

# Introduzione alla Farmacologia di Genere

Flavia Franconi, Ilaria Campesi

Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Sassari, Laboratorio Nazionale di Medicina di Genere dell'Istituto Nazionale Biostrutture e Biosistemi, Osilo, Sassari

## KEY WORDS

Sex-gender differences  
Pharmacokinetics  
Pharmacodynamics  
Adherence  
Psychosocial aspects

## Abstract

Gender pharmacology aims to create new prototypes of health starting with the differences and similarities between men and women and associating biological with social aspects to get the therapeutic appropriateness.

Gender differences are age-dependent and may originate in utero: differences in body composition are present at birth and in adulthood and may result in a different distribution of drugs and sex-specific effects. The differences influence the response to treatment because they concern all stages of pharmacokinetics, especially the metabolism, and pharmacodynamics. However, the gender bias has resulted in a poor recruitment of women in trials and, consequently, in lower therapeutic appropriateness. Women should be more enrolled and their variability should be taken into account: hormonal changes, pregnancy, hormonal therapies affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. The current clinical studies should also take into account the impact of psycho-social factors and lifestyles, and the influence of the healthcare providers on the prescription of a drug and the achievement of therapeutic targets; generally, there is a better appropriateness when doctor/healthcare and patient belong to the same gender. Although there are few studies in this regard, it was suggested that the adherence to therapy may vary according to gender. Finally, women have a higher incidence of adverse drug effects, which are also more severe in women, whereas drug interactions might be gender-specific.

In conclusion, there is the need to implement new experimental strategies that integrate the concepts of sex and gender, and make possible to improve the efficacy and tolerability of drug treatments in the two genders.

## Introduzione

---

*La Medicina di Genere studia le differenze e le somiglianze biologiche, psicologiche e sociali tra i generi e la loro influenza sullo stato di salute e di malattia.*

---

Per parlare della farmacologia che considera le particolari caratteristiche degli uomini e delle donne è opportuno definire i termini  **sesso e genere** . In breve, il “ *sesso* ” si riferisce alle differenze biologiche e indica quali caratteristiche contraddistinguono il “ *maschio* ” dalla “ *femmina* ”. Gli studi sui disturbi della determinazione e differenziazione sessuale hanno permesso di comprendere che il maschile e il femminile sono un  *continuum*  per la presenza, ad esempio, nella stessa persona, di organi sessuali di ambedue i sessi avendosi però un fenotipo maschile o femminile [1]. Un'ulteriore conferma del  *continuum*  è la presenza di una sola caratteristica fenotipica maschile o femminile rispettivamente nella donna e nell'uomo (ad esempio, nel 5-10% e delle donne si ha irsutismo e nel 33-50% degli uomini si ha ginecomastia) [2]. L'epigenetica ha invece mostrato che l'ambiente modula in maniera sessualmente dimorfa l'attività dei geni e, pertanto, le differenze biologiche non sono immutabili ma sono soggette a modificazioni ed aggiustamenti nel corso della vita [3].

Il termine “ *genere* ” indica l'influenza della società e della cultura su un corpo maschile o femminile ed ha prevalso su “ *sesso* ” perché ritenuto politicamente più corretto. Talvolta, “ *genere* ” è stato usato per indicare solo il genere femminile. Di conseguenza, il genere, da alcuni, è stato equiparato a donna, e ciò ha generato e genera una grande confusione, ma è oramai chiaro che la medicina di genere, e quindi la farmacologia di genere, considera entrambi i sessi dando pari dignità ad entrambi.

Inoltre, “ *sesso* ” e “ *genere* ” sono stati considerati dicotomici, ma oramai è noto

---

Corrispondenza: Ilaria Campesi, Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Sassari, Via Muroni 23, Sassari, Tel: 079228709; Fax: 079228715, e-mail: icampesi@uniss.it

che le differenze biologiche possono essere modificate dal genere o, se preferite, dall'ambiente e dalla società in cui una persona vive ed opera, suggerendo che tra sesso e genere esistono interazioni complesse e costanti tanto che non è agevole distinguere il ruolo dell'uno e dell'altro [4]. Perciò alcuni sostengono la necessità di associare i due concetti usando le dizioni "sesso-genere" o "sesso/genere" [5-7].

Qui, in accordo con l'*Institute of Medicine* e l'Organizzazione Mondiale della Sanità [8, 9], il "genere" richiama anche il corpo e necessariamente esso comprende gli uomini e le donne di tutte l'età. Inoltre, da quanto detto, è evidente che la medicina di genere aderisce al concetto biosociale della salute e della medicina.

Quindi, la farmacologia di genere non si limita a studiare le donne ma crea nuovi prototipi di salute anche per l'uomo incorporando gli aspetti biologici con quelli sociali, dando valore alle differenze e riconoscendo le somiglianze per arrivare all'equità e all'appropriatezza della cura.

Nei prossimi anni, a nostro avviso, si assisterà a un grande sviluppo della farmacologia di genere, anche perché il futuro è già oggi: alcuni mesi fa, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha richiesto che, per uno dei farmaci più usati negli USA per l'insonnia, lo zolpidem, fossero adottate dosi diverse per gli uomini e per le donne [10, 11].

Qui sottolineeremo le criticità e le prospettive della farmacologia di genere dovendo, data la vastità dell'argomento, rimandare per molti aspetti a volumi e revisioni della letteratura.

## Quando nascono le differenze e come variano in funzione dell'età

---

**Le differenze di genere sono associate all'età e possono iniziare in utero.**

---

Le differenze di genere nascono in utero: differenze nel tessuto adiposo sono già presenti al 3° mese di vita intrauterina, infatti le bambine alla nascita hanno più grasso sottocutaneo rispetto ai bambini e pesano meno [12]. Ciò suggerisce che i farmaci che attraversano la placenta possono avere effetti diversi nel feto femmina e nel feto maschio [7, 13]. La somministrazione di glucocorticoidi alla madre poco prima del parto, ad esempio, induce nei bambini tra i 6 e gli 11 anni un'alterata risposta allo stress psicosociale e ciò è specialmente evidente nelle bambine [14]. Da notare che le differenze relative alla composizione corporea tendono a diminuire a 6 mesi d'età, per poi diventare ben evidenti dopo la pubertà [15]. Durante la vita adulta, esse tendono a essere stabili, ma si riducono o aumentano in maniera significativa dopo gli 80 anni [15] e ciò può influenzare i parametri farmacocinetici in maniera sessualmente dimorfa ed età-dipendente.

Alcune differenze insorgono nell'adolescenza. Un esempio eclatante, per le conseguenze che ha sulla sicurezza dei trattamenti farmacologici (vedi oltre), è l'allungamento, dopo la pubertà, del tratto QT dell'elettrocardiogramma nella donna, ma non nell'uomo [16, 17].

L'età influenza il metabolismo in maniera enzima-specifica, la funzione renale e quella epatica e il flusso d'organo, sebbene non sia ben chiarito se ciò avvenga in maniera sessualmente dimorfa. Certamente un dimorfismo sessuale sembra essere presente a livello renale poiché la perdita di funzionalità età-dipendente è più marcata negli uomini [16, 17]. Evidentemente, le differenze di genere interessano anche l'età pediatrica e geriatrica e variano nel corso della vita, perciò appare opportuno declinare insieme età e genere.

## Differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche

---

**Le donne non sono "piccoli uomini".**

---

Storicamente, le uniche differenze riconosciute sono state quelle a carico degli organi sessuali tanto che si è parlato di "*Bikini Medicine*". In altre parole, fino alle ultime decadi del secolo scorso abbiamo avuto una medicina androcentrica focalizzata sul giovane adulto caucasico [5]. Pertanto gli standard per i criteri di normalità sono stati ottenuti con misurazioni effettuate, nella maggior parte dei casi, nell'uomo e ciò ha condotto a una medicina meno basata sull'evidenza nelle donne e nelle altre *minorities*. Oggi sappiamo che le differenze tra uomo e donna e tra bambino e bambina sono significative e numerose. Purtroppo, per motivi di spazio, non è possibile descriverle ma esse sono state recentemente riviste in maniera esaustiva [6, 18-20].

L'esistenza delle differenze influenza la risposta ai trattamenti. Sebbene ciò fosse già noto sin dal 1932, anno in cui viene riportata la prima segnalazione sulla differenza

**Tabella 1** Alcune differenze fisiologiche e biochimiche che influenzano la farmacocinetica di alcuni farmaci

Parametri fisiologici	Uomo adulto	Donna adulta	Parametri farmacocinetici
Peso (kg)	++	-	Distribuzione
Altezza (m)	++	-	Distribuzione
Acqua totale (L)	++	-	Distribuzione
Acqua intracellulare (L)	+	-	Distribuzione
Acqua extracellulare (L)	++	-	Distribuzione
Plasma (L)	-	+	Distribuzione
Tessuto adiposo	-	+	Distribuzione
Tessuto muscolare	++	-	Distribuzione
pH gastrico *	+	-	Assorbimento orale
Svuotamento gastrico *	+	-	Assorbimento orale
Motilità intestinale *	+	-	Assorbimento orale
Flusso ematico gastrico	+	-	Assorbimento orale
Flusso d'organo medio **	-	+	Distribuzione
Funzionalità renale ***	++	-	Eliminazione
Funzione polmonare	+	-	Assorbimento ed eliminazione
Gittata cardiaca corretta per l'indice di massa corporea	+	-	
Acetilcolinesterasi e butilcolinoesterasi	+	-	Metabolismo: acetilcolina, succinilcolina, cocaina
Alcol deidrogenasi 1	-	+	Metabolismo: ciclofosfamide
Aldeide deidrogenasi	+	-	Metabolismo: ciclofosfamide
Catecol-O-Metil transferasi	+	-	Metabolismo: dopamina, norepinefrina, epinefrina, levodopa, azatioprina
CYP1A2	+	-	Metabolismo: caffeina, clozapina, steroidi, lidocaina, mexiletina
CYP2A6	-	+	Metabolismo: nicotina
CYP2B6	+	-	Metabolismo: ciclofosfamide, tiotepa, procarbazina
CYP2C19	=	=	
CYP2D6	+	-	Metabolismo: cisplatino, etoposide, propranololo, metaprololo, tamoxifen, ondansetron, nortriptilina, ecc.
CYP2E1	+	-	Metabolismo: cisplatino, etoposide
CYP3A4 (fegato)	-	+	Metabolismo: verapamil, midazolam, triazolam, alprazolam, nifedipina, zolpidem, imatinib, sunitinib, budesonide, ecc.
Diidropirimidina deidrogenasi	+	-	Metabolismo: 6-mercaptopurina, 5-fluorouracile
P-glicoproteina	+	-	
Trasportatore dell'acido urico di tipo 1	+	-	Eliminazione: salicilati, fenilbutazone, indometacina, losartan, prazosartan, telmisartan, furosemide, benzilpenicillina

\*in funzione dei livelli ormonali; \*\*il flusso non presenta differenze significative tra uomo e donna nell'osso, nelle surrenali, nel cervello, nel polmone, nella tiroide, nella cute, quello muscolare ed epatico è maggiore nell'uomo mentre quello cardiaco, renale ed a livello del tessuto adiposo è maggiore nelle femmine; \*\*\*maggiore negli uomini, ma la differenza tende a sparire in funzione dell'età; a 70 anni le differenze sembrano essere annullate. [6, 16, 17, 30].

di genere nella farmacologia dei barbiturici nei ratti, la piena consapevolezza della rilevanza del ruolo del genere nella farmacocinetica e nella farmacodinamica è arrivata solo alla fine del secolo scorso [16, 17, 21-24].

Generalmente le differenze farmacodinamiche sono più difficili da evidenziare anche perché nella fase preclinica:

- l'utilizzo di animali femmina è relativamente basso [25, 26];
  - le cellule sembrano asessuate poiché difficilmente viene riportato il sesso del donatore [26] dimenticandosi invece che anche le cellule in coltura hanno un sesso [27].
- Nonostante ciò le differenze farmacodinamiche stanno sempre più emergendo e riguardano *target* farmacologici rilevanti come il sistema renina-angiotensina, il sistema delle endoteline, il sistema simpatico, ecc [6, 16, 17, 27-29].

Ancora poco chiare sono le connessioni tra il genere e la farmacogenetica, ma, ad esempio, è noto che la terapia ormonale sostitutiva può avere effetti benefici o negativi nei soggetti con genotipo GPIIb $\alpha$ -TC/CC e GP VI-TT della glicoproteina piastrinica GPIIb $\alpha$ -TT, rispettivamente [30].

Le differenze farmacocinetiche sono più note e coinvolgono tutti i parametri, essendo quelle metaboliche, al momento, le più rilevanti. Esse sono riassunte in **Tabella 1**.

## L'arruolamento negli studi clinici

*Le donne sono state scarsamente arruolate negli studi clinici necessari per l'immissione in commercio dei farmaci e ciò ha determinato una minore appropriatezza nel genere femminile. Per superare questo gap occorre reclutare le donne e disegnare gli studi clinici con un approccio di genere.*

Il pregiudizio di genere concorre, insieme a molti altri fattori (timore di produrre danni al feto, ritrosia delle donne a entrare negli studi clinici, costi economici dovuti all'aumento del numero dei soggetti da arruolare, ecc.), allo scarso arruolamento delle donne nei *trial* per la registrazione dei farmaci [20]. Ad esempio, la media delle donne arruolate per gli studi in ambito cardiovascolare è del 33%, e solo il 50% dei *trial* completati dal 2006 riporta i risultati in una prospettiva di genere [20]. In questi ultimi anni, un maggior arruolamento delle donne si è avuto soprattutto nella fase 3, sebbene esse risultino ancora sottorappresentate nell'area cardiovascolare e nell'oncologia non genere-specifica [20]. Un leggero trend positivo si osserva anche negli studi di fase 1 e 2, dove l'arruolamento delle donne rimane peraltro molto scarso [20]. Ciò ha determinato una carenza di conoscenza che appare opportuno colmare nel più breve tempo possibile. Per fare ciò occorre arruolare le donne e tener conto dell'esistenza della cosiddetta "variabilità femminile", che dipende dalle variazioni ormonali fisiologiche e dall'uso degli ormoni sessuali per la contraccezione e per la terapia ormonale sostitutiva in post-menopausa che possono modificare i parametri farmacocinetici [20] e farmacodinamici modificando anche il modo di lavorare dei nostri geni [31]. In effetti, le donne positive per il virus dell'epatite C, in menopausa raggiungono più difficilmente i *target* terapeutici rispetto alle donne in età fertile, essendo la menopausa l'unico fattore indipendente associato al fallimento della terapia antivirale nelle donne positive verso il genotipo 1 [7].

Per quanto riguarda la gravidanza, molta attenzione è stata posta sui possibili effetti a livello del feto, mentre poca attenzione è stata data all'efficacia ed al profilo sicurezza nella madre. Questo è un punto cruciale poiché:

- le gravidanze sono sempre più tardive e ciò aumenta la possibilità che le gestanti necessitino di trattamenti farmacologici,
- la gravidanza produce profonde modificazioni nel corpo della madre che possono alterare i parametri farmacocinetici e farmacodinamici.

Ad esempio, in gravidanza, l'attività degli enzimi varia (**Tabella 2**) in maniera enzimasi-specifica, dipendendo anche dal periodo della gravidanza.

**Tabella 2** Variazione (%) dell'attività di alcuni enzimi coinvolti nel metabolismo dei farmaci durante la gravidanza

Enzimi	I trimestre	II trimestre	III trimestre
CYP3A4	ND	ND	+50-100
CY1A2	-33	-50	-65
CY1A6	ND	+54	+54
CYP2D6	ND	ND	+50
UGT1A4	+200	+200	+300

Modificata da Franconi et al. [20], UGT= UDP-glucuronosiltransferasi, ND = non determinata

Inoltre, i protocolli degli studi clinici attuali non sono disegnati per studiare l'impatto dei fattori psico-sociali, degli stili di vita (che costituiscono l'essenza del genere) sull'efficacia e sul profilo di sicurezza dei farmaci [32], sebbene alcune segnalazioni indichino l'importanza di queste variabili nella risposta farmacologica; basta pensare che il ruolo di *care-giver*, cioè di responsabile dell'assistenza sanitaria di soggetti malati, spesso ricoperto dalla donna, riduce la risposta anticorpale alle vaccinazioni [33, 34].

In conclusione, in un prossimo futuro gli studi clinici e preclinici dovranno essere disegnati con un approccio di genere per arrivare alla cura più appropriata per tutti.

## L'impatto del paziente e del medico sul trattamento e l'aderenza

La risposta ai trattamenti farmacologici dipende anche dalle condizioni del paziente: l'obesità, il fumo, l'alcol, il diabete mellito, lo scompenso cardiaco, l'insufficienza renale ed epatica determinano, infatti, variazioni significative dei parametri farmacocinetici e farmacodinamici [35-37]. L'obesità, la pandemia del 3° millennio, ad esempio, oltre che variare il volume di distribuzione, può anche modificare la clearance epatica

**La complessità della risposta farmacologica è funzione di molti parametri, alcuni dei quali possono essere genere-specifici.**

perché l'attività del CYP2E1 e degli enzimi di fase 2 è aumentata [36]. Quello che è ancora poco noto è se ciò avvenga in maniera sessualmente dimorfa; tuttavia dopo la somministrazione transdermica di nicotina le donne obese hanno un'eliminazione più alta rispetto alle normopeso e ciò non si verifica negli uomini [38], suggerendo che l'obesità possa influenzare la farmacocinetica, se non la farmacodinamica, in maniera sessualmente dimorfa.

Troppo spesso ci si dimentica che la medicina di genere, oltre a tener conto di chi riceve le cure, deve considerare colui che le prescrive e le somministra. In altre parole, la relazione medico-paziente o la relazione paziente-operatore sanitario risente, in maniera notevole, del genere del medico o dell'operatore [39]. La diade più funzionale sembra essere quella dello stesso sesso [7], quindi non deve sorprendere se le donne diabetiche trattate da medici donna raggiungono più facilmente i *target* terapeutici [40].

Una componente importante nella risposta alla terapia è l'aderenza. Sebbene siano ancora relativamente pochi gli studi che indagano questo aspetto dal punto di vista del genere, emerge che essa possa essere sessualmente dimorfa. Infatti, l'aderenza alla terapia dopo infarto del miocardio ed in corso di ipertensione arteriosa è maggiore negli uomini rispetto alle donne [40]. Secondo Mazzaglia *et al.* [41], ciò potrebbe dipendere dal fatto che le donne prevalgono fra gli anziani e gli anziani possono avere disturbi cognitivi che possono ridurre l'aderenza [40]. Anche se non c'è un accordo generale sull'argomento [7], in via prudenziale, potrebbe essere opportuna l'adozione di specifici programmi di *counseling* per le donne.

## Eventi avversi

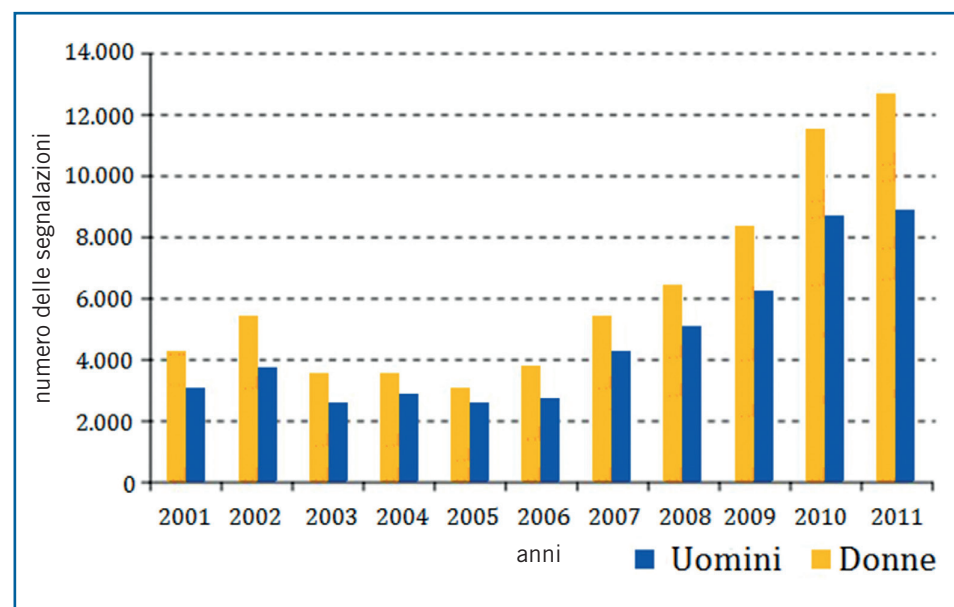
**La maggior incidenza, quasi il doppio rispetto agli uomini, e la maggior gravità degli eventi avversi nelle donne è un punto che merita di essere indagato per arrivare ad una loro significativa riduzione.**

La frequenza di eventi avversi (EA) è maggiore nelle donne rispetto agli uomini [30], e ciò è confermato anche dai dati della rete nazionale di farmacovigilanza (**Figura 1**). Ciò sembra dipendere da una serie di fattori come:

- *la politerapia*, che è più frequente nelle donne;
- *l'età*, le donne prevalgono nella popolazione ultrasessantacinquenne;
- *la depressione*, che è più frequente nelle donne ed eleva il rischio di EA [19];
- *una maggiore suscettibilità*, ad esempio il sesso femminile è un fattore di rischio per la sindrome del QT lungo iatrogeno e per le fratture da tiazolidindioni [20].

È importante ricordare che gli EA non sono solo più frequenti nelle donne, ma sono anche più gravi. Una particolare menzione merita la sindrome del QT lungo iatrogeno, già precedentemente citata: le donne fertili hanno il tratto QT più lungo rispetto agli uomini [42] e, considerando che vi sono molti farmaci (circa 100) che possono

**Figura 1**  
Segnalazioni delle reazioni avverse in Italia nel decennio 2001-2011, modificata da Franconi *et al.* [44]



prolungare il tratto QT e molti di questi (antiaritmici, antinfettivi, antipsicotici, anti-staminici, oppioidi ecc) trovano un ampio utilizzo, diventa importante porre particolare attenzione all'uso di questi nelle donne, anche perché essi possono generare aritmie ventricolari fatali.

Inoltre, ricordiamo che il *lupus erythematosus* iatrogeno, l'ipokalemia e l'iposodiemia da antipertensivi [16], la nausea ed il vomito, la tossicità ematologica da antipertensivi e la sindrome metabolica da antipsicotici sono più frequenti nella donna [7].

Il maggior consumo dei farmaci aumenta il rischio di interazioni nella donna. Molte donne, durante l'arco della loro vita, sono trattate con associazioni estro-progestiniche, per cui diventa indispensabile conoscere le possibili interazioni fra gli ormoni e le altre terapie (vedi interazioni con antiepilettici, con i farmaci che possono indurre sindrome del QT lungo, ecc.) [20].

Le interazioni inoltre possono essere genere-specifiche anche al di là di quelle fra farmaci ed ormoni sessuali. Per esempio, la somministrazione orale del carvedilolo eleva i livelli di digossina negli uomini, ma non nelle donne [20], mentre l'attività antidiuretica della desmopressina, che è maggiore nelle donne rispetto all'uomo, è ridotta dal piroxicam maggiormente nelle donne rispetto all'uomo [43].

## Conclusioni

Appare evidente che in tutto il processo di *drug discovery e development* è tempo di studiare i farmaci nei due generi. Inoltre è chiaro che gli studi di genere richiedono nuovi paradigmi sperimentali che, insieme alle differenze biologiche, considerino l'impatto dei fattori sociali sulla risposta farmacologica, le varie fasi della vita della donna e l'uso di ormoni esogeni. Studi così fatti potrebbero ridurre "*the time for translation of research results into daily clinical practice*" e aumentare il profilo di tollerabilità dei trattamenti farmacologici nella donna.

## Bibliografia

- [1] Schober J, Nordenstrom A, Hoebeke P *et al.* Disorders of sex development: summaries of long-term outcome studies. *J Pediatr Urol* 2012; 8: 616-623.
- [2] Joel D. Genetic-gonadal-genitals sex (3G-sex) and the misconception of brain and gender, or, why 3G-males and 3G-females have intersex brain and intersex gender. *Biol Sex Differ* 2012; 3: 27.
- [3] Nugent BM, McCarthy MM. Epigenetic underpinnings of developmental sex differences in the brain. *Neuroendocrinology* 2011; 93: 150-158.
- [4] Fausto-Sterling A. The Bare Bones of Sex: Part 1- Sex and Gender. In: Harding, S. "Signs: Journal of Women in Culture and Society". The University of Chicago Press: 2005; 1491-1527.
- [5] Marino M, Masella R, Bulzomi P, *et al.* Nutrition and human health from a sex-gender perspective. *Mol Aspects Med* 2011; 32: 1-70.
- [6] Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in pharmacology. London: Springer. 2012
- [7] Franconi F, Cantelli Forti G. Manuale di Medicina Sesso-Genere. Bologna: Bionomia University Press. 2013.
- [8] Wizemann T, Pardue M. Exploring the biological contributions to human health: does sex matter? Washington: National Academy Press. 2001
- [9] Women and health: today's evidence tomorrow's agenda, Report WHO, 2009. Disponibile al sito <http://www.who.int/gender/en/>. Ultimo accesso il 22 settembre 2013.
- [10] FDA Drug Safety Communication: FDA approves new label changes and dosing for zolpidem products and a recommendation to avoid driving the day after using Ambien CR. Disponibile al sito <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm352085.htm>. Ultimo accesso il 22 settembre 2013.
- [11] Farkas RH, Unger EF, Temple R. Zolpidem and driving impairment--identifying persons at risk. *N Engl J Med* 2013; 369: 689-691.
- [12] Bukowski R, Smith GC, Malone FD *et al.* Human sexual size dimorphism in early pregnancy. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 1216-1218.
- [13] Rodriguez-Cuenca S, Monjo M, Frontera M *et al.* Sex steroid receptor expression profile in brown adipose tissue. Effects of hormonal status. *Cell Physiol Biochem* 2007; 20: 877-886.
- [14] Alexander N, Rosenlocher F, Stalder T *et al.* Impact of antenatal synthetic glucocorticoid exposure on endocrine stress reactivity in term-born children. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3538-3544.
- [15] Kirchengast S. Gender Differences in Body Composition from Childhood to Old Age: An Evolutionary Point of View. *J Life Sci* 2010; 2: 1-10.
- [16] Franconi F, Carru C, Malorni W *et al.* The effect of sex/gender on cardiovascular pharmacology. *Curr Pharm Des* 2011; 17: 1095-1107.
- [17] Franconi F, Carru C, Spoletini I, *et al.* A GENS-based approach to cardiovascular pharmacology: impact on metabolism, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Ther Deliv* 2011; 2: 1437-1453.
- [18] Michieli R. La medicina di genere. Milano: Hyppocrates Edizioni Medico Scientifiche srl 2011
- [19] Franconi F. La salute della donna, un approccio di genere. Milano: Franco Angeli. 2010
- [20] Franconi F, Montilla S, Vella S. Farmacologia di Genere. Torino: Seed. 2010
- [21] Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 989-1008.
- [22] Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, *et al.* Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res* 2007; 55: 81-95.
- [23] Gandhi M, Aweka F, Greenblatt RM *et al.* Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 44: 499-523.
- [24] Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 143-57.
- [25] Beery AK, Zucker I. Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 565-572.
- [26] Taylor KE, Vallejo-Giraldo C, Schaible NS *et al.* Reporting of sex as a variable in cardiovascular studies using cultured cells. *Biol Sex Differ* 2011; 2: 11.

- [27] Maselli A, Matarrese P, Straface E *et al.* Cell sex: a new look at cell fate studies. *Faseb J* 2009; 23: 978-984.
- [28] Legato MJ. *Principles of Gender-Specific Medicine*. Amsterdam; Boston: Elsevier Academic Press. 2009
- [29] Wang TY, Angiolillo DJ, Cushman M *et al.* Platelet biology and response to antiplatelet therapy in women: implications for the development and use of antiplatelet pharmacotherapies for cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 891-900.
- [30] Franconi F, Campesi I. Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women. *Br J Pharmacol* 2013.
- [31] Campesi I, Sanna M, Zinellu A *et al.* Oral contraceptives modify DNA methylation and monocyte-derived macrophage function. *Biol Sex Differ* 2012; 3: 4.
- [32] Miller VM, Kaplan JR, Schork NJ, *et al.* Strategies and methods to study sex differences in cardiovascular structure and function: a guide for basic scientists. *Biol Sex Differ* 2011; 2: 14.
- [33] Budeska T, Egnor E, Howell L. Gender Influence on perceptions of healthy and unhealthy lifestyles all volumes (2001-2008). Paper 3. 2008
- [34] Glaser R, Sheridan J, Malarkey WB *et al.* Chronic stress modulates the immune response to a pneumococcal pneumonia vaccine. *Psychosom Med* 2000; 62: 804-807.
- [35] Dostalek M, Akhlaghi F, Puzanovova M. Effect of diabetes mellitus on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51: 481-499.
- [36] Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 71-87.
- [37] Shammass FV, Dickstein K. Clinical pharmacokinetics in heart failure. An updated review. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15: 94-113.
- [38] Prather RD, Tu TG, Rolf CN *et al.* Nicotine pharmacokinetics of Nicoderm (nicotine transdermal system) in women and obese men compared with normal-sized men. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 644-649.
- [39] Enriquez JR, Pratap P, Zbilut JP *et al.* Women tolerate drug therapy for coronary artery disease as well as men do, but are treated less frequently with aspirin, beta-blockers, or statins. *Gen Med* 2008; 5: 53-61.
- [40] Journath G, Hellenius ML, Carlsson AC *et al.* Physicians' gender is associated with risk factor control in patients on antihypertensive and lipid lowering treatment. *Blood Press* 2010; 19: 240-248.
- [41] Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M *et al.* Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009; 120: 1598-1605.
- [42] Kurokawa J, Furukawa T. Non-genomic action of sex steroid hormones and. *Biol Pharm Bull* 2013; 36: 8-12.
- [43] Odeberg JM, Callreus T, Lundin S *et al.* A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of desmopressin: evaluating sex differences and the effect of pre-treatment with piroxicam, and further validation of an indirect response model. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56: 1389-1398.
- [44] Franconi F, Santuccio C, Montilla S. Sesso-genere e reazioni avverse da farmaci. *Focus Farmacovigilanza* 2012; 71: 1.