

Dichiarazione della
Commissione per l'Etica della Ricerca
e la Bioetica del CNR sulle differenze
di genere nella ricerca farmacologica

*Declaration of the
CNR Research Ethics and Bioethics
Committee on gender differences
in pharmacological research*

PREMESSA¹

In etica, la pretesa neutralità non è quasi mai una virtù. In medicina può anzi divenire un *bias*, un errore cognitivo sistematico che non consente di percepire in modo adeguato la realtà. È quello che è accaduto anche dopo la grande rivoluzione della medicina scientifica (a partire da Claude Bernard), che pur basata sulla capacità di osservazione clinica, su di un nuovo *sguardo clinico*, ha percepito e quindi (almeno inizialmente) descritto il corpo femminile quale "variante" del corpo maschile. Un simile pregiudizio culturale, unitamente ad alcune ragioni oggettive, ha condotto a una sistematica sottovalutazione delle differenze di genere: il corpo della donna è stato studiato *rispetto* al corpo maschile considerato alla stregua di un *universale neutro*. Solo in anni recentissimi vi è stato un progressivo, reale riconoscimento delle differenze di genere in medicina, come testimoniato, ad esempio, dall'istituzione presso l'Organizzazione Mondiale della Sanità del Dipartimento *Gender, Women and Health* e dall'inserimento della medicina di genere tra gli obiettivi dell'Equity Act.² Secondo l'OMS, il principio di equità non riguardava più soltanto la parità di accesso alle cure, ma anche la loro appropriatezza in relazione al genere. La medicina di genere (o meglio, le differenze di genere nella medicina)³, è in seguito divenuta oggetto di un crescente numero di iniziative da parte di svariate istituzioni e autorità regolatorie anche in Italia, quali il Ministero della Salute, l'Agenzia del Farmaco, l'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, le Società scientifiche,⁴ nonché oggetto di formazione accademica seppure non sufficientemente valorizzata. Gli avanzamenti principali hanno però riguardato prevalentemente, in una prima fase, interventi sulla rimozione degli ostacoli nell'accesso alle cure e, successivamente, l'individuazione di specifici bisogni di cura della popolazione femminile basati su studi epidemiologici dedicati, nell'ottica di migliorare l'*appropriatezza terapeutica*.

Un ulteriore importante passo avanti in questo percorso richiede infatti un cambiamento che non riguardi soltanto la prassi clinica e le politiche per l'equità nelle cure, quanto piuttosto l'*approccio metodologico* stesso della ricerca scientifica, a partire dagli studi diretti a valutare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci. I dati relativi alla ricerca clinica, come anche le recentissime acquisizioni della medicina personalizzata, hanno messo in

evidenza, per l'appunto, la necessità di un cambiamento di metodo, finché a partire dal disegno stesso dei protocolli di sperimentazione clinica, in cui una corretta considerazione delle differenze di genere sconta ancora notevoli difficoltà, come qui di seguito brevemente evidenziato.

BREVE ILLUSTRAZIONE DEL PROBLEMA

A titolo meramente esemplificativo:

Ricerca pre-clinica. L'attenzione per le differenze fra i sessi deve iniziare dalla ricerca pre-clinica, nella quale molto spesso non si utilizzano in modo adeguato un egual numero di animali sperimentali maschi e femmine.⁵ Il problema riguarda prevalentemente la farmacologia, ma anche esperimenti nelle neuroscienze,⁶ nell'immunologia,⁷ nell'endocrinologia e nella fisiologia, nei quali, come diretta conseguenza, si trascurano importanti differenze di effetto fra maschi e femmine. Persino negli studi *in vitro* è raro che venga registrato se la linea cellulare utilizzata provenga da animali femmine o da maschi, rischiando così di non tenere conto di come tale differenza influenzi molteplici processi biologici.⁸

Ricerca clinica. A livello clinico la non adeguata considerazione dell'importanza della presenza di femmine è purtroppo comune, particolarmente negli studi di fase 1, ovvero in quelli che valutano la dose massima tollerata.⁹ Tale sottorappresentazione è presente anche nelle successive fasi di studio clinico di tipo 2 nonché 3.¹⁰ In sostanza, si registra, in tutte le fasi e particolarmente nelle fasi 1 e 2, un arruolamento sistematicamente insufficiente di soggetti femminili. Lo stesso bias influenza anche le pubblicazioni scientifiche che assai spesso non differenziano i risultati ottenuti in rapporto al genere. Tutto ciò risulta lesivo per le donne ammalate perché si presume che gli studi condotti prevalentemente sui soggetti maschili siano applicabili *tout court* anche ad esse, mentre la ricerca, pur ancora esigua, già indica importanti differenze di genere per quanto riguarda sia la farmacocinetica, sia la farmacodinamica. Riguardo alla farmacocinetica, per fare alcuni esempi, lo svuotamento gastrico è più lento nelle femmine rispetto ai maschi, il peso corporeo è minore, come pure il volume di distribuzione del farmaco, mentre la componente adiposa è maggiore. Inoltre, il metabolismo epatico di alcuni farmaci è maggiore nei ma-

schì, mentre quello di altri è maggiore nelle femmine.¹¹ Tali fattori e la loro combinazione determinano una differenza sostanziale nei livelli ematici dei farmaci tra femmine e maschi, con una modulazione che dipende anche dall'età della persona cui si somministra il farmaco.¹² Anche per la farmacodinamica, ovvero per lo studio dei meccanismi d'azione dei farmaci e cioè, daultimo, per la loro efficacia, si possono identificare differenze significative, anche se i dati disponibili sono ad oggi piuttosto scarsi e spesso di qualità non ottimale.¹³

Farmacovigilanza e ricerca epidemiologica. Per quanto attiene agli effetti avversi dei farmaci, i dati sono scarsi poiché in generale è carente una farmacovigilanza attiva, questo sia per le femmine sia per i maschi. Tuttavia, sappiamo che nelle femmine gli effetti avversi potrebbero essere maggiori¹⁴ (dipendendo dal farmaco) proprio perché mancano dati che stabiliscano quali siano le dosi ottimali specifiche per loro.¹⁵ Gli effetti collaterali dipendono anche dal fatto che, tendenzialmente, le femmine assumono più farmaci dei maschi¹⁶ e mostrano una maggiore aderenza alle terapie.¹⁷ Si osserva, infine, un'oggettiva difficoltà nel reperire studi comparativi sufficientemente ampi e scientificamente fondati sulle differenze di genere nella sperimentazione clinica e nella ricerca biomedica fondamentale. A questo si aggiunge un ulteriore problema, ovvero che l'analisi dei dati non è comunque correlata alle differenze di genere, un fatto che di per sé non consente di utilizzare gran parte della letteratura scientifica oggi disponibile ai fini di *survey* sufficientemente ampie e rappresentative sul campione femminile nei trial e nella pratica clinica.

CONCLUSIONI E RACCOMANDAZIONI

Pur essendo indubbiamente apprezzabili gli avanzamenti registrati negli ultimi anni e la generale maggiore attenzione al problema, la Commissione sottolinea come di fatto permanga una rilevante sottorappresentazione di soggetti femminili negli studi preclinici e clinici, nonostante le recenti acquisizioni scientifiche abbiano ampiamente documentato significative differenze basate sul genere quanto a effetti ed efficacia dei farmaci.

Tale sottorappresentazione è sia quantitativa (campione femminile aruolato) sia qualitativa (analisi dei dati correlati alla differenza di genere). Negli studi clinici controllati, e perciò

nelle conoscenze che riguardano la farmacocinetica, la farmacodinamica e la tossicità dei farmaci, essa resta un problema etico cogente, cui è necessario e urgente porre rimedio.

Il fenomeno penalizza in primo luogo la ricerca stessa, in quanto condizionata da una selezione implicita dei soggetti a favore del genere maschile, cui si aggiunge un'inadeguata analisi dei dati che non riconosce l'importanza delle differenze di genere con una conseguente distorsione nell'interpretazione dei risultati.

Questo errore metodologico ha come conseguenza una riduzione della portata conoscitiva, dell'applicabilità concreta e dell'impatto individuale e sociale dei risultati scientifici conseguiti, con una grave lesione del diritto alla salute, indipendentemente dal genere, così come costituzionalmente garantito. In questo senso, sostenere una maggiore e appropriata inclusione dei soggetti femminili nei protocolli sperimentali risulta eticamente doveroso e metodologicamente imprescindibile ai fini di una corretta applicazione del metodo scientifico.

D'altra parte, il paragone sovente proposto con l'esigenza di porre maggiore attenzione verso l'inserimento nei trial clinici dei "soggetti vulnerabili" (ad esempio bambini e anziani) si è rivelato in realtà, per l'eterogenesi dei fini, un ostacolo formidabile proprio per l'equa considerazione dell'arruolamento delle donne negli studi sperimentali. Esso infatti porta a percepire e a "codificare" le donne alla stregua di un *sottogruppo* all'interno del gruppo maschile, riproponendo del tutto inconsapevolmente il *principale* stereotipo della nostra cultura.

Sul piano deontologico e socio-economico sono state sottolineate le difficoltà oggettive che, comprensibilmente, almeno in parte spiegano la persistenza del fenomeno, quali ragioni sociali o psicologiche, dovute ad esempio a una registrata minore disponibilità delle donne a partecipare a trial clinici, o ragioni biologiche, quali in primo luogo i possibili danni al feto in caso di gravidanza e la maggiore stabilità della fisiologia maschile, o ancora ragioni di ordine economico, dovute ai costi in termini di tempo e di personale che richiede il reclutamento di un sufficiente numero di donne nei trial clinici.¹⁸ Sono a ben vedere delle difficoltà oggettive e consistenti, soprattutto nei settori della ricerca già penalizzati da uno scarso investimento economico.

Tuttavia, questo non esime i ricercatori dal fare ogni sforzo perché negli studi riguardanti l'efficacia e la sicurezza dei farmaci si tenga conto del genere e non si continui a penalizzare quello femminile.¹⁹

Pertanto, la Commissione per l'Etica della Ricerca e la Bioetica del CNR:

1. chiede ai ricercatori pre-clinici e clinici di applicare tutte le condizioni e di mettere in atto tutte le misure atte a favorire il riconoscimento delle differenze di genere riguardanti farmaci e a superare i bias attualmente presenti nella conduzione delle pratiche sperimentali, colmando nel minor tempo possibile questa forma di iniquità e ingiustizia;

2. in particolare, reputa necessario che vengano articolati protocolli sperimentali basati sulle differenze di genere e che in ogni caso i dati di tutte le ricerche vengano analizzati con una correlazione di genere in modo da superare le attuali carenze metodologiche;

3. raccomanda ai Comitati Etici di verificare nella valutazione dei protocolli che il disegno sperimentale tenga conto delle differenze di genere e che esso adotti criteri e modalità conseguenti;

4. esorta il Ministero della Salute affinché promuova anche negli studi di farmacovigilanza analisi che tengano conto delle differenze di genere;

5. auspica che anche l'editoria scientifica faccia la propria parte al riguardo, sollecitando i ricercatori a pubblicare i propri risultati correlandoli al genere;

6. invita la comunità scientifica, principalmente quella del CNR, a promuovere ricerche dirette a conoscere e a rispondere ai bisogni di salute delle donne, anche e soprattutto in riferimento alle nuove frontiere della medicina.

NOTE AL TESTO ED ESTENSORI

1. La Commissione per l'Etica della Ricerca e la Bioetica del CNR20 pone la presente Dichiarazione all'attenzione della comunità scientifica, in primo luogo dell'Ente. Commenti e osservazioni, e in particolare integrazioni agli esempi riportati nel testo al paragrafo "Breve illustrazione del problema", possono essere inviati all'indirizzo di posta elettronica cnr.ethics@cnr.it. La Dichiarazione, approvata nell'assemblea plenaria del 21 giugno 2018, è stata elaborata con il contributo di tutti i Componenti della Commissione per l'Etica della Ricerca e la Bioetica del CNR. Sono stati estensori del documento Cinzia Caporale e Silvio Garattini. Si ringrazia per il contributo scientifico e redazionale l'esperta ad acta Elena Mancini (CNR).

Composizione attuale della Commissione (2017-2020): Massimo Inguccio (presidente del CNR e presidente della Commissione), Evandro Agazzi (Università degli Studi di Genova e Universidad Panamericana, Città del Messico), Lucio Annunziato (Università degli Studi di Napoli Federico II), Francesco Donato Busnelli (Scuola Superiore di Studi Universitari e di Perfezionamento S. Anna di Pisa), Cinzia Caporale (Coordinatore della Commissione, Istituto di Tecnologie Biomediche, ITB-CNR), Elisabetta Cerbai (Università degli Studi di Firenze), Emilia D'Antuono (Università degli Studi di Napoli Federico II), Giuseppe De Rita (Centro Studi Investimenti Sociali – CENSIS, Roma), Carmela Decaro (Libera Università Internazionale degli Studi Sociali LUISS Guido Carli, Roma), Laura Deitingner (Assoknowledge, Confindustria Servizi Innovativi e Tecnologici, Roma), Ombretta Di Giovine (Università degli Studi di Foggia), Vincenzo Di Nuscio (Università degli Studi del Molise), Daniele Fanelli (London School of Economics and Political Science, UK), Giovanni Maria Flick (Presidente emerito della Corte Costituzionale, Roma), Silvio Garattini (IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano), Stefania Giannini (Università per Stranieri di Perugia), Louis Godart (Accademia Nazionale dei Lincei, Roma), Giuseppe Ippolito (Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani IRCCS, Roma), Paolo Legrenzi (Università Ca' Foscari, Venezia), Ivanhoe Lo Bello (Unioncamere, Roma), Vitto-

Dichiarazione
della
Commissione
per l'Etica della
Ricerca e la
Bioetica del
CNR sulle
differenze di
genere nella
ricerca
farmacologica

Documenti
di etica
e bioetica

rio Marchis (Politecnico di Torino), Armando Massarenti (Il Sole 24 Ore, Milano), Federica Migliardo (Università degli Studi di Messina e Université Paris-Sud), Roberto Mordacci (Università Vita-Salute San Raffaele, Milano), Demetrio Neri (Università degli Studi di Messina), Francesco Maria Pizzetti (Università degli Studi di Torino), Maria Luisa Rastello (INRIM - Istituto Nazionale di Ricerca Metrologica, Torino), Angela Santoni (Sapienza Università di Roma), Carlo Secchi (Università Commerciale Luigi Bocconi, Milano), Giuseppe Testa (Istituto Europeo di Oncologia - IRC-CS, Milano), Lorenza Violini (Università degli Studi di Milano). Oltre ai componenti sopra menzionati, hanno fatto parte dei mandati precedenti della Commissione: Ugo Amaldi (European Organization for Nuclear Research - CERN Ginevra, 2010-2013), Nicola Cabibbo† (Sapienza Università di Roma, 2009-2010), Gilberto Corbellini (Sapienza Università di Roma, 2013-2017), Maria De Benedetto (Università degli Studi Roma Tre, 2014-2016), Giuliano Ferrara (Il Foglio Quotidiano, 2009-2010), Lorenzo Leuzzi (Ufficio per la Pastorale Universitaria - Vicariato di Roma, 2013-2016), Mario Magaldi (Magaldi Industrie S.r.l. 2013-2017), Luciano Maiani (Presidente del CNR, 2009-2011), Luigi Nicolais (Presidente del CNR e Presidente della Commissione 2013-2016), Fabio Pammolli (IMT Alti Studi Lucca, 2013-2016), Gianfelice Rocca (Techint Spa, 2009-2013), Stefano Rodotà† (International University College of Turin, 2013-2016), Mauro Ronco (Università degli Studi di Padova, 2013-2016).

2. Emendamento del 2000.

3. La Commissione nota che sono sempre più frequenti studi sia prospettici sia retrospettivi su ampie popolazioni di pazienti e/o di soggetti sani, in cui la profilazione di funzioni biologiche, dati clinici e/o elementi biografici è intrecciata ab initio al fine di mappare l'interazione tra una serie sempre più ampia di variabili che influenzano la salute. Al riguardo, in particolare relativamente al genere, la Commissione raccomanda la necessaria attenzione all'inclusione delle persone transessuali negli studi di tale ampiezza, pur considerando l'esiguità del sottogruppo

4. Cfr., ad esempio, Il genere come determinante di salute, lo sviluppo della medicina di genere per garantire qualità e appropriatezza della cura, Quaderni del Ministero della Salute, n.26 aprile 2006,

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2490_allegato.pdf

5. Ad esempio, una revisione sistematica della letteratura sulle statine indica che nel topo, nel ratto e nel coniglio si sono impiegate solo il 10 per cento di femmine (Moja et al., 2010).

6. Ad esempio l'olanzapina, farmaco antipsicotico, aumenta il peso corporeo nel ratto femmina, ma non del maschio (Davey et al. 2012).

7. Ad esempio, Klein e Flanagan (2016) dimostrano come maschi e femmine differiscano nella risposta immunitaria agli antigeni e mostrino differenze sia nell'immunità innata sia in quella adattativa. Alcune differenze immunologiche legate al genere sono presenti nel corso di tutta la vita, mentre altre si manifestano solo dopo la pubertà e prima della senescenza riproduttiva, suggerendo un duplice coinvolgimento genetico e ormonale. Va notato che alcune di queste differenze basate sul genere contribuiscono a variazioni nell'incidenza di malattie autoimmuni e tumori, nonché nella suscettibilità a malattie infettive e nella risposta vaccinale individuale. Già nel 2011, Orterl-Prigione aveva evidenziato un maggior vigore nella risposta immunitaria delle femmine se comparate ai maschi, cosa che comporta come conseguenza un aumento delle sindromi autoimmuni nella popolazione femminile e, di converso, una migliore risposta immunitaria contro patogeni e virus. Gli ormoni sessuali, in particolare gli estrogeni, hanno infatti un'influenza sulle cellule immunitarie sia di tipo quantitativo che qualitativo. Anche Nunn et al. nel 2009 avevano dimostrato che molto spesso le femmine sono più 'immuno-competenti' dei maschi.

8. Ad esempio, una maggior tendenza all'apoptosi dei neuroni femminili rispetto a quelli maschili (Due et al., 2014).

9. Si noti ad esempio come negli studi di neurologia che riguardano la valutazione dei farmaci, solo nel 35% dei trial clinici siano presenti femmine. Inoltre, negli studi in cui le femmine sono effettivamente presenti, esse rappresentano solo un terzo dei partecipanti (Pinnow et al., 2009).

10. Ad esempio, secondo Biaciwet et al. (2007), negli studi di fase 3, su 628 trial clinici, ben il 73% non differenziava i risultati ottenuti in rapporto al genere dei partecipanti. In Stramba-Badiale (2010) si evidenzia invece

che solo il 36% degli studi riportava i risultati divisi per genere delle ischemie cardiache e solo il 17% degli studi riguardanti farmaci ipocolesterolemizzanti.

11. Cfr. Franconi e Campesi, 2017.

12. Ad esempio, alcuni farmaci antidepressivi come l'amitriptilina e la sertralina, a parità di dosi raggiungono concentrazioni ematiche più elevate nelle femmine rispetto ai maschi (Frackientcz et al., 2000), come pure la vita media del diazepam è considerevolmente più elevata nelle femmine rispetto ai maschi (Macled et al., 1979). Particolare importanza va inoltre ascritta all'età in cui si somministra il farmaco. Ad esempio, per quanto riguarda la quetiapina, un farmaco antispastico, non esiste differenza nei livelli plasmatici fra maschi e femmine fino all'età di 60 anni, ma per l'anziano i livelli plasmatici aumentano molto di più nella femmina che nei maschi, sempre a parità di dosi. Analoga tendenza esiste per la clozapina (Westin et al., 2017).

13. Ad esempio, l'ossicodone, un oppioide, è molto più efficace nel controllare il dolore nelle femmine giovani e anziane rispetto al maschio (Kasko et al., 1996), mentre per quanto riguarda l'effetto antiodolorifico della morfina sono necessarie dosi più alte nelle femmine rispetto ai maschi. Per molti altri farmaci, come per gli antidepressivi, è tuttavia impossibile osservare differenze in quanto non esistono studi comparativi.

14. Ad esempio, si tenga conto della proaritmia, un effetto collaterale che può insorgere con la somministrazione di farmaci antiaritmici così come di farmaci prescritti per altre indicazioni. Tale effetto sembra maggiormente pronunciato nelle femmine (si veda, tra gli altri, Ozcan e Curtis, 2018).

15. Ad esempio, la tosse da ACE-inibitori (antipertensivi) è maggiore nelle femmine rispetto ai maschi, come pure l'emorragia da farmaci anticoagulanti (Tadok et al., 2012), nonché la nausea, il vomito e il mal di testa durante la terapia con aripiprazolo, un farmaco antipsicotico (Mazzarro et al., 2014).

16. Cfr. Moga et al., 2018.

17. Cfr. Krivoy et al., 2015.

18. Cfr. Comitato Nazionale per la

Bioetica, La sperimentazione farmacologica sulle donne, 28 novembre 2008, http://bioetica.governo.it/media/170695/p82_2008_speriment_farmac_sulle_donne_it.pdf

19. Peraltro, va notato che l'atteggiamento di discriminazione basato sul genere qui descritto in taluni casi potrebbe penalizzare anche i soggetti maschili quando sia allo studio una patologia tipicamente femminile ma possibile anche negli uomini (ad esempio, il tumore mammario).

Dichiarazione :
della :
Commissione :
per l'Etica della :
Ricerca e la :
Bioetica del :
CNR sulle :
differenze di :
genere nella :
ricerca :
farmacologica :
.....

Documenti
di etica
e bioetica
.....

Raggiungere l'equità attraverso la medicina di genere

Alessandra Sannella¹ e Rossana Cecchi²

(1) Università di Cassino
alessandra.sannella@unicas.it

(2) Università di Parma
rossana.cecchi@unipr.it

La medicina personalizzata, che ha trovato una chiara sistematizzazione a cavallo del XXI secolo, tiene conto per ogni singolo paziente di età, sesso, etnia, di variazioni genetiche, etc. Essa si basa sulla constatazione che differenze genetiche ed epigenetiche rendono ciascuna persona diversa dall'altra in quanto a reazioni rispetto a farmaci e terapie.¹

Tale assunto appare tanto più evidente se applicato alle diversità di sesso. Il corredo genetico ed ormonale dell'uomo, infatti, fa sì che egli reagisca in modo differente della donna alle medesime noxae patologiche; ciò è comprovato dalle note differenze di vulnerabilità o refrattarietà tra sessi riguardo a diverse patologie, come ad es. la maggior protezione, data dagli ormoni, nei confronti di malattie cardiovascolari nelle donne in età fertile. L'affermarsi della medicina personalizzata non poteva non coincidere con la nascita della cd. medicina di genere.

Il documento *Il genere come determinante di salute. Lo sviluppo della medicina di genere per garantire equità e appropriatezza della cura*, pubblicato dai Quaderni del Ministero della Salute nel 2006,² affronta per la prima volta questo tema in chiave di politica sanitaria e afferma che la medicina di genere descrive «le differenze nella prevenzione, nella diagnostica e nella terapia di tutte le malattie, e non necessariamente quelle che prevalgono in un sesso o nell'altro o le patologie dell'apparato riproduttivo» e che l'attenzione al genere in sanità pubblica è «una scelta strategica di politica sanitaria che ha come finalità l'appropriatezza sia nella prevenzione che nella diagnosi, sia nella cura che nella riabilitazione ed è indirizzata ad affrontare tutte quelle malattie comuni a uomini e donne, come le malattie cardiovascolari, neurodegenerative, autoimmuni, respiratorie e i tumori, che presentano

importanti differenze tra i due sessi non solo nell'incidenza, ma anche nella sintomatologia, nella prognosi e nella risposta ai trattamenti». Intendendo, tuttavia, il termine 'genere' in modo anglosassone, ovvero come l'insieme di caratteristiche socialmente costruite di donne e uomini - come norme, ruoli e relazioni di e tra gruppi di donne e uomini,³ il documento tiene conto che «le differenze tra uomini e donne non sono solo biologiche, cioè legate al sesso, ma anche relative alla dimensione sociale e culturale, cioè alla dimensione di genere, e le strette interconnessioni tra queste due dimensioni rendono ancor più complesso delineare programmi e azioni, organizzare i servizi, informare e comunicare in maniera corretta e completa con l'utenza».

Rileva, altresì, che la mancanza o l'insufficienza di dati scientifici in alcuni campi di intervento medico o la mancanza della dimensione di genere in alcune analisi statistiche dei dati rende ancora più difficile la costruzione di una medicina più a misura dell'individuo, vale a dire personalizzata, quindi genere-specifica. Ne deriva che, per divenire uno strumento di governo e di programmazione sanitaria, è necessario «promuovere un'attività scientifica e di ricerca con un'ottica di genere; sviluppare attività di prevenzione e individuare fattori di rischio genere-specifici in tutte le aree della medicina; includere uomini e donne nei trials clinici; sviluppare percorsi di diagnosi e cura definiti e orientati al genere; formare e informare il personale sanitario; includere gli aspetti di genere nella raccolta e nell'elaborazione dei flussi informativi e nella formulazione dei budget sanitari».

Più di recente *il Gender Report Gap 2017*⁴ che ha confrontato 144 paesi nei loro progressi verso la parità di genere, attraverso diverse dimensioni tematiche quali, la partecipazione

economica e opportunità, i risultati scolastici, la salute e sopravvivenza, il potenziamento politico, i *pool* di talenti del settore e le occupazioni, ha dimostrato chiaramente che il divario di genere si sta allargando in tutti questi ambiti. Ha anche evidenziato come un corretto sviluppo delle differenze di genere, che tenga conto delle peculiarità di ciascuno, sia da intendersi in modo funzionale al fine di assicurare lo sviluppo dei sopraccitati settori e garantire, di conseguenza, significativi influssi per la crescita, la competitività per le diverse imprese. In tale discorso, particolare attenzione, per il ruolo che può svolgere, merita la medicina di genere, la quale rappresenta, senza dubbio, una importante frontiera per lo sviluppo medico-scientifico e per l'innovazione sia nell'ambito della ricerca farmacologica che nella pratica clinica.

Seppure, storicamente, il *gender bias* abbia notoriamente prevalso nell'attività scientifica e nelle politiche di sanità pubblica, ancora resta molto da fare, ne sono testimonianza le disuguaglianze di salute, sia nell'ambito della cura che in quello della prevenzione. Uno degli elementi principali di questo *gap* risiederebbe in due principali motivazioni evidenziate dalla letteratura esistente:⁵ la prima di natura storico-sociale, ovvero centrata nella relazione di potere tra uomini e donne; la seconda motivazione viene individuata in diversi approcci bio-medici, tenendo conto delle diversità (e necessità) di donne giovani e adulte. Il fenomeno emergente nella società contemporanea dimostra quanto sia urgente distinguere le cause dello sviluppo di una patologia tra l'approccio biologico e il contesto sociale. La necessità è quindi di sviluppare una adeguata ricerca, e un conseguente approccio alla medicina *gender-oriented*. In questa prospettiva si inserisce in modo molto opportuno la *Dichiarazione della Commissione per l'Etica della Ricerca e la Bioetica del CNR sulle differenze di genere nella ricerca farmacologica*⁶ che rappresenta una sintesi efficace dell'iter culturale e di tentativi di regolamentazione, che si sono via via avvicinando a livello nazionale ed internazionale, dell'instaurarsi di una cultura di genere, all'interno della quale trovare spazio per una medicina di genere che esprima un ulteriore passo verso la, ormai ritenuta imprescindibile, medicina personalizzata, che tenga conto della diversa farmacocinetica e farmacodinamica tra i sessi, nonché il diverso approccio alle terapie che mostrano le donne rispetto agli uomini.

Il documento si focalizza sugli aspetti biologici che differenziano il sesso maschile dal femminile, con ciò puntualizzando il terreno su cui intervenire in Italia. Nel nostro Paese, infatti, non è necessario soffermarsi sulle politiche di eguaglianza di accesso alle risorse tra generi diversi, aspetto, invece, di grande interesse in altri Paesi dove l'impegno socio-sanitario è prevalentemente concentrato in questa direzione. In Italia uomini e donne hanno pressoché pari opportunità di accedere alle risorse sanitarie e, di conseguenza, è possibile concentrarsi su quello che è lo *step* successivo: giungere a un accesso alle risorse personalizzato per genere. Il documento del CNR, infatti, sottolinea, in modo molto opportuno, che l'equità di accesso alle cure tra uomo e donna si realizza anche attraverso una maggior appropriatezza terapeutica che, a sua volta, conduce a una miglior allocazione delle risorse.

Il documento mostra acume nel sottolineare (Raccomandazioni n. 1 e 2) che ciò che va cambiato è l'approccio metodologico al tema, a partire dagli studi su animali e quelli in fase I, che debbono tenere in debito conto casistiche equamente distribuite tra i sessi, le differenze tra l'adesione alle terapie, le diverse reazioni avverse a farmaci, i diversi *follow up*. Solo in questo modo si potrà giungere a un più corretto indirizzo terapeutico che tenga in debita considerazione le naturali differenze biologiche tra i sessi rispetto alla disponibilità di risorse sanitarie in un dato contesto socio-politico. In fondo, un principio di equità nelle difformità fra necessità di salute tra generi diversi non può che condurre a un eguale diritto di accesso dell'uomo e della donna a strutture, farmaci e contesti necessariamente differenti. Le raccomandazioni che chiudono il documento sono tutte estremamente condivisibili anche alla luce delle proposte provenienti dall'*e-health*, laddove la personalizzazione di cura e l'assistenza centrata sulla persona, rappresentano la nuova frontiera per il sistema salute.

L'innovazione della riflessione scientifica (Raccomandazione n. 5 e 6) proposta dal documento del CNR rappresenta la risposta per il contrasto del *bias*, non di rado evidenziato, nella ricerca farmacologica, di cui deve tener conto la farmacovigilanza (Raccomandazione n. 4). In questo quadro si potrebbe fornire maggiore assicurazione e garanzia alla tutela della salute si potrebbero, auspicabilmente, ridurre le disuguaglianze di genere così come identificato, altresì,

dall'Obiettivo 5 dei Sustainable Development Goals (SDGs) dell'Agenda dell'ONU 2030.

Riteniamo che un ruolo particolare possa essere svolto dai comitati etici di area vasta (Raccomandazione n.3) che ormai sono da considerarsi punti di riferimento per gli studi sperimentali in ampie aree italiane. Se ciascun comitato iniziasse a richiedere ai ricercatori dei singoli studi di porre tra gli obiettivi primari o secondari le differenze di farmacocinetica, di effetti collaterali, di aderenza alla terapia, riscontrate fra generi, certamente in breve tempo avremmo un cambiamento di rotta della ricerca che verrebbe condotta verso strade più consone alle reali nostre necessità e con uno sguardo proiettato al futuro sostenibile. In seguito si potrebbe giungere ad arruolare nelle sperimentazioni in pari quantità maschi e femmine. Pur essendo le condizioni socio-sanitarie in Italia molto avanzate rispetto a tanti paesi esteri, riteniamo che ancora molta strada debba essere fatta per giungere al cambiamento culturale che assorba il concetto di medicina di genere. Prova ne è la mancanza di riferimenti a tale tema nel contesto del Codice di Deontologia Medica del 2014,⁷ in cui, per un evidente tentativo di mantenere la massima neutralità, il termine donna viene utilizzato soltanto con riferimento all'interruzione volontaria di gravidanza (art. 43), mentre nel fare riferimento alla sperimentazione umana (art. 47) si fa sempre riferimento "all'uomo".

Ben venga, quindi, lo spunto che il documento del CNR offre circa l'importanza di utilizzare innovative strategie di ricerca in modo da poter sensibilizzare le *policies* di sanità pubblica e orientare l'approccio dei ricercatori a nuove linee di indagine. In tal modo otterremmo migliori pratiche in grado di soddisfare i bisogni di salute nella popolazione sia maschile che femminile, responsabilizzare le persone senza tralasciare la complessità dei multiformi contesti delle società cosmopolite. L'elemento chiave risulta essere una maggiore consapevolezza, ed educare a una medicina che possa essere sempre più equa e inclusiva.

NOTE E BIBLIOGRAFIA

1. Kalow W. 2006. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: origin, status, and the hope for personalized medicine. *The Pharmacogenomics Journal*, 6:162-165.
2. Quaderni del Ministero della Salute, n. 26, 2016: Il genere come determinante di salute Lo sviluppo della medicina di genere per garantire equità e appropriatezza della cura. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2490_allegato.pdf
3. Doyal L. 2000. Gender equity in health: debates and dilemmas. *Social, Science and Medicine* 51: 931-939.
4. World Economic Forum. 2017. The global gender gap Report 2017. http://www3.weforum.org/docs/WEF_GGGR_2017.pdf
5. Wong YL. 2000. Gender issues in medical and public health education". *Asia Pac J Public Health* 12 Suppl:S74-7.
6. Ethics. Commissione per l'etica della ricerca e la bioetica del CNR: Dichiarazione della Commissione per l'Etica della Ricerca e la Bioetica del CNR sulle differenze di genere nella ricerca farmacologica. 21 giugno 2018. www.cnr.it/it/ethics
7. Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici e dei Chirurghi e degli Odontoiatri: Codice di Deontologia Medica. 18 maggio 2014.

Commento alla Dichiarazione sulle differenze di genere nella ricerca farmacologica del CNR

Rosa Maria Moresco¹ e Maria Carla Gilardi^{1,2}

(1) Università degli Studi di Milano Bicocca
rosa.moresco@unimib.it

(2) Istituto di Biommagini e Fisiologia Molecolare, CNR
mariacarla.gilardi@ibm.cnr.it

Istituto di Biommagini e Fisiologia Molecolare, CNR

La Dichiarazione della commissione per l'etica nella ricerca e la bioetica del CNR sulle differenze di genere nella ricerca farmacologica affronta un tema di estrema importanza per la salute e l'innovazione in biomedicina, sottolineando l'importanza dell'approccio *gender based*, in tutte le fasi dello sviluppo di un farmaco dalla preclinica alla sorveglianza post registrativa. Gli studi epidemiologici hanno messo in luce l'esistenza di importanti differenze tra uomo e donna in termini di rischio, incidenza, progressione ed esito di malattia, così come nella risposta alla terapia. L'importanza della medicina di genere è stata sottolineata dall'OMS e da diversi organismi regolatori e agenzie di finanziamento della ricerca. Nell'era della medicina personalizzata, dei big data, delle piattaforme biotecnologiche e informatiche finalizzate in linea teorica alla cura del singolo soggetto, purtroppo la medicina di genere è tuttora una realtà di nicchia. L'assenza di una cultura metodologica che includa le differenze di genere nella ricerca biomedica può avere importanti ricadute in termini di salute e uso delle risorse economiche.

La Dichiarazione della Commissione per l'etica è qui focalizzata sullo sviluppo dei farmaci, ma le stesse considerazioni riguardano tutti i settori della medicina, dallo sviluppo alla pratica clinica. Nonostante gli sforzi, la strada da percorrere è lunga e necessita di un progressivo coinvolgimento non solo della comunità scientifica in senso stretto ma anche di tutte le figure direttamente o indirettamente legate alla gestione dell'innovazione biomedica e della salute, quali organi politici, enti regolatori, comitati di bioetica e agenzie di finanziamento.

Un altro limite, spiegato molto chiaramente dagli autori, è considerare la popolazione femminile inclusa negli studi come popolazione fragile, in

analogia a quanto fatto per lo sviluppo dei farmaci in pediatria o nell'età avanzata. Tuttavia, le differenze di genere sono trasversali e possono anche variare per fascia di età. Sicuramente il disegno di uno studio che includa maschi e femmine con la stessa potenza statistica aumenta la numerosità del campione e quindi i costi della ricerca, ma i dati ottenuti dalla popolazione maschile non possono essere estrapolabili ad entrambi i generi.

Va inoltre considerato l'aspetto culturale e una scarsa comprensione del significato del termine medicina di genere. La medicina di genere non è la medicina per la donna, ma la produzione, nel caso dei farmaci, di evidenze scientifiche di efficacia e sicurezza trasferibili alla popolazione maschile e femminile. Citando la Prof. ssa Giovannella Baggio, che ha svolto nella sua carriera un ruolo chiave e in un certo senso pionieristico nello sviluppo della "medicina genere specifica", la medicina di genere è "una necessaria e doverosa dimensione interdisciplinare della medicina, che vuole studiare l'influenza del sesso e del genere sulla fisiologia, fisiopatologia e patologia umana".¹ Quindi, l'estrapolazione automatica dei dati ottenuti da una popolazione non rappresentativa ad un'altra è un grave bias metodologico nell'interpretazione e applicazione dei risultati. In più, nello sviluppo clinico, la questione si complica ulteriormente. Quando si parla di differenze tra maschio e femmina in medicina, si intende differenziare uomo e donna non solo per caratteristiche biologiche legate al sesso, ma anche per quei fattori ambientali e socio-culturali che possono condizionare pesantemente anche la fisiopatologia.

Questi ultimi sono difficili da definire, variano da individuo a individuo in termini di risposta,² e soprattutto

si modificano nel tempo creando approcci clinici a volte basati più su luoghi comuni che su dati reali. Le malattie cardiovascolari un tempo erano considerate per lo più maschili; attualmente sono in netta crescita anche tra le donne, soprattutto nei paesi occidentali, e in più con un quadro sintomatologico diverso legato ad una fisiopatologia non del tutto compresa.³ Negli studi clinici quindi, applicare la medicina di genere, in ricerca e sviluppo così come nella pratica clinica, non è solo disegnare lo studio con una potenza statistica adeguata a rilevare differenze tra maschi e femmine nell'obiettivo primario.

Se questo rappresenta un importante punto di partenza, a lungo termine è necessario arrivare ad un approccio interculturale e multidisciplinare che porti a superare la dicotomia: sesso = biologia, genere = ambiente, per permettere una migliore comprensione delle reciproche interazioni in un ambiente socioculturale in continua evoluzione.

NOTE E BIBLIOGRAFIA

1. Baggio G. 2015. Dalla medicina di genere alla medicina genere-specifica. *Italian Journal of Gender-Specific Medicine* 1: 3-5.
2. Joel D, et al. 2015. Sex beyond the genitalia: The human brain mosaic. *PNAS* 112(50): 15468-15473.
3. Sergi G, et al. 2015. Pre-Frailty and Risk of Cardiovascular Disease in Elderly Men and Women. *Journal of the American College of Cardiologists* 65: 976-83.

.....
Commento alla
Dichiarazione
sulle differenze
di genere e nella
ricerca
farmacologica
del CNR
.....

Documenti
di etica
e bioetica
.....

Gender Medicine Makes a Difference¹

Rosa Barotsi

ICI Berlin Institute for Cultural Inquiry
rosa.barotsi@ici-berlin.org

Gender medicine is in part the result of struggles for women's health in the seventies and eighties, predominantly in the US and Europe,² and of the feminist epistemological thought that accompanied them.³ Before being gradually adopted by the scientific community, attention to implicit gender biases in the clinical professions – from clinical trials all the way to access to healthcare – had a long history in feminist thought and action.⁴ On a theoretical level, it is now relatively well-accepted that a sex and gender lens in clinical experimentation and practice can be a valuable tool for the development of scientific knowledge and, by extension, of benefit to society at large. Despite this rising awareness, which this Declaration also attests to, the application of the principles of gender medicine remains vastly incomplete.⁵

There are many reasons for this incompleteness. For one thing, as gender medicine became increasingly institutionalised, it developed an unwavering focus on the differences between male and female bodies. This focus on biological differences between social groups spurred a justified scepticism on many sides regarding its potential consequences. After all, medical attention to difference has historically been used to reinforce hierarchies of race and gender. This has famously been the case with the junk science produced in 18th and 19th century Europe and the US to justify the institution of slavery on the basis of the biological inferiority of black and indigenous people⁶ or to deny women suffrage during moments when progressive political possibilities were threatening patriarchal authority.⁷ Fundamental sexual differences as fixed in the body have therefore been used many times in the not-so-distant past and present to naturalise social inequalities.⁸

One of the main battlefields of gender medicine is the call for inclusion of women in clinical trials. Starting in the

mid-twentieth century, clinical trials have predominantly recruited men, and results drawn from studies on their bodies have been considered applicable and generalisable to the entire population. Historians have shown, however, that in the nineteenth century, medical experiments were often performed on non-white people, slaves or colonial subjects who were “available” due to their unfree or vulnerable state.⁹ During the same time, for social reasons that still partly hold today, men were less likely to turn to doctors for help, and women's bodies were more easily pathologised by male doctors, so that for some 19th century physicians, “more often than not, the abstract patient was referred to as female.”¹⁰

The counterargument of proponents of gender medicine might be that, as opposed to previous models of difference, the late-20th century impetus for a renewed attention to issues of sex and gender differences in medicine is, at least partly, the result of a struggle for equality. Sceptics might answer that such an impetus does not immediately translate into, and cannot guarantee, the exclusion of bias from gender-specific clinical activity.

A further noteworthy issue that contributes to the incomplete integration of gender medicine in the clinical field is the inadequate dialogue between the clinical-scientific and socio-theoretical fields. Most importantly, the terms “sex” and “gender” and the complexity of their relation – developed over decades of theoretical debate within the social sciences and humanities (and especially in the fields of gender and queer theory, feminist philosophy and science studies, etc.) – is often poorly understood or ignored by clinical experimentation, with crucial consequences. The terms sex and gender are distinguished primarily as the sum of bio-physiological characteristics and psycho-social characteristics respectively. The distinction between the two fields can

be a question of principle - the attempt to disentangle the causal relationship that connects, for example, chromosomes or reproductive organs to behaviours socially recognised as male or female. Moreover, for some philosophers and scientists, the distinction between sex and gender can be strategic: despite acknowledging the non-sense of separating nature from nurture, biology from culture, given their constant entanglement in experiential reality, the distinction between sex and gender allows them to point to how biases produced in the social can infiltrate scientific study and, conversely, how this type of distorted scientific knowledge can become instrumentalised in order to reaffirm those same biases on the basis of 'objective' biological facts.

We know, for example, that in the early days of research into sex hormones, cultural ideas about femininity and masculinity as opposite and mutually exclusive were mapped onto male and female sex hormones.¹¹ Sex endocrinologists and gynaecologists, like the Viennese Eugen Steinach in the 1910s, were therefore able to explain the exclusive assignment of specific social roles to men and women through their sex hormones. This type of research, which conceptualised social roles as rooted in biology via opposite and antagonistic sex hormones, was disproven once discoveries were made that both sex hormones were present in the two sexes.¹² And yet, cultural ideas about the dimorphism of sex continued to shape the way clinical professionals viewed the biological human body. For instance, in 1930s Netherlands, involvement with culturally controversial issues such as male menopause and female contraception was taboo, so that scientists and clinicians who took part in studies on those aspects saw their careers halted.¹³ More recently, at the time of the Women's Health Movement, a large US study of gynaecology textbooks (Scully and Bart 1973) showed how ubiquitous the merging of sexist social tropes and medical thought continued to be: as an example, one textbook suggested that "the frequency of intercourse depends entirely upon the male sex drive" and that the gynaecologist should advise "the bride [...] to allow her husband's sex drive to set their pace and [...] gear hers satisfactorily to his. If she finds after several months or years that this is not possible, she is advised to consult her physician."¹⁴

We see therefore that it is possible for definitional acts in the social to be transferred onto the perception of the body and biology and overdetermine that perception, so that a lot of effort may be placed on matching those definitions clinically or shaping the direction and form of clinical trials, sometimes even when the biology disagrees.

In a similar way, feminist and queer scientists and theorists have warned that attention to the understanding of differences between male and female bodies needs to be freed from the tacit assumption of a rigidly dualistic distinction between them. Instead of perpetuating the concept of an inflexible bio-social dualism, clinical experiments should operate in full awareness of the instability of the two categories - an instability fully demonstrated by clinical practice itself - and not pathologise bodies that do not fit those categories, such as transgender or intersex people.¹⁵ There are already many examples of how a sustained attention to sex/gender in clinical practice can be distorted to reaffirm old stereotypes of a hierarchy between men and women. Marek Glezerman's *Gender Medicine* (2017) is one such example, where gender medicine in its inflection as pure difference between male and female is used to promote notions of gender that are bio-deterministic, instead of helping to overcome them.¹⁶ The introduction to *Principles of Gender-Specific Medicine* similarly shows how sex and gender, that is, biology and social roles, can serve to shape one another to perpetuate norms and hierarchies.¹⁷

The risks of a pure logic of difference that does not take into account sociopolitical factors but only biological ones (under the false assumption that biological factors are in some way completely separate to the sociopolitical context) are immense.¹⁸ We know, for example, that women with cardiovascular problems may tend to underreport basic symptoms such as chest pain for cultural reasons;¹⁹ that women have a higher rate of orbital fractures, which might be explained as a result of domestic violence;²⁰ and that lesbian women have a higher rate of breast cancer, which might be explained by their higher reluctance to visit doctors for regular checks out of fear of being mistreated by medical staff.²¹ It is important that researchers involved in clinical trials understand these statistical differences in an interdisciplinary way, rather than

merely focusing on finding differences in subset biology.

The adoption of a sex/gender perspective in medicine is an undeniably positive development, but only inasmuch as it reminds us that clinical practice has to continuously unlearn the implicit assumptions that have contributed to rendering access to and the quality of healthcare less available to a large portion of society. As my brief contribution has tried to show, and as Anke Bueter has convincingly argued,²² gender medicine does not mark the transition from value-laden (sexist) science to value-free science. Rather, it should mark the continued commitment of medical science to addressing its inevitable blind spots, therefore leading to better science. As the composition of medical professionals is starting to change (in Italy, for instance, despite the persistence of occupational segregation in the sector, women are now the majority of medical professionals under the age of 35),²³ the hope is that some of the dominant explanatory models that sustain prejudices around all forms of difference will fall into decline, liberating the production of scientific knowledge from the many limits that continue to afflict it.²⁴ This Declaration is intended as a tool in that direction.

NOTE E BIBLIOGRAFIA

1. I would like to thank Jesse Olszynko-Gryn for his help with this piece, as well as Cinzia Caporale, Elena Mancini and Marco Annoni.
2. Nichols FH. 2000. History of the Women's Health Movement in the 20th Century. *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing* 29: 56–64.
3. Whittle KL, Inhorn MC. 2001. Rethinking Difference: A Feminist Reframing of Gender/Race/Class for the Improvement of Women's Health Research. *International Journal of Health Services* 31(1): 147–165.
4. Gardey D. 2013. Comment écrire l'histoire des relations corps, genre, médecine au xxe siècle?, *Clio. Women, Gender, History* 37: 143–162.
5. Miller VM, Kararigas G, Seeland U, Regitz-Zagrosek V, et al. 2016. Integrating topics of sex and gender into medical curricula-lessons from the international community. *Biology of sex differences*, 7(Suppl 1): 44.
6. Epstein S. 2008. *Inclusion: The politics of difference in medical research*. University of Chicago Press, pp. 36-7.
7. Oudshoorn N. 2003. Beyond the natural body: An archaeology of sex hormones. Routledge, p. 22; Susanna Barrows quoted by Thomas Laqueur, "Orgasm, Generation, and the Politics of Reproductive Biology", in Gallagher, C., & Laqueur, T. W. (Eds.). (1987). *The making of the modern body: Sexuality and society in the nineteenth century* (No. 1). Univ of California Press, p. 18.
8. Epstein (2008: 34).
9. Schiebinger L. 2004. Human experimentation in the eighteenth century: Natural boundaries and valid testing, in *Moral Authority of Nature*, ed. Daston and Vidal, pp. 384-408.
10. Weisman CS. 1998. Women's health care: Activist traditions and institutional change. Taylor & Francis, pp. 33-4; see also Epstein 2013: 35-6.
11. Oudshoorn (2003: 22).
12. Oudshoorn (2003: 23-6).
13. Oudshoorn (2003: 110).
14. Cited in Bueter A (2017) Andro-

centrism, Feminism and Pluralism in Medicine, *Topoi* 36:3, p. 523.

15. Amoretti MC, Vassallo N. 2015. Against sex and gender dualism in gender-specific medicine (written with N. Vassallo). In: MŠki U, Votsis I, Rupy S, Schurz G (eds) Recent developments in the philosophy of science: EPSA13 Helsinki. Springer, Dordrecht, pp 357-368.

16. Johnston J. 2018. Gender Medicine: the Groundbreaking New Science of Gender-and Sex-Related Diagnosis and Treatment Health Care for the Gender Normative”, *British Journal of General Practice* 68 (666): 35.

17. This is how pediatrician George M. Lazarus describes the birth of his interest in gender medicine (“Introduction” in Legato, M.J. ed., 2010. *Principles of gender-specific medicine*, Academic Press, p. 2): “On a summer Sunday afternoon, my wife and I attended an outdoor concert in Saint Stephen’s Green in Dublin, Ireland. As the band played music from children’s television programs and popular movies, twenty or thirty young children from about 2 to 4 years of age romped on the grass. The girls danced, ballet-style, to the music. The boys chased and tackled each other like little football players. No one told the children how to play. They just did what came naturally and there was no cross-over behavior between the boys and girls. As I enjoyed watching the children, I was impressed by how different boys and girls are from a young age.”

18. Fausto-Sterling A. 2005. The Bare Bones of Sex: Part 1--Sex and Gender. *Signs* 30(2): 1491-1527.

19 Richards HM, Reid ME, Watt G C. 2002. Why do men and women respond differently to chest pain? A qualitative study. *Journal of the American Medical Women’s Association* (1972), 57(2): 79-81.

20. Goldberg SH, McRill MC, Bruno CR, Ten Have T, Lehman E. 2000. Orbital fractures due to domestic violence: an epidemiologic study, *Orbit* 19(3): 143-154.

21. Epstein (2008: 270).

22. Bueter (2017: 521-530).

23. Cavaletto MG. 2017. Che genere di medicina? Fenomeni di segregazione occupazionale dentro la professione, *Sociologia del Lavoro* 148: 37-55.

24. Schiebinger L. 2000. Has feminism changed science?. *Signs: Journal of Women in Culture and Society* 25(4): 1171-1175.

Gender
medicine
makes a
difference

Documenti
di etica
e bioetica

Volume 3 ■ giugno - dicembre 2018

theFuture
ofScience
andEthics

91