomini, ma la misura della qualità della vita mostra una situazione capovolta (ISTAT, 2011).

Nel nostro Paese gli uomini che godono di buona salute sono il 75%, contro il 67% delle donne.

I maschi stanno meglio e hanno meno malattie croniche: in Italia, il 24% delle donne soffre di due o più patologie croniche contro il 16% degli uomini.





Ansia, Depressione (2:1)

Alzheimer (6:1)

Malattie/infiammatoria (5:1)



Infarto del miocardio (5:1)

Malattie coronariche (3:1)

Parkinson (2:1)



# Donne e uomini hanno un diverso atteggiamento nei confronti della salute

Sono le donne ad occuparsi di frequente dell'acquisto e della gestione casalinga dei medicinali.

Le donne si rivelano più attente a tenere sotto controllo patologie e fattori di rischio, usufruendo maggiormente dei servizi di analisi e controllo dello stato di salute (J Gen Intern Med., 2006, 21, 47-53).

Un maggior numero di segnalazioni di reazioni avverse a farmaci riguardano le donne (Farmacovigilanza).

Le donne (42%) sono le maggiori consumatrici di farmaci rispetto agli uomini (32%) (dati ISTAT).





# Le Donne consumatrici di farmaci

- Il 54% dei soggetti anziani è di genere femminile con età tra 65-74 anni e il 63% superiore a 75 anni.
- Le donne di età compresa tra i 15 e 54 anni consumano più farmaci rispetto agli uomini che consumano più farmaci dai 55 anni in poi.
- In tutte le fasce di età femminili i farmaci maggiormente utilizzati sono gli ansiolitici-antidepressivi.
- Le donne sviluppano più sintomi dolorosi per via di eventi fisiologici quali le mestruazioni, gravidanza, allattamento, menopausa
- Relazione povertà-salute
- Le donne sono più vittime di violenza
- Le donne si ammalano di più (stress dato dai ruoli)





# 10 differenze di genere

**Malattie cardiache** - La cardiopatia ischemica è la principale causa di morte per le donne di tutti i paesi, con un tasso di mortalità lievemente superiore a quello maschile, ed è la prima causa di morte tra le donne di età compresa tra i 44 e 59 anni. Le donne hanno maggiori probabilità degli uomini di avere un secondo infarto entro un anno dal primo.

**Depressione** - Le donne hanno una probabilità 2-3 volte superiore a quella degli uomini di essere colpite da depressione, anche a causa dei minori livelli di serotonina nel cervello.

**Osteoporosi** - Le donne rappresentano l'80 per cento della popolazione colpita da questa malattia.

**Cancro al polmone** - A parità di esposizione al fumo, le donne hanno maggiori probabilità di sviluppare tumore al polmone rispetto agli uomini. Il sesso femminile è, infatti, più sensibile alle sostanze cancerogene presenti nelle sigarette.

**Dolore** - Gli oppioidi (morfina) potenti agenti analgesici hanno maggiore efficacia sulle donne.



# 10 differenze di genere

**Malattie sessualmente trasmesse** - Rispetto agli uomini, le donne hanno una probabilità doppia di contrarre una malattia sessualmente trasmessa. E dieci volte superiore di contrarre l'HIV a causa di rapporti sessuali non protetti.

**Anestesia** - Le donne tendono a riprendersi dall'anestesia più velocemente degli uomini: in media, le donne impiegano 7 minuti contro gli 11 degli uomini.

**Reazioni ai farmaci** - Farmaci comuni, come antistaminici e antibiotici, possono provocare reazioni ed effetti collaterali diversi in donne e uomini.

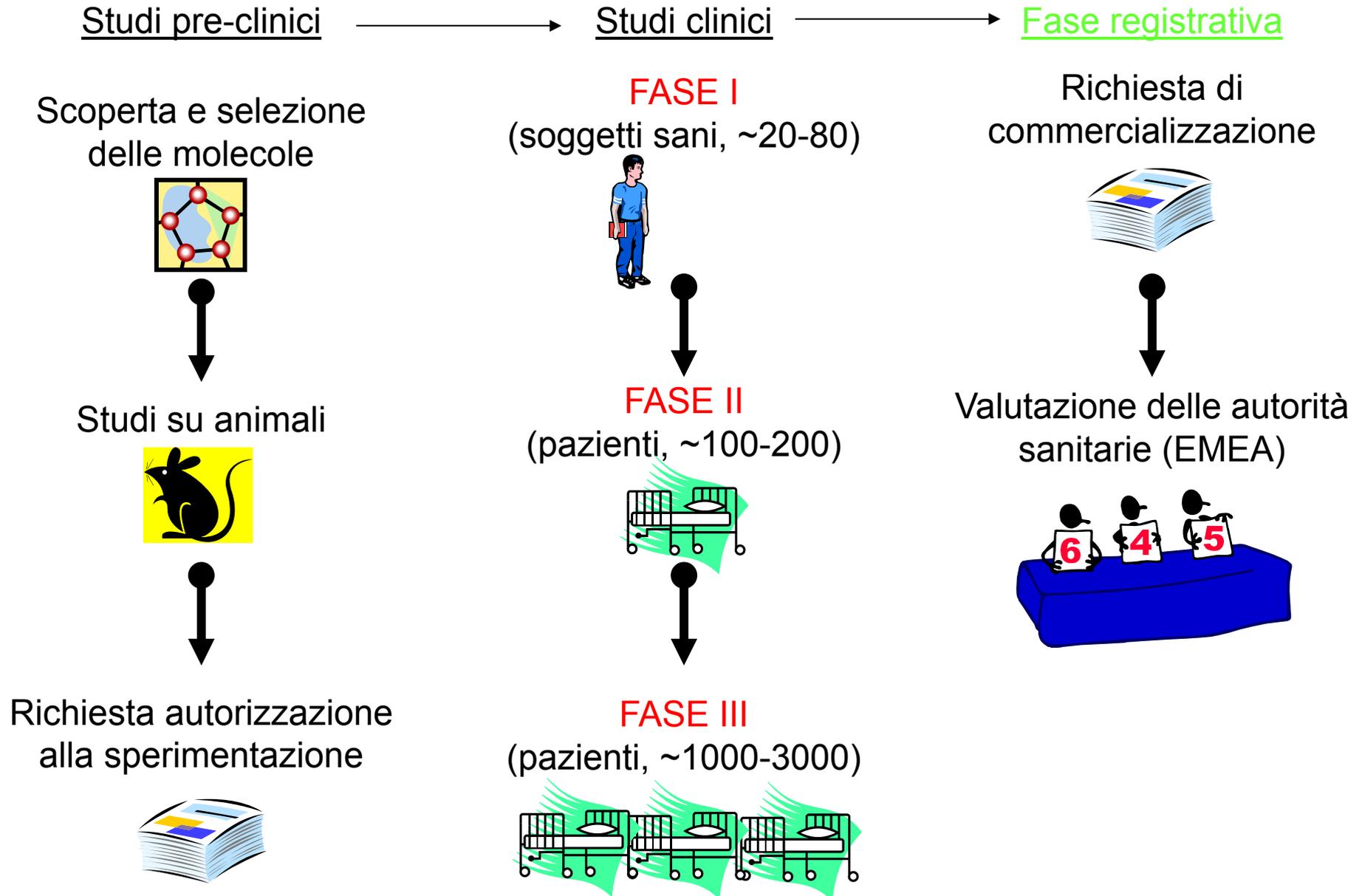
**Malattie autoimmuni** - La maggioranza delle persone che soffrono di malattie del sistema immunitario, come la sclerosi multipla, l'artrite reumatoide e il lupus sono donne (75%).

**Alcool** - Le donne producono una minore quantità dell'enzima gastrico che metabolizza l'etanolo. A parità di consumo le donne presentano una maggiore concentrazione di alcool nel sangue rispetto agli uomini.

**Ref: Dep. Health - USA - (ufficio sulla salute della donna)**

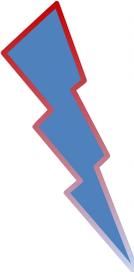


# Lo sviluppo di un farmaco

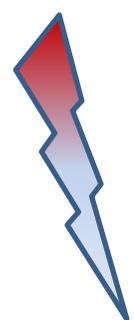




## Senza i test sugli animali la medicina fallisce ELENA CATTANEO, La Repubblica, 9-02-2016



precise rendevano necessari più animali. Akyra ed Ebola ci dicono che oggi è diverso. I pochi metodi "alternativi", più correttamente "complementari", sono usati se razionalmente utili e scientificamente validi, e non c'è bisogno di raccomandarne l'uso. È implicito. Ma per il 99,9% degli esperimenti non esistono alternative (abbiamo presente la complessità del corpo umano?). Ma grazie alla scienza abbiamo imparato a calibrare numeri, dosi e funzioni, evitando ogni sofferenza all'animale.



La scienza procede in questa direzione di continua tensione etica e responsabilità. Ora tocca agli animalisti. Se oggi curiamo malattie infettive mortali, attenuiamo dolori lancinanti, stabilizziamo l'umore, salviamo i nostri figli e portiamo a remissione alcune forme di cancro, lo dobbiamo al lavoro svolto anche sugli animali. E dovremmo riconoscerlo. Al-

meno sull'etichetta dei farmaci, come è stato proposto da alcuni parlamentari. Ci si può anche "non curare" per coerenza o per una scelta "di precisione" etica. La stessa che si chiede ai politici che vogliono legittimamente opporsi alla sperimentazione animale: siano "precisi" nello spiegare



praticamente ai malati a quale destino li si consegna e lo siano anche nelle parole, evitando di manipolare la realtà inventandosi la pratica (inesistente) della "vivisezione". Fanno bene i giovani di Pro-test a reagire. Dovrebbero farlo anche tutte le Eleonora d'Italia che, con stipendi da mille euro e orizzonti professionali cancellati, si caricano della responsabilità di trovare cure per malattie complesse. Affezionandosi anche ai loro topolini.

*\*Docente all'Università Statale di Milano  
Senatrice a vita*

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Nella sperimentazione preclinica dei farmaci è ormai ben chiara la necessità di introdurre sempre sottogruppi di animali maschi e femmine.

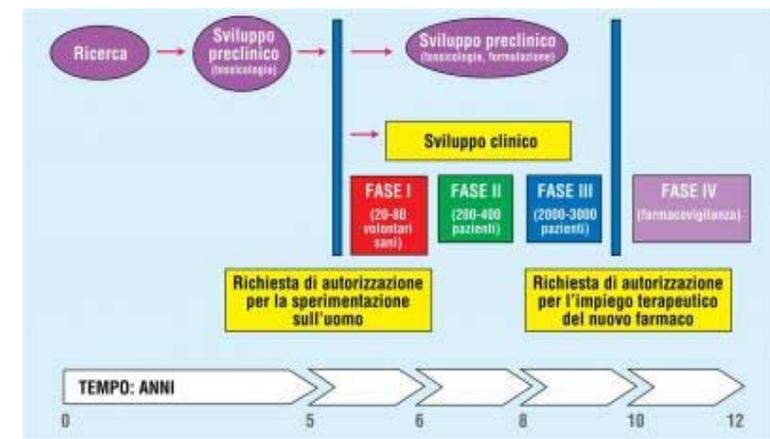


## Il nodo della sperimentazione clinica

Nella sperimentazione clinica, fino agli anni '90, non risulta prevista la presenza femminile come richiesta specifica di linee guida metodologiche. Ancora oggi le donne sono per lo più rappresentate in percentuali minoritarie negli Studi Clinici di fase II e III.

Negli studi di fase I, tra i volontari sani, è molto più difficile arruolare donne rispetto agli uomini.

In parte è una questione basata su maggiori cautele (es. possibile gravidanza) o amplificazione della variabilità (fasi del ciclo, utilizzo della terapia contraccettiva) e in parte è scarsa disponibilità di tempo libero.





# TRIALS CLINICI

## L'effetto placebo è correlato al genere?

Non è chiaro. Se al paziente viene somministrata questa sostanza lasciandogli credere che risolverà il suo problema, nella maggior parte delle situazioni questa sostanza avrà un reale effetto positivo.

Questo vuol dire che nel meccanismo di guarigione non influiscono solo le sostanze chimiche contenute nei medicinali ma enorme importanza hanno anche i fattori emozionali e cognitivi.

Con un placebo si può rimediare all'asma, alle allergie, al dolore e all'ipertensione, e si possono addirittura ridurre le dimensioni di un tumore.

Le donne sono meno sensibili all'effetto placebo e più soggette alla presenza di effetti collaterali.





## LINEE GUIDA dalla FOOD and DRUG Administration

Nel passato il reclutamento delle donne negli studi clinici non era considerato in quanto si riteneva che donne e bambini sono piccoli uomini (cecità di genere).

Essere Donna. Essere Uomo. Le diagnosi, molto spesso, risultano errate poiché *non* si tiene conto delle specificità dei sintomi femminili o maschili.

È dunque appurato che lo stesso ambiente che ci circonda può “alterare” i nostri geni. Tale modifica è altresì data dalle stesse nostre esperienze e dalla nostra cultura.

Rimane però una scarsa conoscenza su quanto il genere influenza la salute.

Bisogna ricordare che tutti il trial farmacologici vengono fatti, nella maggior parte dei casi, su uomini.

I risultati vengono poi “applicati” alle donne.





## LINEE GUIDA dalla FOOD and DRUG Administration

PARADOSSO DONNA: Le donne vivono più a lungo ma con maggiori disabilità

Caso dell'infarto al miocardio - 30.000 decessi nelle donne.

I farmaci dovrebbero essere studiati, prima della loro approvazione, su **soggetti di entrambi i sessi** che rappresentino l'intera gamma di pazienti previsti per la terapia dopo la commercializzazione.

Si devono prevedere **opportune sottoanalisi** per le differenze prevedibili: genere, effetto di ormoni esogeni, peso corporeo, età, etnia di appartenenza, malattie sottostanti, terapie concomitanti.

Si devono valutare i dati reperiti sui **sottogruppi** sulla base di **metodi statistici** mirati a verificare le eventuali differenze emerse, con particolare riferimento alla farmacocinetica, attuando se è il caso gli opportuni aggiustamenti di dosaggio.





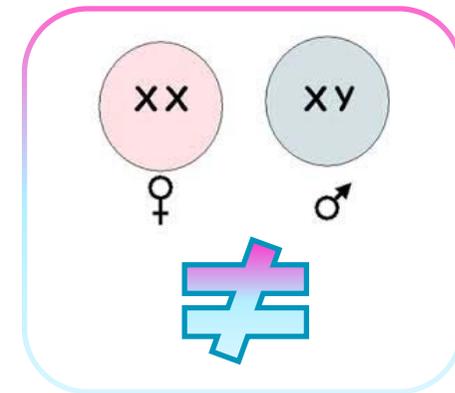
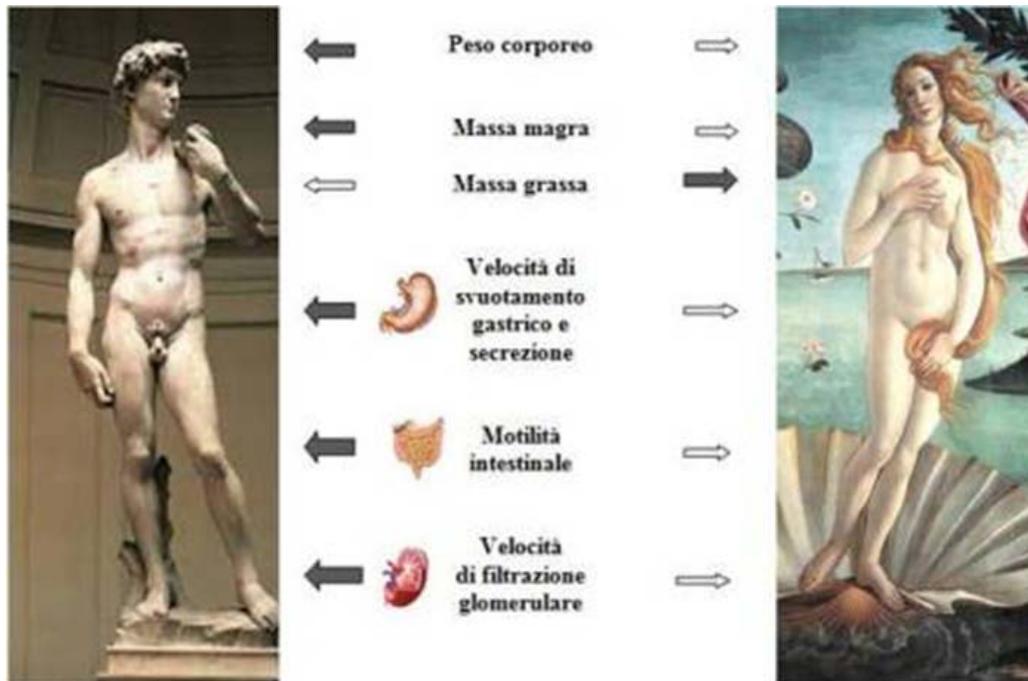
# "Gender differences in drug responses"

F. Franconi, S. Brunelleschi, L. Steardo, V. Cuomo,  
Pharmacological Research. 2007; 55: 81-95.



Le differenze di genere nella risposta ai farmaci sono basate su variazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche.

Gli autori concludono che poiché il sesso è una variabile fondamentale, che non si può trascurare per ottimizzare la terapia, la farmacologia di genere deve essere sempre considerata al fine di migliorare l'efficacia e la sicurezza dell'uso dei farmaci.





# Farmacocinetica di genere

Le principali variabili legate al genere comprendono:

- peso e superficie corporea,
- entità e distribuzione del pannicolo adiposo,
- volume plasmatico,
- velocità dello svuotamento gastrico,
- concentrazione delle proteine plasmatiche,
- attività del sistema Citocromo P450,
- funzione dei trasportatori di membrana e dei meccanismi di estrusione cellulare.

Le principali differenze farmacocinetiche risiedono nei concetti di  
BIODISPONIBILITA',  
VOLUME DI DISTRIBUZIONE,  
LEGAME ALLE PROTEINE PLASMATICHE,  
METABOLISMO EPATICO

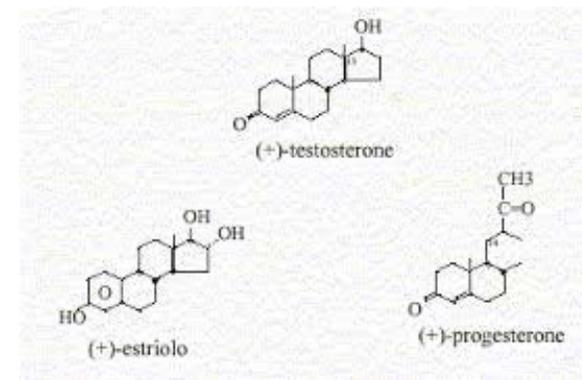


# Farmacodinamica: effetti terapeutici e/o tossici

Gli ormoni sessuali si comportano da fattori di trascrizione, regolando il lavoro di alcuni geni in diversi comportamenti, non per forza legati alla sfera produttiva (i recettori ormonali, infatti, sono anche su vasi, ossa, cervello e fegato), generando vere e proprie differenze farmacodinamiche.

Gli ormoni sessuali controllano anche lo stato di redox cellulare, le cui variazioni, sono coinvolte nell'eziopatogenesi di malattie come l'aterosclerosi, l'ischemia, l'ipertensione, il morbo di Alzheimer, il morbo di Parkinson, il cancro, il diabete mellito e, infine, le patologie con forte componente infiammatoria.

ANDROGENI  
ESTROGENI  
PROGESTINICI



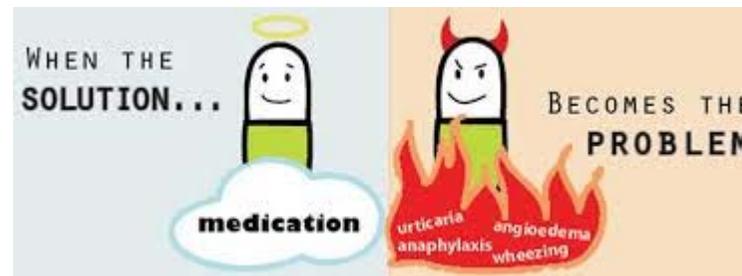


## Gli effetti avversi preferiscono le donne

Le reazioni avverse sono più frequenti nel sesso femminile: circa 2 volte in più rispetto ai maschi (dati ISTAT) con una costante correlazione per il numero di farmaci assunti.

Numerosi lavori scientifici sostengono che le donne sono più esposte degli uomini ad ADR. In uno studio condotto in Canada si è registrato che il 70% dei ricoveri per reazioni avverse ai farmaci (ADR) era costituito da donne. Questa maggiore sensibilità al rischio può dipendere da vari motivi: classe di medicinale, tipo di effetto avverso, età e stato fisiologico della donna. Anche il ruolo di caregiver aumenta il rischio di ADR.

Non va però trascurato il fatto che le donne risultano generalmente sottoposte a dosaggi di farmaci che sono stati stabiliti su risultati ottenuti in sperimentazioni effettuate prevalentemente su uomini.





# Differenze di genere e FARMACI

Un approccio di genere alla salute deve essere capace di contrastare le disuguaglianze, i pregiudizi, gli assunti nella medicina, nella ricerca biomedica, nello studio dell'eziologia e dei fattori di rischio, nella sperimentazione farmaceutica.

Senza un orientamento di genere la politica della salute risulta metodologicamente scorretta oltre che discriminatoria.

La conoscenza delle differenze di genere favorisce una maggiore appropriatezza della terapia ed una maggiore tutela della salute per entrambi i generi.

Una migliore conoscenza delle influenze correlate al sesso/genere riguardo all'attività farmacologica potrà in futuro permettere di "confezionare su misura" le medicine per uomini e donne.





# Farmacovigilanza di genere



L'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica implementerà con l'introduzione di campi aggiuntivi (nei nuovi studi che verranno presentati e conclusi) le conoscenze su: quota di popolazione femminile realmente coinvolta nei trials; nonché presenza (o meno) di sub-analisi per genere.

La Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'AIFA provvederà ad approfondire il profilo di sicurezza di quei farmaci che vengono esclusivamente utilizzati nella donna.

Attraverso questa rete si promuoveranno campagne di sensibilizzazione tra tutti gli operatori del settore quali medici, farmacisti e personale sanitario in genere per comunicare il rischio in maniera tempestiva e ottimale.



*Agenzia Italiana del Farmaco*  
**AIFA**



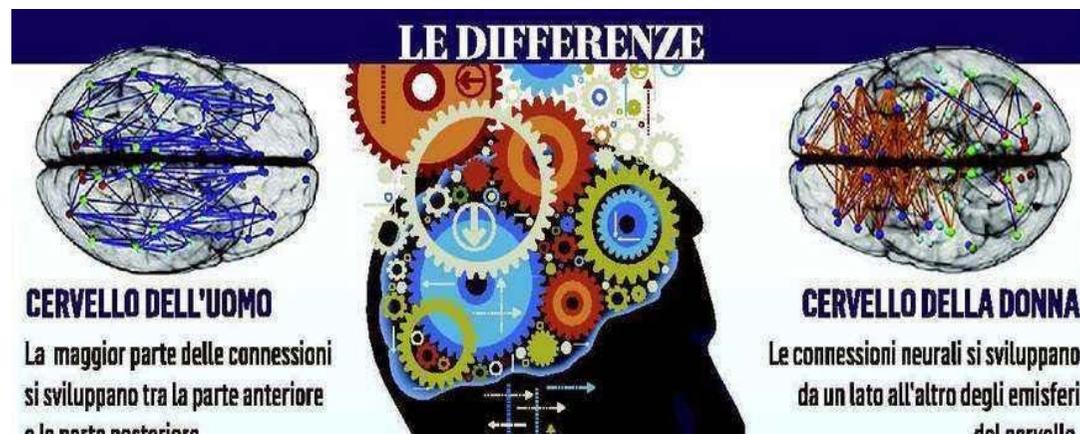
# La diversità ha origini lontane

Da secoli gli studiosi hanno discusso sull'inferiorità del cervello femminile in confronto a quello maschile (dim più piccole → capacità inf)

Grazie al progresso nella diagnostica per immagini (PET, RMN) è possibile evidenziare che il cervello della femmina e del maschio funzionano in modo qualitativamente diverso ma sostanzialmente paritario.

Infatti determinate funzioni cerebrali sono presenti in modo differenziato per generare una attività di comunicazione e di comportamento sociale complementare dei generi maschile e femminile.

Il cervello femminile è dotato di più performance di quello maschile (es. il ragionamento induttivo, le abilità matematiche, evolversi di una situazione). Il cervello maschile è più efficiente nell'abilità spaziale e nell'orientamento.

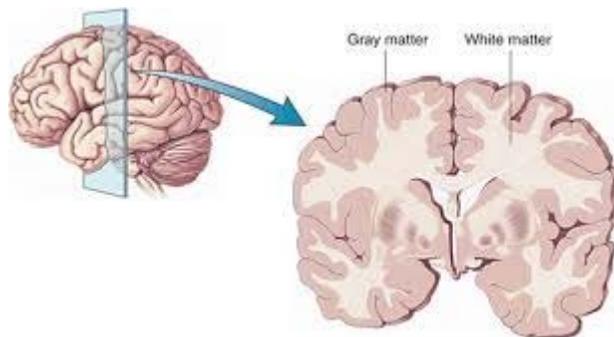




# Il cervello al maschile

Il cervello dei maschi è più grande perchè contiene più liquido cefalorachidiano, così che con l'avanzare dell'età si restringe più rapidamente. Esso contiene più "materia bianca" rispetto alla "materia grigia" che non scarseggia affatto alle donne. La **sostanza bianca** è costituita dagli assoni neuronali che riuniti in fasci vengono ricoperti da mielina. La **sostanza grigia** è l'insieme dei corpi dei neuroni.

Solo una regione ipotalamica è più grande di circa il 5% nei maschi dove sembra risiedere la causa di una attività di eccitazione sessuale più elevata rispetto alle femmine.





# Il cervello al femminile

La capacità verbale e di comunicazione è più rapida e completa. La presenza di maggiori connessioni tra i lobi del cervello spiega la migliore memoria, aiuta l'intuizione e l'analisi dei problemi.

Maggiore attività nel lobo frontale del cervello che sovrintende al comportamento e alla valutazione critica.

Il sonno delle donne è caratterizzato da maggiore attività cerebrale.

Le differenze suggeriscono una maggiore probabilità di adattamento della donna all'ambiente socio-economico.

Il cervello femminile è più **ecologico** poiché a parità di efficienza utilizza meno neuroni ed energia.

Si può affermare che le donne sono più **multitasking degli uomini!**



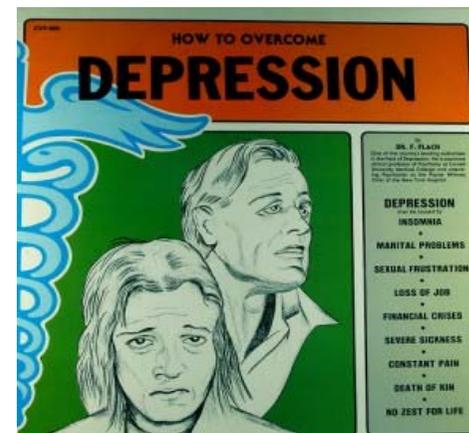


# La Depressione è Donna

Il disturbo depressivo maggiore presenta una frequenza doppia nelle donne rispetto agli uomini. Ne soffrono circa 15 persone su 100. Si calcola che su 6 neonati, almeno uno soffrirà di depressione durante la sua vita.

Il disturbo depressivo può colpire chiunque a qualunque età, ma è più frequente tra i 25 e i 44 anni di età ed è due volte più comune nelle donne adolescenti e adulte, mentre le bambine e i bambini sembrano soffrirne in egual misura.

Le statistiche internazionali parlano di un rischio depressione che si spalma uniformemente sull'intera vita fertile della donna (adolescenza, gravidanza, parto, menopausa). Prima di questa epoca e dopo questa epoca i tassi di depressione si riducono.





# Depressione e farmaci antidepressivi

Parlare quindi di differenze di genere potrebbe significare un approfondimento di un solco già segnato dalla storia della psichiatria a partire dall'800. A quell'epoca gli studi sulla isteria e sulle differenze tra uomini e donne segnalavano una maggiore presenza delle donne nell'area dei disturbi psichici.

Alcuni lavori sottolineano la migliore risposta delle donne a

- **farmaci SSRI** (inibitori del reuptake della serotonina);
- **IMAO** (inibitori delle monoaminoossidasi = enzimi che degradano la serotonina),

I maschi risponderebbero meglio agli

- **antidepressivi triciclici TCA** che bloccano il reuptake delle ammine (acetilcolina, adrenalina, serotonina) dalle terminazione nervose.



Nel sistema nervoso centrale, la serotonina svolge un ruolo importante nella regolazione dell'umore, del sonno, della temperatura corporea, della sessualità e dell'appetito.

La serotonina è coinvolta in numerosi disturbi neuropsichiatrici, deficit di serotonina causano disturbo ossessivo-compulsivo, le manie, l'ansia, la fame nervosa, bulimia e depressione.

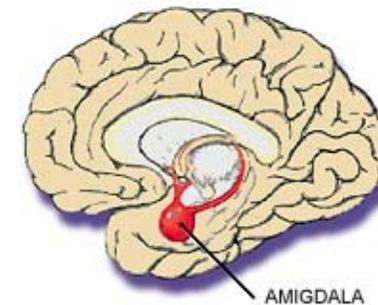
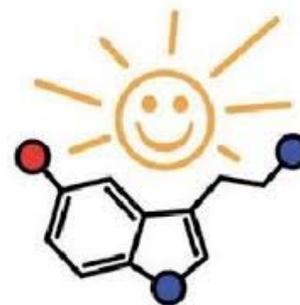
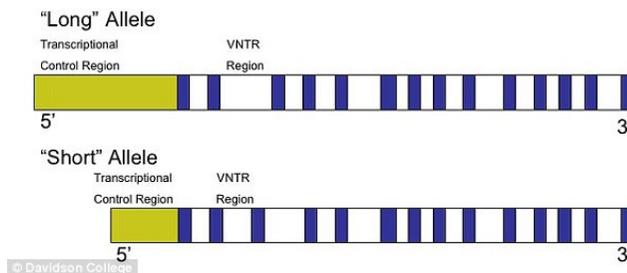


# L'ANSIA è donna



I ricercatori dell'Istituto di Scienze Neurologiche del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR Roma), hanno scoperto che **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** che causa un notevole aumento della quantità della serotonina stessa riducendo l'attività del trasportatore della serotonina (Cerasa et al., 2013).

Le donne portatrici della variante genetica che conferisce una disregolazione della serotonina sono più ansiose degli uomini e questa predisposizione si manifesta, a livello neurobiologico, con un'alterata anatomia di una regione chiave nella regolazione dell'emozione: l'amigdala".





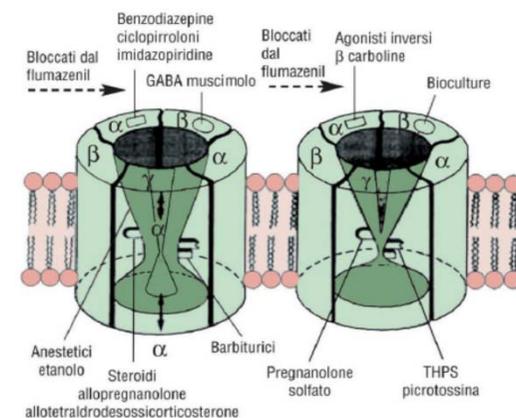
# Neurosteroidi e Ansia

Le marcate fluttuazioni nelle **concentrazioni plasmatiche e cerebrali di neurosteroidi** associate a condizioni fisiologiche come la gravidanza, il ciclo mestruale, la menopausa, l'invecchiamento e lo stress suggeriscono anche che alterazioni nel ritmo fisiologico della sintesi di neurosteroidi potrebbero contribuire a disturbi mentali associati con tali condizioni. La marcata diminuzione nella secrezione di ormoni steroidei associata con la menopausa potrebbe determinare lo sviluppo di alcuni sintomi mentali osservati nelle donne in postmenopausa.

Si accumulano nell'encefalo dopo la sintesi locale o a seguito del **metabolismo degli steroidi adrenali o gonadali**, in particolare del **testosterone e del progesterone**.

I **neurosteroidi** sono sintetizzati nel sistema nervoso centrale e nel periferico, specialmente nelle cellule gliali che producono mielina, dal **colesterolo o da precursori steroidei** importati da fonti periferiche.

I recettori-canale presentano anche siti di regolazione della loro funzione che sono importanti bersagli dell'azione dei farmaci





# Caffeina

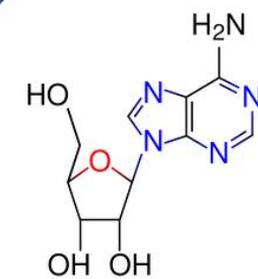
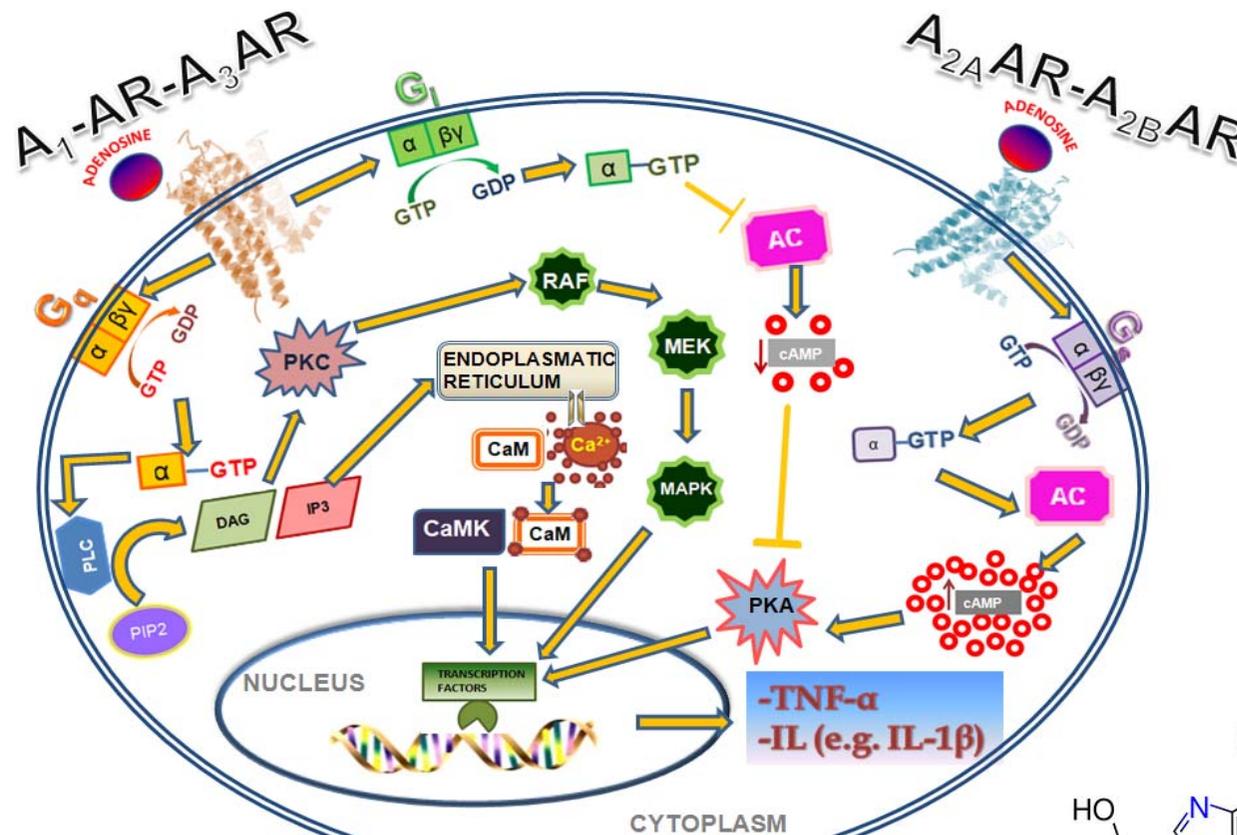
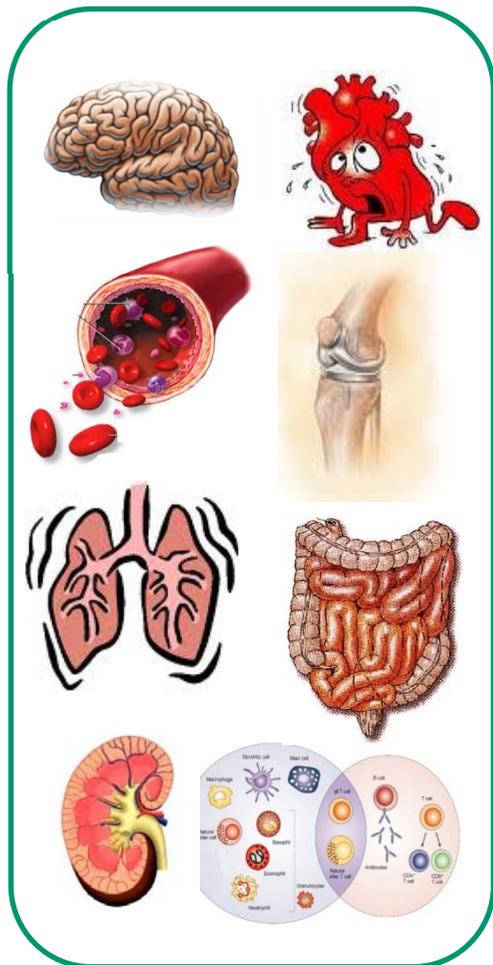


Il caffè ha proprietà antiossidanti e grazie alla sua preziosa caffeina, ha un *"effetto benefico sulla memoria, sulla lucidità mentale, sulla concentrazione"*. E' inoltre uno stimolante del sistema nervoso, allevia la stanchezza e stimola il tono muscolare". Esiste una correlazione inversa tra l'assunzione del caffè e il rischio di insorgenza di Parkinson e Alzheimer.

Uno studio su circa 35.000 donne, condotto dai ricercatori del *Karolinska Institute* (Svezia) ha dimostrato che il rischio d'infarto diminuiva del 25% tra coloro che bevevano più di una tazzina di caffè al giorno.

L'azione della caffeina potrebbe essere legata alla sua capacità di ridurre l' *omocisteina* e il rilascio delle citochine pro-infiammatorie.

# Adenosine receptor signaling



Adenosine is an endogenous nucleoside that modulates many physiological processes. Its actions are mediated by interaction with specific receptors named as  $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$ , and  $A_3$ . ARs are involved in inflammation with both pro- and anti-inflammatory effects.



# Peripheral blood receptors as biomarkers

**Circulation**  
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Heart Association  
Learn and Live™

**Caffeine alters A<sub>2A</sub> adenosine receptors and their function in human platelets.** Varani K, Portaluppi F, Merighi S, Ongini E, Belardinelli L, Borea PA. *Circulation* 1999;99:2499-2502.

*Cell Mol Life Sci.* 2005;62(19-20):2350-2358.

## Research Article

**Caffeine intake induces an alteration in human neutrophil A<sub>2A</sub> adenosine receptors**

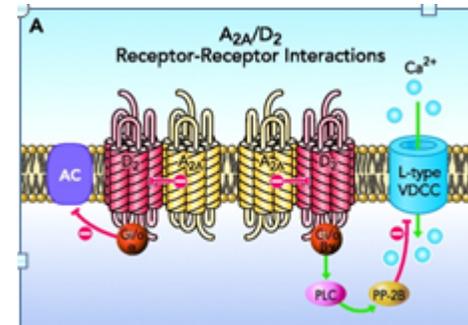
K. Varani<sup>a</sup>, F. Portaluppi<sup>a</sup>, S. Gessi<sup>a</sup>, S. Merighi<sup>a</sup>, F. Vincenzi<sup>a</sup>, E. Cattabriga<sup>a</sup>, A. Dalpiaz<sup>a</sup>, F. Bortolotti<sup>a</sup>, L. Belardinelli<sup>b</sup> and P. A. Borea<sup>a\*</sup>



**Circulation**  
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Heart Association  
Learn and Live™

**Dose and time effects of caffeine intake on human platelet adenosine A<sub>2A</sub> receptors : functional and biochemical aspects.** Varani K, Portaluppi F, Gessi S, Merighi S, Ongini E, Belardinelli L, Borea PA. *Circulation.* 2000;102:285-289.



*The FASEB Journal* • Research Communication

## A<sub>2A</sub> adenosine receptor overexpression and functionality, as well as TNF- $\alpha$ levels, correlate with motor symptoms in Parkinson's disease

Katia Varani,<sup>\*</sup> Fabrizio Vincenzi,<sup>\*</sup> Alice Tosi,<sup>\*</sup> Stefania Gessi,<sup>\*</sup> Ilaria Casetta,<sup>‡</sup> Gino Granieri,<sup>†</sup> Patrik Fazio,<sup>‡</sup> Edward Leung,<sup>§</sup> Stephen MacLennan,<sup>§</sup> Enrico Granieri,<sup>‡</sup> and Pier Andrea Borea<sup>\*.1</sup>

<sup>\*</sup>Department of Clinical and Experimental Medicine, Pharmacology Section, and <sup>†</sup>Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Ferrara, Ferrara, Italy; <sup>‡</sup>Neurological Clinic, University Hospital of Ferrara, Ferrara, Italy; and <sup>§</sup>King Pharmaceuticals Inc, Research and Development, Cary, North Carolina, USA

**FASEB Journal, 2010;24(2):587-598**



# Alcool

Uno studio pubblicato su *Alcoholism in Clinical and Experimental Research* e compiuto in Germania ha seguito 153 uomini e donne dipendenti dall'alcool (18-64 anni) per oltre 15 anni.

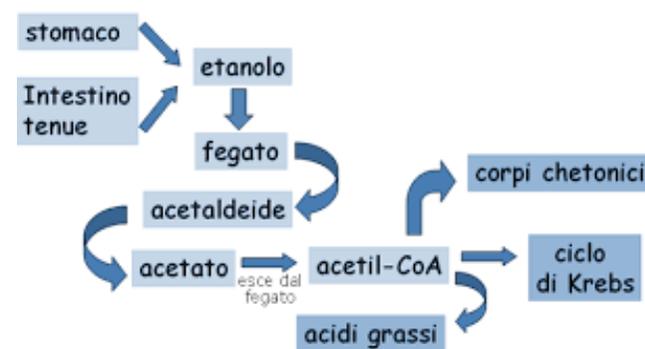
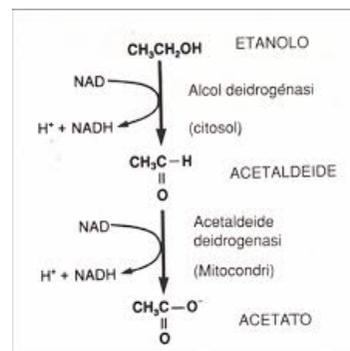
I tassi di mortalità sono risultati:

1.9 volte più alti tra gli uomini alcolisti rispetto ai non dip. dall'alcol;

4.6 volte più alti tra le donne alcoliste rispetto alle non dip. dall'alcol.

Nella donna la quantità di alcol metabolizzato nello stomaco è 4 volte inferiore a quella dell'uomo, perciò l'etanolo immesso nel circolo ematico è nettamente superiore nel sesso femminile.

La variabilità è legata al sistema enzimatico (**alcol deidrogenasi**) che interviene nell'ossidazione dell'etanolo: in queste persone l'ingestione di piccole dosi di bevande alcoliche causa rapidamente rossore al viso, capogiri e nausea.





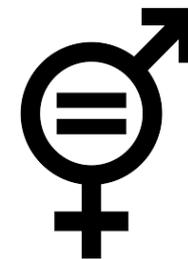
# Cuore e Farmaci Cardiovascolari

Le prime cause di morte sia per uomini che per donne sono le *patologie cardiovascolari*. La mortalità delle donne in tali malattie è **significativamente aumentata** rispetto agli uomini.

30.000 decessi per infarto del miocardio nelle donne. Una donna ha meno probabilità che le venga diagnosticato precocemente poiché il dolore al petto è spesso assente, prevalgono vomito e nausea, dolore al collo e alla schiena, sudori freddi e vertigini (sintomi confondenti).

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

Nei trial clinici le donne rappresentano il 27% dei soggetti arruolati e solo il 33% degli studi sono esaminati per il genere.





# Cuore e Farmaci Cardiovascolari

$\beta$ -bloccanti: classe di farmaci con azione bloccante dei recettori  $\beta$ -adrenergici. L'espressione di tale recettori è estrogeno regolata: se si ha carenza degli estrogeni aumenta la densità di tali recettori.

Differenza di genere legata al polimorfismo del gene GRK4 responsabile della fosforilazione e/o desensitizzazione dei recettori  $\beta$ -adrenergici.

Il propranololo raggiunge livelli ematici più alti nelle donne rispetto agli uomini con marcata diminuzione della frequenza cardiaca e della pressione sistolica.

I  $\beta$ -bloccanti, in caso di chirurgia vascolare, migliorano le condizioni nell'uomo ma non lo stato di salute della donna che può peggiorare portando ad uno scompenso cardiaco.

I  $\beta$ -bloccanti portano ad una riduzione della mortalità nelle donna anziane.





# FANS = Farmaci Anti-infiammatori non steroidei

L'aspirina è efficace nel trattamento dell'infarto acuto del miocardio e nella prevenzione delle malattie cardio-vascolari sia negli uomini che nelle donne in quanto ha un effetto antiaggregante e fluidifica il sangue. Previene a lungo termine gli attacchi cardiaci inibendo la COX e la riduzione della produzione di trombossano.

*“L'aspirina preferisce gli uomini” Secondo i dati del James Hogg Centre for Cardiovascular and Pulmonary Research, attraverso una metanalisi di 23 trials clinici che hanno valutato 113.000 pazienti: “gran parte della variabilità che contraddistingue l'effetto protettivo cardiovascolare dell'aspirina sembra essere dovuto alla differenza di genere”.*

La farmacocinetica è differente poichè la concentrazione di salicilato è più alta nella donna che nell'uomo dopo dosi uguali di aspirina poiché gli enzimi che metabolizzano il FANS sono inferiori nella donna rispetto all'uomo.

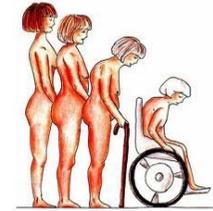
Anche la farmacodinamica è diversa poiché molti studi hanno riportato che nella donna è presente un effetto inferiore rispetto all'uomo.

La differenza di effetto non è sempre verificata in quanto basata su analisi di sottogruppi troppo limitati per avere un significato statistico.





# Osteoporosi: the silent killer



Si intende una condizione in cui lo scheletro è soggetto a perdita di massa ossea e resistenza causata da fattori nutrizionali, metabolici o patologici. Affligge circa il 23% delle donne dopo i 40 anni e il 14% degli uomini sopra i 60%. L'osteoporosi è una malattia 'sociale', che colpisce l'Italia in modo particolare, essendo il nostro Paese nella top ten dei dieci paesi 'più vecchi' del mondo, con il 20% di over 65 e il 5% di over 85.

Alcuni tra i 'ladri' di calcio dalle ossa sono: Alcool, Caffaina, Abuso di antibiotici, Pillola anticoncezionale, Diuretici, Consumo eccessivo di proteine animali e di grassi saturi, Carenza di vitamina D, Elevata assunzione di sale e di zuccheri, Stile di vita sedentario, Fumo, Stress, Abituale consumo di ansiolitici e antidepressivi.





# Bifosfonati e fibrillazione atriale: la disputa continua

**Due studi di farmacovigilanza sull'uso dei bifosfonati nel trattamento dell'osteoporosi post menopausa.**

**Ricerca danese** - database nazionale da cui sono state estratte 13.586 donne che avevano avuto una fibrillazione atriale e 68.054 controlli, per vedere poi a ritroso l'uso dei bifosfonati nei due gruppi.

**Risultati:** Rischio relativo di fibrillazione atriale per l'uso dei bifosfonati = 0.95

**Ricerca americana** - database di un'assicurazione sulla salute confrontando 719 donne con fibrillazione atriale e 966 controlli rispetto all'uso di alendronato.

**Risultati:** Rischio relativo di fibrillazione atriale **AUMENTATO** per l'uso di alendronato.

**I risultati non sono chiari e richiedono ulteriori studi prospettici.**

**Si continueranno a monitorare le segnalazioni di fibrillazione atriale in pazienti trattate con bifosfonati per verificarne il rapporto beneficio/rischio.**





# Statine e riso rosso

Dato l'incremento della colesterolemia a cui si assiste in post menopausa, le donne paiono disposte a scegliere rimedi naturali.

Il riso rosso fermentato, un prodotto che si ottiene dalla fermentazione del comune riso da cucina (*Oryza sativa*) con un particolare lievito chiamato *Monascus purpureus*, noto per la presenza di monacolina K (simile alla lovastatina).

Viene utilizzato come supplemento dietetico per il trattamento dell'ipercolesterolemia.

Le statine sono i farmaci più utilizzati nel mondo per abbassare il colesterolo nonostante siano stati riportati gravi problemi per assunzione di cerivastatina dovuta alla presenza di rabdomiolisi da statine con disturbi muscolari, debolezza, crampi (presenti in misura maggiore nelle donne).





# Linea e farmaci



Le donne sono in genere più preoccupate per la linea e spesso risultano più a rischio per obesità (ginoide in età giovanile e "a mela" post menopausa).

L'impiego di Orlistat e prodotti per il controllo del peso a base di fibre indigeribili e/o sequestranti i nutrienti possono influenzare la farmacocinetica (assorbimento, biodisponibilità).

Il peso femminile è minore di quello maschile ma lo strato adiposo è maggiore nella donna.

Età fertile: tessuto adiposo 33%

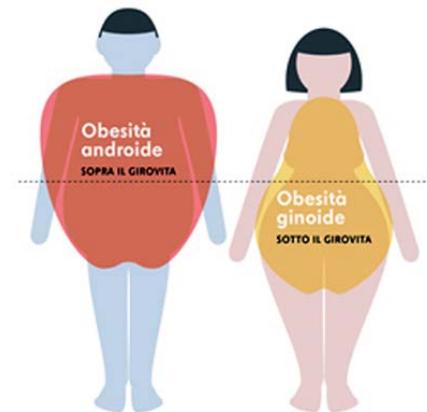
Gravidanza: notevoli variazioni in dip. periodo

Menopausa: tessuto adiposo 48%

Anziani: tessuto adiposo 52%

Interazioni tra farmaci:

I farmaci lipofili si accumulano nel tessuto adiposo (BDZ) e solo in seguito vengono rilasciati.





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



**RIDUZIONE EFFETTO CONTRACCETTIVO**

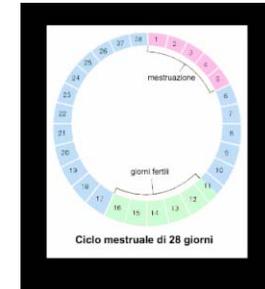
Considerare l'uso di un metodo di barriera. I segnali di una possibile riduzione di efficacia sono la comparsa di perdita di sangue intermestruale, irregolarità mestruali ed amenorrea.

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

**AUMENTO EFFETTO CONTRACCETTIVO**

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

<b>ANTIDEPRESSIVI</b> Nefazodone Fluoxetina Fluvoxamina Sertralina	<b>VITAMINA C</b> <b>SUCCO DI POMPELMO</b>
--	---



tossicità





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



RIDUZIONE EFFETTO FARMACO-ASSOCIATO		
<b>Riduzione biodisponibilità</b>		
<b>ANTINFIAMMATORI</b> Acido Acetilsalicilico	<b>BENZODIAZEPINE</b> Temazepam	<b>NARCOTICI</b> Morfino-simili
<b>ANTIPERTENSIVI</b> Metildopa Guanetidina	<b>IPOGLICEMIZZANTI</b> Clorpropamide Glibenclamide Glibenclamide+Metformina Gliclazide+Metformina	<b>VITAMINE</b> Vitamina B6
<b>ANTICOLESTEROLEO</b> Clofibrato		

AUMENTO EFFETTO FARMACO-ASSOCIATO		
<b>Aumento biodisponibilità</b>		
<b>ANTIBIOTICI</b> Troleandomicina	<b>ANTIARITMICI</b> Metoprololo	<b>CORTISONICI</b> Prednisolone Prednisone
<b>ANTIDEPRESSIVI</b> Desipramina Imipramina	<b>CAFFEINA</b>	<b>IMMUNOSOPPRESSORI</b> Ciclosporina
<b>ANTISPASTICI</b> Tizanidina	<b>BENZODIAZEPINE</b> Alprazolam Diazepam Nitrazepam Triazolam	<b>TRANQUILLANTI</b> Meprobamato
<b>ANTIASMATICI</b> Teofillina		

Il tuo rischio aterogeno:  
colesterolo tot/colesterolo HDL  
> di 3 il tuo rischio è ALTO.  
Colesterolo tot > 240 mg/dl



A digiuno, pillola e caffè potrebbe favorire sintomi di gastrite, quali pirosi. Un eccessivo consumo di caffeina può favorire ipertensione arteriosa per vasocostrizione periferica ( MAX 3 caffè al die)

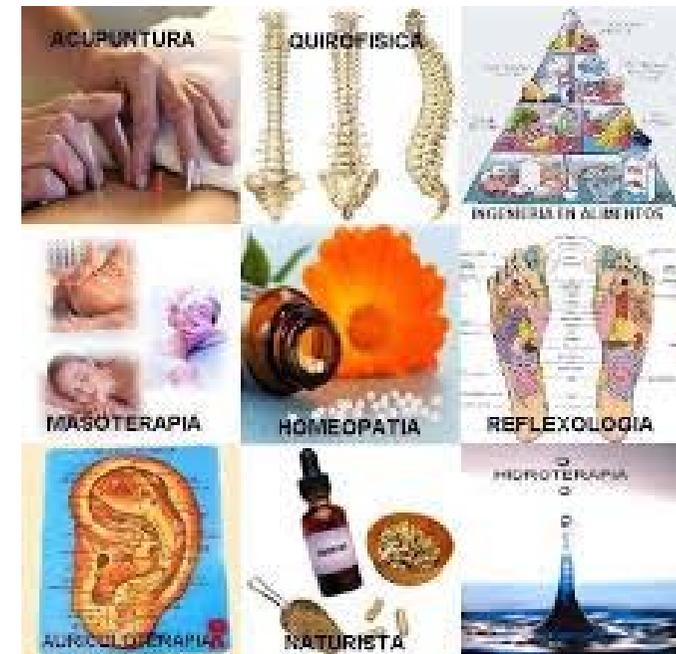




## I Farmaci fanno bene solo a chi li produce

In Italia, secondo le linee guida emanate dal Ministero della Salute, tra le medicine e le pratiche non convenzionali solo nove discipline sono ritenute rilevanti da un punto di vista sociale:

Agopuntura  
Fitoterapia  
Medicina antroposofica  
Medicina Ayurvedica  
Medicina Omeopatica  
Medicina tradizionale cinese  
Omotossicologia  
Osteopatia  
Chiropratica





# Interazioni tra Fitoterapia e Farmaci

## INTERAZIONI FARMACOCINETICHE

Può legarsi al farmaco formando un complesso insolubile nei liquidi gastrointestinali, impedendone l'assorbimento;

Può assorbire il farmaco impedendone l'assorbimento;

Può modificare il pH gastrico;

Può accelerare o rallentare la motilità intestinale;

Può modulare la glicoproteina-P (P-gp).

## INTERAZIONI FARMACODINAMICHE

Prodotti/coumadin + aspirina = aumento dell'effetto emorragico

Prodotti/ginko, aglio + FANS = aumento dell'effetto antiaggregante

Prodotti/arancio amaro, efedra + anti-ipertensivi = riduzione dell'effetto anti-ipertensivo

Prodotti/mirtillo + warfarin = aumento emorragia





## Fitoterapia in gravidanza/allattamento

Le madri italiane sono in genere molto attente alle medicine da assumere in gravidanza o allattamento e spesso evitano con cura anche i farmaci da banco.

Meno cautele usano però per i preparati erboristici o gli integratori fitoterapici che vengono sempre ritenuti sicuri in ogni circostanza.

Gli esempi più noti sono:

*artiglio del diavolo* (anti-infiammatori, analgesici) determina nausea e/o irrita la mucosa gastrica;

*iperico* (anti-stress) determina fotosensibilizzazione;

*efedra* (decongestionante, antiasmatico) determina ipertensione;

*alcaloidi pirrolizidini* (riduzione nausea) determinano epatotossicità e teratogenesi

*antrachinoni* (lassativi) determinano melanosi e irritazione delle mucose intestinali.





# Fitoestrogeni e soia

I principali estrogeni vegetali della soia (genisteina, gliciteina e daidzeina) sono fitoestrogeni contenuti in numerose sostanze tra cui i legumi e i cereali.

La soia, i suoi derivati (farina, latte di soia, tofu) ed il trifoglio rosso rappresentano le principali fonti commerciali di fitoestrogeni.

Nel mondo vegetale sono ubiquitari e presenti in almeno 300 varietà di piante, di cui poche risultano commestibili.

In alternativa alla TOS sono efficaci

- nel ridurre le vampate durante la menopausa,
- mantenere la densità ossea,
- prevenire le malattie cardiovascolari e i tumori,
- riduzione della formazione dei trombi e della caduta dei capelli.



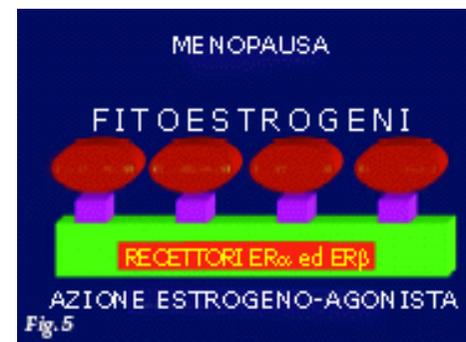


## Effetto dei fitoestrogeni

L'azione dei fitoestrogeni si diversifica nella donna a seconda della ETA' ovvero della presenza degli estrogeni:

- in presenza degli ormoni (donna giovane) hanno un effetto di antagonismo recettoriale;
- in scarsa presenza ormonale (donna in menopausa) hanno un effetto simile agli agonisti.

Attenzione all'associazione con tamoxifene (tumore della mammella - farmaco antagonista dei recettori degli estrogeni). Il 70% dei carcinomi della mammella esprime numerosi recettori per gli estrogeni che è alla base della terapia adiuvante con farmaci che riducono la stimolazione di questi recettori quali il tamoxifene e derivati.





# Gli integratori di genere

L'associazione delle aziende di prodotti salutistici ha rivelato che **l'Italia è il paese Europeo in cui si vendono più integratori, per una cifra stimata di oltre 1,6 miliardi di euro annui.**

Al primo posto ci sono i fermenti lattici, poi i prodotti salini, quelli per il controllo del peso, i multivitaminici e i sistemici per i capelli. Un esercito di pillole & co, che il 75% del campione ha dichiarato di utilizzare almeno una volta all'anno per mantenere il proprio benessere o porre rimedio a piccoli disturbi.

Il mercato si è fatto più sensibile alle differenze di genere: molti integratori, per lo più vitaminici o minerali e "ricostituenti" sono **formulati con criteri diversi per uomini e donne.**

E qualche foglietto illustrativo comincia a riportare questioni di genere tra le avvertenze considerate.





## Il caso dei farmaci bioequivalenti

Il farmaco generico o bioequivalente è una realtà che si propone come alternativa al farmaco originale o branded. E' di difficile introduzione in Italia che mostra una scarsa utilizzazione dei pazienti che continuano a preferire i farmaci branded.

Il diverso, più semplice e breve percorso di registrazione consente a questo tipo di farmaci di entrare nel mercato con prezzi molto competitivi rispetto ai farmaci branded che devono ammortizzare costi molto maggiori legati alla ricerca scientifica preclinica e clinica.

L'indagine, condotta su oltre mille donne in terapia cronica, con età media 58 anni ed equamente distribuite sul territorio, mostra che sui generici si sentono poco informate: solo il 50% li utilizza anche se quasi tutte ne hanno sentito più o meno parlare, ma il 70% fra le donne che seguono ancora le terapie con i farmaci di marca, sarebbe favorevole al cambiamento se consigliato dal medico (indagine ONDA).



**ARRIVANO  
I GENERICI**



# Corretta somministrazione dei farmaci

## REGOLA DELLE 7G



- 1- Giusto Farmaco
- 2- Giusta Dose
- 3- Giusta via di somministrazione
- 4- Giusto orario
- 5- Giusta persona
- 6- Giusta registrazione
- 7- Giusto controllo



8- Giusto Gender





## SVILUPPO DELLA RICERCA DI GENERE

Lo sviluppo della ricerca di genere permetterebbe di segnalare le differenze di assimilazione e di risposta dell'organismo femminile rispetto a quello maschile allo scopo di identificare i potenziali rischi e i benefici che si possono rilevare tra i generi.

Nasce un progetto: "Salute donna per la ricerca nella medicina di genere" in diverse aree scientifiche (OMS).

Obiettivo è quello di sviluppare la medicina di genere in modo da ottimizzare così terapie e prevenzione rispetto al target femminile in cui è sempre più evidente che farmaci e patologie si comportano in modo differente rispetto al target maschile.





# Ministero della Salute: progetto "La salute delle donne"



2005: Nasce il progetto da un tavolo tecnico istituito presso la Segreteria del Sottosegretariato alla Salute.

Ad esso hanno partecipato l'Istituto Superiore di Sanità, l'Agenzia Italiana per il Farmaco, l'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali e la Società Italiana di Farmacologia.

2007: Inserimento dell' AREA strategica salute della donna con finanziamenti di progetti di ricerca nell'ambito della medicina di genere.

Obiettivo: Portare ad un sostanziale miglioramento globale della terapia, che deve considerare non soltanto l'efficacia dei medicinali ma anche le loro possibili reazioni avverse.

Farmacoterapia a "misura di donna"





# La tutela della salute delle donne in Italia

**2005-2007:** AIFA finanzia programmi di ricerca scientifica su alcune classi di farmaci che fornissero contributi rilevanti nella Farmacologia di Genere sia per patologie cliniche caratteristiche della donna sia per problemi legati a specifiche fasi del ciclo della vita femminile (gravidanza, menopausa).

**2006:** Università di Sassari instaura il primo ciclo di un Dottorato di Ricerca su Farmacologia di Genere.

**2007:** Università di Sassari instaura il primo MASTER di Ricerca su Farmacologia di Genere.

**2008:** Comitato Nazionale di Bioetica elabora un documento: La Sperimentazione Farmacologica sulle Donne.

**2011:** AIFA istituisce un gruppo di lavoro Farmaci e Genere che raccoglie numerosi esperti del settore in campo europeo.





# La Farmacologia di Genere Progetto SIF

Flavia Franconi, Giovanni Biggio, Vincenzo Cuomo

Le differenze di genere sono state riconosciute, ufficialmente, negli anni 90: l'Organizzazione Mondiale della Sanità ne ha preso atto nel 1998 con il 21° Century Program che include un capitolo sull'Health Equity.

Per quanto riguarda la Farmacologia, **la prima segnalazione sulle differenze di genere** risale al **1932**, quando Nicholas e Barrow (Skett, 1988) evidenziarono che la dose dei barbiturici ipno-inducente nelle femmine di ratto era del **50% inferiore** rispetto a quella dei ratti maschi.

Purtroppo, Kato nel 1974 sosteneva che **non esistono differenze importanti nel metabolismo dei farmaci legate al sesso**. Altri autori (Giudicelli e Tillment, 1977) suggerivano che, sebbene alcune delle differenze alla risposta ai farmaci fossero sesso-dipendenti, esse erano tali da **non richiedere un aggiustamento terapeutico**.

**Queste conclusioni** erano basate sulla **non conoscenza** perché, fino ai primi anni 90, erano pochi **gli studi clinici che includevano le donne**, e pertanto la loro esclusione riduceva la possibilità di evidenziare **le differenze di genere** sia per quanto riguarda **la farmacocinetica, la farmacodinamica, l'efficacia e la sicurezza**.



# La Farmacologia di Genere Progetto SIF

Flavia Franconi, Giovanni Biggio, Vincenzo Cuomo

A tutt'oggi, in questo campo sono necessari:

- a) **Studi preclinici su animali di entrambi i sessi** per valutare l'efficacia e la tossicità sesso-dipendente anche se le differenze di genere possono essere specie-specifiche.
- b) **Studi clinici contenenti informazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche nel sesso femminile** con inclusione di donne di tutte l'età.
- c) **Studi sui polimorfismi genetici e differenze di genere** (vedi glucosio 6 fosfato deidrogenasi - carattere recessivo legato al cromosoma X - Favismo).

- **Informazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche nel sesso femminile, incluso l'individuazione dei target responsabili delle differenze di genere;**

- **Informazioni sulla trasferibilità degli studi preclinici in clinica.**

**La farmacologia di genere** è quella parte della farmacologia che evidenzia le differenti risposte fra maschi e femmine, nonché le variazioni fisiologiche della donna che avvengono in funzione della ciclicità della vita riproduttiva.

Molte donne in età fertile (circa un terzo della popolazione italiana) usano anticoncezionali a base di estro-progestinici e l'uso prolungato di contraccettivi orali può portare alla modulazione dell'effetto di numerosi farmaci.



# La Farmacologia di Genere Progetto SIF

Flavia Franconi, Giovanni Biggio, Vincenzo Cuomo



La Farmacologia di *Genere* deve considerare sia le **donne trattate con estro-progestinici che le donne non trattate**. Le differenze di genere non interessano solo la **donna adulta** ma comprendono anche i diversi stadi di sviluppo: pre-neonatale, infanzia, adolescenza, etc.

Le differenze di genere devono coinvolgere anche le **interazioni farmaco-farmaco e farmaco-nutriente, farmaco-rimedio botanico**.

La problematica è alquanto significativa perché le donne sono le più grandi consumatrici di farmaci e/o prodotti alternativi e sono i soggetti che manifestano i maggiori effetti avversi.

Tutte queste problematiche hanno pesanti ripercussioni a livello scientifico, medico, sociale, sanitario che non potevano lasciare indifferente la **Società Italiana di Farmacologia** che ha istituito a tale proposito un **gruppo di lavoro**.

- **Informazioni sulle interazioni delle associazioni estro-progestiniche con gli altri farmaci;**
- **Informazioni sulle risposte farmacologiche nelle varie età della vita perché le differenze di genere iniziano in utero e perché in età avanzata prevalgono le donne.**





# Educare alla comunicazione

Diffondere negli operatori sanitari l'importanza delle **differenze di genere** per una terapia personalizzata. Aumentare la consapevolezza nella donna verso la sua specifica biodiversità.

Nel rapporto medico-farmacista/paziente il dialogo diventa una occasione di educazione alla gestione dei farmaci e.... dei prodotti erboristici, degli integratori, degli alimenti funzionali, dei prodotti di bellezza.

Rendere la donna partecipe della propria cura anche in vista delle numerose interazioni farmaci-farmaci, farmaci-rimedi botanici, farmaci-supplementi alimentari etc.

[www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed)

[www.farmacovigilanza.org](http://www.farmacovigilanza.org)

[www.sifit.org](http://www.sifit.org)

[www.simn.org](http://www.simn.org)





# Il rapporto con i media

Se si sfogliano le riviste femminili si possono sempre incontrare articoli e pubblicità orientati al consiglio **su dieta e salute**.

La stampa meno scientificamente qualificata usa spesso un linguaggio "magnificente" per quanto riguarda fitoterapici, integratori alimentari, cibi salutistici, cosmetici naturali.

Le **DONNE** sono forti consumatori di farmaci (es. antidolorifici, contraccettivi, TOS) e di rimedi naturali, prodotti erboristici, integratori. Assumere sostanze naturali ritenute assolutamente benefiche rappresenta un'ottima abitudine.

Ma l'aumento dello stato di **personal poli-farmacìa** implica un aumento dei fattori di rischio per le reazioni avverse e per le interazioni farmacologiche.





# La salute delle donne: un diritto in costruzione **UNA SFIDA MODERNA**



Disponibile in formato .pdf il manuale "Guida alla salute delle donne", a cura di Elvira Reale, 2003.

(Centro Prevenzione Salute Mentale Donna, Unità Operativa di Psicologia Clinica della ASL Napoli 1, coordina progetti con la Regione Campania, CNR e con l'OMS sui temi della violenza, della salute mentale e dei fattori di rischio psico-sociali nella donna, Ministero delle Pari Opportunità e per la Commissione Nazionale di Parità).

**Il volume, frutto di un lavoro collettivo, si rivolge alle donne e ai loro medici per cercare di superare le differenze di genere che si riscontrano anche nella medicina e nella ricerca scientifica, al fine di assicurare a tutti i cittadini il diritto alla salute.**

**"Qual è il consiglio che darebbe alle donne per aiutarle a costruire un corretto rapporto con la propria salute?"**

## Elvira Reale risponde:

**Consiglierei la cura psicologica di sé rispetto alla tendenza, frutto dell'educazione, a farsi carico delle esigenze degli altri prima che delle proprie. A questo proposito direi alle donne di cercare sempre di porre un limite e un argine alle richieste, ai bisogni, ai desideri da soddisfare degli altri e al contrario di dare più spazio ai propri.**

**In generale direi alle donne che non fanno male le cose in cui si rintraccia un 'vero' piacere, a patto però che questo piacere sia davvero 'personale' e non appesantito o confuso con il piacere altrui".**





# ONDA: OSSERVATORIO NAZIONALE SULLA SALUTE DELLA DONNA

L'Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna studia le principali patologie che colpiscono l'universo femminile e propone strategie di prevenzione primarie e secondarie, promuovendo una cultura della salute di genere.

O.N.D.A sostiene ricerche di base e cliniche sulle principali patologie, ne valuta l'impatto sociale ed economico e informa le Istituzioni, i medici e il pubblico.

A livello nazionale, Onda coinvolge da anni un gruppo trasversale di Parlamentari del Senato e della Camera membri delle Commissioni Igiene e Sanità e Affari Sociali.

Collabora con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sul tema della salute materno-infantile in Italia e nel Mondo, nell'ambito della "Partnership per la salute Materna, Neonatale e Infantile" (PMNCH).

*Francesca Merzagora, Presidente Osservatorio nazionale sulla salute della donna*

*Adriana Albini, Presidente Comitato Scientifico Osservatorio nazionale sulla salute della donna*



Nel 2016



# Cerimonia: TOP ITALIAN WOMEN SCIENTISTS 2016

Mercoledì 25 maggio 2016, Sala Gonfalone c/o Palazzo Pirelli, Regione Lombardia, Via Fabio Filzi 22 Milano



*Adriana Albini, presenta il club delle Top Italian Women Scientists 2016 che riunisce le eccellenze femminili italiane che hanno dato un sostanziale contributo all'avanzamento delle conoscenze scientifiche in campo biomedico: donne che si contraddistinguono per un'alta produttività scientifica, accomunate da un alto H index, un elevato numero di citazioni per pubblicazione. L'obiettivo è fare rete, promuovere la ricerca femminile avvicinando le giovani alle "opinion leader" e far conoscere il proprio lavoro.*

# 100 donne contro gli stereotipi

**ONDA**  
**Associazione Giornaliste GIULIA**  
**Fondazione Bracco**

**Corriere della Sera, 2-11-2016**

**SITO: [www.100esperte.it](http://www.100esperte.it)**

**Katia Varani**

**Area STEM: Scienze biomediche e biotecnologie**

**Competenze: farmacologia cellulare e molecolare**

**Parole chiave: morbo di parkinson, sclerosi multipla, corea di huntington, malattie neurodegenerative, cancro, ansia, dolore cronico, malattie croniche su base infiammatoria**

**Curriculum Vitae**

## La matematica «I miei calcoli cambiano la vita»



**Maria Grazia Speranza**  
 Specialista in Ricerca operativa 150 pubblicazioni

**I**l percorso che ogni giorno fanno molti uomini in Italia, da un fornitore a un cliente al successivo, dipende anche dagli algoritmi scritti nel suo laboratorio da Maria Grazia Speranza, professoressa dell'Università di Brescia specializzata in Ricerca operativa, un ramo della matematica applicata. «I nostri calcoli servono a rendere il tragitto delle merci più efficiente».

**In che modo?**  
 «Non è detto che mandare un autonezzo per prima cosa dal cliente più vicino sia la cosa migliore da fare: anzi, spesso la scelta apparentemente più sensata è controproducente. Noi guardiamo al sistema nel suo complesso per trovare la soluzione migliore. Facciamo la stessa cosa con l'ottimizzazione dei portafogli di in-

vestimenti e titoli, l'altra area di cui mi occupo».

**Come è arrivata alla matematica applicata?**  
 «Ho fatto il liceo classico spinta da mio padre: era convinto che formasse meglio. Mi ha convinto in tutto ma ero molto più brava degli altri in fisica e matematica».

**Molti sono convinti che le donne non siano per niente portate per queste materie. Di recente anche Piergiorgio Odifreddi ha scritto che «l'istintivo femminile» è «indirettamente proporzionale all'astrazione».**  
 «All'epoca ho scelto la matematica proprio perché ero affascinata dalla sua purezza e dall'eleganza che raggiungevi astracando dalla realtà. Ora amo quella applicata perché consente di modellare e risolvere in modo migliore problemi reali. Ma il problema non è se le donne siano

«portate» o no».

**Qual è?**  
 «La progressione della carriera: tutti gli studi mostrano che all'università le donne hanno i voti migliori (sta in termini di voti che di tempi di laurea). Ma è vero che progredendo vengono sopravanzate dagli uomini alla fine le donne che emergono nella mia materia sono poche. Non certo per incapacità di astrarre, però».

**E perché allora?**  
 «La ragione dominante è la mancanza di equilibrio nella vita familiare: le donne hanno meno tempo per la ricerca perché ne dedicano di più ai compiti nella casa. L'altro riguarda la fiducia nelle loro capacità: tuttora non sono mai incoraggiate ad emergere».

**L**e donne sono la metà del mondo, ma se dovessimo giudicare dai media italiani — radio, tv e giornali — non lo immagineremmo mai: la stragrande maggioranza delle persone che vi compaiono, quasi otto su dieci (il 79%) sono infatti uomini. Se si guarda agli esperti, le persone che parlano in quanto «autorità» in una data questione, le donne in proporzione sono ancora meno: solo il 38%. «Scendono addirittura al 10% nel caso delle cosiddette STEM, le scienze "dure" (lacrone in inglese sta per "scienze, tecnologia, ingegneria, matematica, ndr)", spiega Maria Azzalini, ricercatrice dell'Osservatorio di Pavia e una delle coordinatrici del Global Media Monitoring Project per l'Italia. Le cose sono molto migliorate: nel 1999, le donne erano solo il 7% delle persone che comparivano sui media. Ma di



# Chiedetelo alle scienziate

questo passo per avere una rappresentazione realistica (in termini di genere) del mondo in cui viviamo, ci vorranno comunque 40 anni. Per provare a rendere più veloce questo processo l'Osservatorio di Pavia e l'Associazione di giornaliste Giulia, in collaborazione con Fondazione Bracco e con il sostegno della rappresentanza in Italia della Commissione Europea, lanciano «100 donne contro gli stereotipi», una piattaforma online a disposizione dei giornalisti che raccoglie titoli e curricula delle migliori esperte italiane di «sbombare» la rilevanza scientifica delle loro pubblicazioni, «svitare la deformazione prospettica che esclude le esperte dai media» — conclude Maria Azzalini — serve anche a sfatare il pregiudizio ancora radicato secondo cui le donne non sarebbero «portate» per le materie scientifiche. Il sito [www.100esperte.it](http://www.100esperte.it) sarà online domani (il 3 novembre). Poi tocca ai giornalisti.

**I media a caccia di esperti**  
**8 volte su 10 cercano uomini**  
**Da domani un sito presenta i cento nomi (e curriculum) di grandi studiose italiane**



## La linguista «Ragazze, l'informatica è roba per voi»



**Paola Valardi**  
 22 anni, linguista computazionale, è docente alla Sapienza di Roma

**L'**ambiguità delle parole». Per Paola Valardi, 22 anni, professoressa alla Sapienza di Roma, è questo il problema (scientifico) più interessante: «Il linguaggio delle macchine non è mai ambiguo: un'istruzione ha sempre un unico significato» — spiega —, invece le parole possono avere significati molto diversi. Noi umani riusciamo a distinguerli facilmente. Le macchine no». È una dei più autorevoli linguisti computazionali italiani: si occupa di elaborazione del linguaggio su web e social network».

**Cosa significa?**  
 «Intendere al computer a capire il linguaggio umano. Per esempio nelle ricerche: fare in modo che trovino l'informazione richiesta nel mare in fondo di quelle disponibili. Un compito che per un umano sarebbe impossibile. Adesso l'infor-

ma soprattutto sui social network».

**Cosa fate?**  
 «Sviluppiamo strumenti per analizzare in modo anonimo grandi quantità di messaggi. Si raccolgono in automatico le reti sociali e si ottengono dati interessanti: prevediamo picchi di influenza prima delle organizzazioni sanitarie».

**Come?**  
 «Sfiliamo qui moltissime persone: iniziano a lamentarsi perché stanno male. Ovviamente sono analisi che funzionano su una mole enorme di dati».

**È un campo poco conosciuto e soprattutto considerato poco «femminile».**  
 «Dipende dall'immagine dell'informatica che predomina nei media e nella mentalità comune. Vado spesso nelle scuole con un progetto realizza-

to in collaborazione con firm a cui tempo molto. «Neri» ("Non è roba per donne"), in cui insegniamo alle ragazze a programmare. Quando chiedo chi è secondo loro una persona che si occupa di informatica vengono fuori due immagini, la prima è un tizio che aggiusta i computer, la seconda un hacker. Se si decide al femminile c'è solo la Libbetta Salander protagonista di Millennium: modelli poco ispirati, invece l'informatica può essere molto creativa».

**È la sua esperienza con i media com'è stata?**  
 «Molti ardui problemi, ma qualcosa di strano c'è».

**Sarebbe**  
 «Ho fatto moltissime interviste. Ma tutte solo con giornaliste donne».



**Università degli Studi di Ferrara**  
**Dip.to di Scienze Mediche**  
**Istituto di Farmacologia**  
**Laboratorio di Farmacologia Cellulare e Molecolare**

**UNIFE LA FARMACOLOGA E' INSERITA NELLA LISTA DELL'OSSERVATORIO DI PAVIA**  
**Katia Varani tra le cento scienziate più influenti d'Italia**



**C'È ANCHE** Katia Varani, professoressa associata di Farmacologia presso l'Università di Ferrara, tra le migliori cento scienziate italiane selezionate per il progetto '100 donne contro gli stereotipi'. La Varani è stata inserita in un elenco online, creato per favorire la visibilità nei mass media. Poche volte (circa due su dieci), infatti, chi si occupa di informazione ed è alla ricerca di una testimonianza attendibile, si rivolge ad una persona di sesso femminile: percentuale che scende addirittura al 10% se si considera solo l'ambito delle 'Stem',

ovvero le 'scienze dure' (scienza, tecnologia, ingegneria e matematica). Per questo motivo, l'Osservatorio di Pavia e l'Associazione di giornaliste Giulia - in collaborazione con Fondazione Bracco e con il sostegno della Rappresentanza in Italia della Commissione Europea - hanno lanciato questo progetto, inserendo nell'elenco online le cento professioniste risultate essere le migliori dopo la valutazione del loro 'H Index' e della rilevanza scientifica delle loro pubblicazioni. Tra queste spicca, dunque, il nome di Katia Varani:

laureata in Scienze Biologiche all'Università di Ferrara nel 1988, ha proseguito i suoi studi in città conseguendo il dottorato di ricerca in Farmacologia cellulare e molecolare nel 1996 e diventando prima assistente ricercatrice in Farmacologia e, quindi, professoressa associata nella stessa disciplina. Autrice di circa 230 articoli scientifici pubblicati su riviste internazionali, Varani è esperta nel campo dei recettori dell'adenosina e delle malattie ad essi collegati.

Matteo Langone

**L'INTERVISTA DELLA DOMENICA**

**«I giovani e la ricerca sono il futuro. Occorre dare più chance alle donne»**

Intervista a Katia Varani, tra le migliori cento scienziate italiane

**PROFESSORESSA DI UNIFE**  
 Una corretta informazione è cruciale in tutti i settori. Il livello è spesso inadeguato. Internet sta creando non pochi problemi

di LUCA SOUANI

**I GIOVANI** e la ricerca, l'importanza della corretta informazione, il ruolo della donna nella società. Ne abbiamo parlato con la prof. Katia Varani, tra le migliori cento scienziate italiane selezionate per il progetto '100 donne contro gli stereotipi'.  
**Come si sente a far parte del gruppo creato per favorire la visibilità 'rosa' nei mass media?**  
 Provo tanta soddisfazione. È un importante riconoscimento al lavoro che ho svolto in anni e anni di ricerca. Tutto è iniziato lo scorso 25 maggio quando sono entrata nel club delle 'Top Italian Women Scientists 2016' che riunisce le eccellenze femminili italiane che hanno dato un contributo all'avanzamento delle conoscenze scientifiche in campo biomedico...  
**È ora questo premio...**  
 Si attribuisce per il mio contributo nella ricerca in campo farmacologico valutato in base alla rilevanza scientifica delle pubblicazioni prodotte. Infatti da numerosi anni sono impegnata, insieme al mio gruppo di ricerca all'Istituto di Farmacologia (Unife), nella caratterizzazione e identificazione di nuovi farmaci che potrebbero essere utilizzati in diverse malattie.  
**In particolare?**  
 I temi di ricerca sono rappresentati dallo studio farmacologico dei recettori dell'adenosina (proteine presenti a livello cellulare) che hanno un importante ruolo nel sistema nervoso centrale, nel sistema cardiovascolare e nella risposta immunitaria alla infiammazione. Di conseguenza lo sviluppo di nuovi potenziali farmaci agenti sui recettori dell'adenosina potrebbe costituire un valido aiuto farmacologico nella pratica clinica.  
**A chi è rivolto la ricerca farmacologica in biomedicina?**  
 È indirizzata a migliorare lo stato di salute della popolazione soprattutto anziana, che è la più forte consumatrice di farmaci per la presenza di diverse patologie e disabilità. Per cercare di proteggere la salute è necessaria una corretta informazione e prevenzione soprattutto nel settore dell'alimentazione, dell'attività motoria e della farmacologia di genere. L'obiettivo è mi-



**KATIA VARANI** È tra le migliori cento scienziate italiane selezionate per il progetto '100 donne contro gli stereotipi' creato per favorire la visibilità nei mass media

**I DETTAGLI**

**Il riconoscimento**  
 Katia Varani, professoressa associata di Farmacologia presso l'Università di Ferrara, è stata selezionata tra le migliori cento scienziate italiane per il progetto '100 donne contro gli stereotipi'.

**Il curriculum**  
 Laureata in Scienze Biologiche, ha conseguito il dottorato di ricerca in Farmacologia cellulare e molecolare, diventando assistente ricercatrice in Farmacologia e, quindi, professoressa associata.

**Le pubblicazioni**  
 È autrice di oltre 230 articoli scientifici pubblicati su riviste internazionali. È esperta nel campo dei recettori dell'adenosina e delle malattie ad essi collegati.

**Cento donne contro gli stereotipi e la cattiva informazione**

**NUMEROSE** ricerche sulle donne nell'informazione dimostrano che le donne sono raramente interpellate dai media in qualità di esperte. A spiegare e interpretare il mondo sono quasi sempre gli uomini: nell'82% dei casi secondo i risultati nazionali del Global Media Monitoring Project 2015. Eppure le donne esperte ci sono. E possono avvechiare un linguaggio mediatico, che, ignorando, trascura i segni del tempo e disconosce l'apporto delle donne in tutti i diversi ambiti della società: dalla politica alla scienza. Per questo l'Osservatorio di Pavia e l'associazione 'G.U.L.A.' hanno pensato a una banca dati online, che inizia a raccogliere i 100 nomi e curriculum di esperte nell'ambito delle Scienze, l'Engineering, Engineering and Mathematics (Stem), un settore studiatamente sotto-rappresentato dalle donne e al contempo strategico per lo sviluppo economico e sociale del nostro Paese. Un sito ideato e costruito per crescere nel tempo, incrementando il numero di esperte e ampliando anche i settori disciplinari. Un sito che si propone accurato strumento di ricerca di fonti femminili competenti per giornalisti e giornalisti, ma anche



come risorsa di voci prestigiose e autorevoli che possono contribuire al dibattito pubblico fuori dai media, in sedi istituzionali o altro.  
**KATIA** Varani, professoressa associata di Farmacologia presso l'Università di Ferrara, fa parte di questo gruppo delle migliori cento scienziate italiane. Laureata in Scienze Biologiche all'Università di Ferrara nel 1988, ha proseguito i suoi studi in città conseguendo il dottorato di ricerca in Farmacologia cellulare e molecolare nel 1996 e diventando prima assistente ricercatrice in Farmacologia e, quindi, professoressa associata nella stessa disciplina. Autrice di circa 230 articoli scientifici pubblicati su riviste internazionali, Varani è esperta nel campo dei recettori dell'adenosina e delle malattie ad essi collegati.

gliore la qualità della vita e il benessere della società promuovendo stili di vita sani.

**Perché è così importante il sito www.100esperte.it?**  
 È un fondamentale strumento di ricerca che dà voce alle donne che così possono finalmente contribuire al dibattito pubblico dentro e fuori i media, dove troppo spesso vengono relegate in ruoli secondari. L'intento primario del progetto è informare e arrivare in maniera diretta alla popolazione.

**Che importanza ha uno corretto informazione?**  
 È cruciale, tanto più nel campo di cui mi occupo. Ma troppo spesso il livello è inadeguato. Internet in questo senso sta creando non pochi problemi: ci sono milioni di informazioni scorrette e per l'utente scegliere è sempre più difficile.

**Lancio un messaggio ai giovani che si vogliono avvicinare al settore della ricerca?**  
 In Italia lavoriamo con passione, continuità e determinazione è possibile anche se la situazione è complessa dal fatto che gli investimenti provenienti dal settore pubblico sono veramente molto scarsi e bisogna cercare il supporto economico nel settore privato. Non dimentichiamo che i giovani e la ricerca sono il futuro e ci possono aiutare ad aumentare le conoscenze importanti per la nostra salute.

**GENOVA - Il primo catalogo online delle scienziate italiane. Si chiama 100esperte.it e raccoglie i primi 100 profili di professioniste della scienza condannate, finora, ad eccellere nell'ombra. Perché a fronte di competenze altissime e carriere professionali eccellenti, il loro nome e il loro parere non vengono mai citati dai media. Una ricerca dell'Osservatorio di Pavia - Media Research, con l'associazione Giulia, ha rilevato che l'80% degli esperti solitamente intervistati dai media è uomo. Mentre le donne scienziate rimangono mute. Almeno sui canali mediatici più diffusi.**



[e book 100 esperte.it](http://e_book_100_esperte.it)

8 MARZO 2017

Le donne sono la metà del mondo, ma se dovessimo giudicare dai media italiani - radio, tv e giornali - non lo immagineremmo mai: la stragrande maggioranza delle persone che vi compaiono, quasi otto su dieci ( il 79%) sono infatti uomini.

Se si guarda agli esperti, le persone che parlano in quanto autorità in una data questione, le donne in proporzione sono ancora meno: solo il 18%. Scendono al 10% nel caso delle cosiddette STEM, le scienze dure (scienze, tecnologia, ingegneria, matematica), spiega una delle coordinatrici del Global Media Monitoring Project per l'Italia.

Le cose sono molto migliorate: nel 1995, le donne erano solo il 7% delle persone che comparivano sui media. Ma di questo passo per avere una rappresentazione realistica (in termini di genere) del mondo in cui viviamo, ci vorranno comunque 40 anni.





# Obiettivi futuri



1. Creare un collegamento fra i ricercatori e i medici per un' attenta valutazione di differenze biologiche, fisiologiche, patologiche tra uomini e donne al fine di un livello sempre maggiore di medicina personalizzata;
2. Sostenere i ricercatori, i medici e gli individui al fine di identificare i problemi di assistenza sanitaria e tutelare la salute sia delle donne che degli uomini;
3. 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.

La promozione della salute delle donne promuove la salute di tutta la Popolazione ed è un importante investimento per il miglioramento dello stato di salute del Paese.





# Bibliografia

- Rossi Francesco, Cuomo Vincenzo, Riccardi Carlo  
Farmacologia - Principi di base e applicazioni terapeutiche  
Ed. Minerva Medica, III ed, 2016

-Flavia Franconi, Simona Montilla, Stefano Vella  
Farmacologia di genere, SEEd, ISBN 978-88-8968-884-7, 2010

-Reale Elvira, Nuove prospettive di studio per la salute delle donne  
in Italia, Guida alla salute delle donne, 2001

