Presidenza del Consiglio dei Ministri

COMITATO NAZIONALE
PER LA BIOETICA

MEDICINA DI GENERE

Risposta alla richiesta di parere da parte del Ministero della Salute e del Ministero dell'Università e della Ricerca, in merito al Piano formativo nazionale per la Medicina di Genere

25 ottobre 2024

Presentazione

La Medicina di Genere è nata dall'osservazione secondo cui la medicina tradizionale ha spesso trascurato le differenze (biologiche e socioculturali) fra donne e uomini. Il fatto che non siano state tenute presenti le variabili biologiche legate al sesso per la prevenzione e per la cura delle malattie ha avuto importanti ricadute sulla salute della popolazione. Quanto detto si è anche tradotto storicamente e culturalmente in forme di discriminazione fra donne e uomini. La mancanza di attenzione a questa differenza emerge in modo evidente nel campo della ricerca, con le conseguenti carenze nello studio della manifestazione clinica delle diverse malattie e delle differenti risposte ai trattamenti farmacologici nelle donne e negli uomini.

La Medicina di Genere riconosce quindi, insieme alle differenze biologiche, quelle culturali, ambientali e sociali, diventando così una risorsa importante al servizio dell'equità e della appropriatezza di cura per le donne e per gli uomini. Tale approccio supera la visione tradizionale di un'uguaglianza che annulla la differenza fra maschile e femminile, garantendo che ad ogni persona vengano offerte opportunità di salute non solo migliori, ma anche personalizzate e differenti.

L'attenzione alla differenza, propria della Medicina di Genere, non può fare a meno di un approccio multidisciplinare e interdisciplinare in cui possano convergere - in senso trasversale e longitudinale - tutte le specialità mediche. Questa attenzione alla specificità del paziente è d'altra parte al centro dell'attuale processo di umanizzazione e personalizzazione della medicina.

A partire da queste considerazioni, il CNB esprime un parere positivo in merito al "Piano formativo nazionale per la medicina di genere", predisposto in ottemperanza all'art. 3, c. 4, della legge 11 gennaio 2018, n. 3, recante "Applicazione e diffusione della Medicina di Genere nel Servizio sanitario nazionale". A tal fine ribadisce l'importanza di implementare l'approccio della Medicina di Genere nei vari corsi di laurea di medicina e delle professioni sanitarie, nonché nei piani formativi delle aziende sanitarie con requisiti per l'accreditamento nell'Educazione Continua in Medicina, ponendo allo stesso tempo particolare attenzione ad una solida formazione di tipo bioetico. Non si tratta di inserire un'ulteriore specializzazione accanto a quelle più tradizionali (chirurgia, geriatria, ortopedia, neurologia, farmacologia, ecc.), quanto piuttosto che le diverse specialità mediche devono essere ripensate e riproposte, sia sul piano dell'offerta formativa sia della ricerca scientifica, nella prospettiva appunto della Medicina di Genere.

Il CNB auspica, altresì, che la ricerca attenzioni sempre di più la qualità e l'appropriatezza delle cure in modo da prevenire disparità e discriminazioni nei trattamenti. A tale proposito il CNB ritiene necessaria una sperimentazione preclinica differenziata per sesso. Per quanto riguarda la sperimentazione clinica, vi è chi - all'interno del CNB – propone la strutturazione di protocolli paralleli e differenziati per sesso in tutte le sue fasi e chi raccomanda la rappresentatività dei due sessi nei protocolli di ricerca con modalità da stabilire di volta in volta a seconda della tipologia di farmaco e di patologia coinvolti.

Il documento è stato redatto dai Professori Giuliana Ruggieri e Silvio Garattini, coordinatori del Gruppo di Lavoro, con i contributi dei Professori Carlo Antonio Barone, Maria Luisa Di Pietro, Assunta Morresi, Claudia Navarini, Stefano Semplici, Grazia Zuffa.

La risposta è stata approvata nel corso della Plenaria del 25 ottobre 2024. Hanno votato a favore i Professori: Angelo Luigi Vescovi, Maria Luisa Di Pietro, Carlo Antonio Barone, Luisella Battaglia, Stefano Canestrari, Cinzia Caporale, Giuseppe Casale, Lorenzo d'Avack, Antonio Da Re, Silvio Garattini, Mariapia Garavaglia, Matilde Leonardi, Andrea Manazza, Domenico Menorello, Assunta Morresi, Alessandro Nanni Costa, Carlo Maria Petrini, Marcello Ricciuti, Giuliana Ruggieri, Stefano Semplici.

Assenti al momento del voto, hanno successivamente espresso parere favorevole i Professori Luca Savarino e Grazia Zuffa, e parere contrario il Prof. Maurizio Mori.

Assenti alla Plenaria, hanno successivamente aderito i Proff.: Claudia Navarini, Riccardo Di Segni, Mauro Ronco, Raffaele Calabrò, Tonino Cantelmi, Maria Grazia De Marinis, Luisa De Renzis, Alberto Gambino, Giovanna Razzano, Lucetta Scaraffia.

Pur non avendo diritto di voto, hanno aderito: per il Presidente della FNOVI la delegata, Dott.ssa Carla Bernasconi; per il Presidente dell'ISS il delegato, Prof. Mauro Biffoni; per il Presidente della FNOMCeO il delegato, Dott. Guido Giustetto.

Prof. Angelo Luigi Vescovi

Presidente del CNB

Introduzione

Dalla letteratura e da altre fonti emerge come la Medicina di Genere nasca dall'osservazione che la medicina tradizionale ha trascurato le differenze (biologiche e socioculturali) fra uomini e donne. Soprattutto non ha considerato come storicamente/culturalmente le differenze si siano tradotte in discriminazioni fra maschi e femmine, con una diversa attribuzione di valore ai primi rispetto alle seconde e con precise conseguenze nel campo della gestione della salute: fra queste, la mancanza di attenzione alla differenza di genere nel campo della ricerca, dello studio della manifestazione clinica delle diverse patologie nelle donne e delle differenti risposte ai trattamenti farmacologici.

La Medicina di Genere si prefigge perciò di considerare le specificità e le interconnessioni fra i fattori genetici/biologici e i fattori ambientali (ad esempio, abitudini e stili di vita legati a influenze culturali e sociali; oppure il dolore nella diversa percezione fra uomini e donne, presumibilmente legata non solo alle differenze biologiche; le differenze e il loro significato nella prevalenza di alcuni disturbi psicologici/psichiatrici; ecc.). Fra i fattori ambientali si possono enumerare altre caratteristiche (qualità abitativa, luogo di lavoro, ecc.) e la possibilità di accedere o meno all'assistenza sanitaria. Si tratta di fattori collegati, le cui variazioni possono creare situazioni di diseguaglianza nella salute.

La Medicina di Genere occupa dunque un orizzonte molto ampio ed è una sfida al paradigma biomedico incentrato soprattutto sull'uomo. Sebbene l'approccio di genere alla salute nasca negli anni '70 (cfr. l'opera del collettivo femminile di Boston "Noi e il nostro corpo, scritto dalle donne per le donne"), l'espressione Medicina di Genere viene coniata nei primi anni '90 in riferimento alla discriminazione delle donne nella gestione delle malattie cardiovascolari. Viene infatti usata per la prima volta dalla cardiologa americana Bernadine Healy, che pubblica in un editoriale del New England Journal of Medicine uno studio che evidenzia un approccio inadeguato dal punto di vista clinico, diagnostico e terapeutico della patologia coronarica nelle donne rispetto agli uomini.[1]

L'importanza delle variabili biologiche legate al sesso per la prevenzione e la cura di molte patologie è ormai riconosciuta da tempo, ed è largamente condiviso l'obiettivo di prendere definitivo congedo dall'impostazione androcentrica, che relegava gli interessi per la salute femminile ai soli aspetti specifici correlati alla riproduzione o alle patologie prevalentemente femminili (ovaio e utero). Per troppo tempo la medicina ha studiato malattie, condotto ricerche, sperimentato farmaci facendo riferimento a un "neutro" universale rappresentato dal maschio. Questo soggetto neutro, in realtà, non esiste: l'uomo e la donna presentano aspetti biologici differenti e da questa differenza possono derivare significative peculiarità di cui tenere conto nella fisiologia, nella fisiopatologia, nelle caratteristiche cliniche delle malattie, nella sperimentazione farmacologica e nella ricerca scientifica.

La Medicina di Genere è caratterizzata da una dimensione multidisciplinare e interdisciplinare che si pone in senso trasversale e longitudinale rispetto a tutte le specialità mediche. Riconoscere, insieme a quelle biologiche, le differenze culturali, ambientali e sociali, può diventare quindi una risorsa al servizio dell'equità e della appropriatezza di cura per le donne e per gli uomini, orientando la pratica sanitaria centrata sulla persona. Tale approccio supera la visione tradizionale di un'uguaglianza che annulla la differenza fra maschile e femminile, garantendo che ad ogni persona vengano offerte opportunità di salute non solo migliori, ma anche *differenti.*[2] A tale proposito, va ricordato che la cornice

---

1. B. HEALY, *The Yentl Syndrome*, N Engl J Med 1991; 325 (4): 274-6
2. L. CAENAZZO, P. TOZZO, G. BAGGIO, *Ethics in Women's Health: A Pathway to Gender Equity,* Advances in Medical Ethics 2015; 2:5.

personalista in cui la Costituzione italiana colloca il diritto alla salute - qualificata «fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività» (art. 32 Cost.) - implica infatti un'attenta considerazione della peculiarità di ogni singolo essere umano, nella consapevolezza che questo vada a beneficio dell'intera società. Inoltre, con riguardo al rapporto tra uguaglianza e differenze, da un lato la Costituzione afferma la pari dignità sociale «senza distinzione di sesso», dall'altro richiede alla Repubblica di rimuovere gli ostacoli di ordine economico e sociale che limitano di fatto la libertà e l'uguaglianza dei cittadini, impedendo, il piano sviluppo della persona umana (art. 3 Cost.). La stessa Corte costituzionale ha più volte segnalato, proprio in base al principio di uguaglianza, la necessità di un diverso trattamento «quando la disparità trovi fondamento su presupposti logici obiettivi» (cfr. ad es. sent. n. 212/1983).

Tra i molti aspetti, raccolti sotto il termine ombrello Medicina di Genere, che hanno conseguenze rilevanti sulla salute, il CNB ritiene che quello della formazione richieda un'attenzione particolare, perché è da esso che derivano sia gli orientamenti clinici sia i programmi di ricerca rispettosi delle differenze di genere.

La sfida formativa

I percorsi formativi in Medicina devono prevedere strumenti e contenuti idonei per approfondire *le differenze sintomatologiche di rischio* per le diverse patologie, nonché i percorsi diagnostici, terapeutici (in relazione alla farmacocinetica e alla farmacodinamica) ed epidemiologici (incidenza/prevalenza/mortalità), condividendo l'obiettivo dichiarato nel Piano formativo nazionale di ≪garantire il benessere psico-fisico, l'appropriatezza ed equità delle cure, un'efficace attività di prevenzione, il contrasto alle disuguaglianze e la prevenzione e/o riduzione degli errori sanitari.≫ (Parte seconda: Formazione in medicina di genere, Obiettivi generali).[3]

Allo stesso modo, è pienamente condivisibile l'obiettivo del coinvolgimento di tutti i soggetti che possono contribuire a orientare in questa direzione le attività di insegnamento, di ricerca e di assistenza clinica. La Medicina di Genere deve entrare nelle università (nella formazione pre-laurea e post-laurea, ma anche nelle attività di terza missione) e nelle diverse articolazioni del Servizio Sanitario Nazionale (Aziende Sanitarie ospedaliere e territoriali, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico - IRCCS -, Ordini professionali e rispettive federazioni nazionali).

Deve essere prevista un'educazione alla corretta raccolta di dati e di informazioni (estremamente importante la raccolta di dati anamnestici) che possono arrivare - se monitorati, controllati e riproducibili – a determinare scelte di politica sanitaria con progetti di prevenzione differenziati.

Occorre inoltre implementare un sistema di monitoraggio e valutazione per la misurazione dell'efficacia dei piani formativi alla luce delle evidenze via via acquisite.

Il CNB ritiene che debba essere riconosciuta l'urgenza di acquisire consapevolezza e competenze legate alle differenze biologiche. Il dettaglio dei contenuti formativi proposto nel Piano offre più di un'indicazione in questa direzione: nel paragrafo dedicato alla ricerca, per esempio, si sottolinea l'importanza delle conoscenze sulle differenze – anatomiche, metaboliche e fisiologiche – fra maschi e femmine, ma anche degli strumenti per approfondire gli aspetti psicosociali di tali differenze. Ed ancora, in quello sulle relazioni di cura si ricorda che donne e uomini sono diversi nella percezione della salute, nelle malattie e nella risposta ai farmaci, ma anche che è impossibile prendersi cura di una persona

[3] Il Piano volto alla diffusione della Medicina di Genere nel SSN, previsto dall'art. 3 della legge n. 3/2018, si propone di garantire la qualità e l'appropriatezza delle prestazioni erogate dal Servizio sanitario nazionale mediante divulgazione, formazione e indicazione di pratiche sanitarie che nella ricerca, nella prevenzione, nella diagnosi e nella cura tengano conto delle differenze derivanti dal genere.

prescindendo dalle differenze di genere sia del paziente sia del professionista. La ricerca scientifica ha oramai ampiamente dimostrato che uomini e donne sono differenti per il loro sesso genetico e per i numerosi fattori biologici correlati (epigenetica, ormoni, microbioma intestinale e immuno/infiammazione), ma anche per una molteplicità di fattori di ordine psicologico, culturale e sociale, che richiedono un *approccio integrale, considerando le diverse dimensioni implicate nell'attività di ricerca e in quella di prevenzione-diagnosi-cura*. Di questo approccio è parte essenziale il confronto continuo fra le istituzioni che sono state ricordate, così come fra le competenze di medici, infermieri, professionisti sanitari, biologi, psicologi, sociologi, fisici, filosofi, giuristi ed economisti.

Il percorso formativo deve essere accompagnato da una solida formazione *etica.* La formazione etica è essenziale affinché i professionisti della salute offrano cure che rispettino la dignità e la specificità di ogni persona. Educare i professionisti ai principi etici della Medicina di Genere significa promuovere un ambiente sanitario inclusivo e attento alle caratteristiche di ogni paziente. L'obiettivo formativo è quello delle cure *personalizzate e appropriate,* prevenendo discriminazioni e disparità nei trattamenti, promuovendo l'equità, la giustizia e le pari opportunità tra donne e uomini. L'approccio etico della Medicina di Genere può quindi migliorare la qualità e l'efficacia delle cure in tutti gli ambiti della pratica clinica e dell'organizzazione sanitaria.

Nella pianificazione e valutazione dei piani formativi è inoltre importante ascoltare e coinvolgere attivamente pazienti, associazioni di categoria e gruppi di advocacy, per assicurare che i diversi bisogni ed esperienze siano adeguatamente considerati. I piani formativi devono infatti rispondere in modo appropriato alle reali esigenze della popolazione di riferimento.

Esistono in questo proposito formativo alcune barriere da superare: la mancanza di risorse e il tempo necessario per coprire questi argomenti nei curricula; la resistenza al cambiamento dovuta ad abitudini consolidate e alla difficoltà di modificare i programmi di studio; l'assenza di modelli di riferimento e di *best practices* ben documentate; il divario tra la teoria insegnata in aula e la pratica clinica quotidiana. Per superare queste barriere è fondamentale garantire finanziamenti e risorse adeguate a sviluppare e implementare materiali didattici specifici e opportunità di formazione continua. È essenziale lavorare per cambiare la cultura diffusa e le strategie istituzionali. attraverso campagne di sensibilizzazione e programmi di formazione che sottolineino innanzitutto l'importanza delle differenze tra uomo e donna nella pratica medica, ma anche il fatto che la Medicina di Genere non è la medicina per le donne, ma la medicina per tutti. Se l'accento viene posto sulle donne è soltanto perché per millenni il modello di riferimento in medicina è stato l'uomo. La Medicina di Genere punta, quindi, a comprendere i meccanismi attraverso i quali tutti i fattori biologici, comportamentali e socioculturali possono condizionare lo stato di salute, l'insorgenza e il decorso di molte malattie e l'esito di una terapia.

La sperimentazione sui farmaci

Questa tematica, della quale il CNB si è occupato nel parere sulla sperimentazione farmacologica sulle donne del 2008 [4], ha avuto un ruolo centrale nello sviluppo della Medicina di Genere. Solo nel 1993 la Food and Drug Administration (FDA) ha esplicitamente raccomandato che anche le donne venissero incluse negli studi clinici. Dal 2014 il National Institutes of Health ha richiesto che il disegno sperimentale di tali studi

4. CNB, *La sperimentazione farmacologica sulle donne*, 28 novembre 2008.

includesse il sesso come variabile biologica, seguito in questa decisione - da analoghe disposizioni delle agenzie regolatorie.

L'esigenza è supportata dal fatto che, negli studi clinici controllati, la maggior parte delle caratteristiche di un farmaco vengono acquisite da dati relativi agli uomini, mentre si stima che per circa il 75% degli studi di fase 3 non sia possibile stabilire il livello di efficacia in modo differenziato per l'uomo e per la donna, con la conseguenza che, accorpando in questo modo i dati, oltre ad avere carenza di informazioni sull'uso del farmaco nella donna, si inquina anche il dato relativo agli uomini.[5]

Quando vengono condotti studi nella corretta prospettiva delle specificità di genere, i risultati sono molto significativi. Ad es.: una sperimentazione che ha coinvolto 513.608 pazienti ha stimato che le donne hanno un rischio da 1,5 a 1,7 volte maggiore di sviluppare reazioni avverse ai farmaci rispetto agli uomini.[6] Un rapporto del General Accounting Office (GAO) degli Stati Uniti ha osservato che il 70% dei farmaci ritirati dal mercato tra il 1997 e il 2000 presentava maggiori rischi per la salute delle donne.[7] Negli Stati Uniti sono stati segnalati 4,4 milioni di eventi gravi o fatali per le donne, rispetto ai 3,8 milioni per gli uomini. [8] Sono state, inoltre, individuate differenze tra uomo e donna nell'efficacia dei trattamenti: 20 anni dopo il Physician's Health Study (uno studio clinico che escludeva le donne), un ampio studio di prevenzione primaria controllato con placebo che ha coinvolto 39.876 donne ha dimostrato che l'aspirina a basso dosaggio giornaliero non ha un'efficacia significativa sul rischio di infarto del miocardio o di morte per cause cardiovascolari nelle donne, a differenza di quanto accade negli uomini.[9]

Il recente documento "Raccomandazioni per l'Applicazione della Medicina di Genere nella Ricerca Preclinica, Epidemiologica e Clinica" [10] ha evidenziato le criticità esistenti nella conduzione di studi preclinici, sia su cellule sia su animali da esperimento, negli studi epidemiologici e clinici, sottolineando come nella maggior parte dei casi i dati pubblicati non indichino il sesso maschile o femminile degli organismi da cui hanno avuto origine. Sebbene negli ultimi 30 anni si registri il tentativo di aumentare la presenza delle donne negli studi clinici, i risultati di uno studio di Steinberg e collaboratori, che analizza circa 20.000 studi clinici pubblicati dal 2000 al 2020 in oncologia, neurologia, immunologia e nefrologia, evidenziano che le donne sono ancora sottorappresentate. [11] [12] Una

---

5. S. GARATTINI, R. BANZI, Istituto Mario Negri e altri esperti "*Una medicina che penalizza le donne*", San Paolo Edizioni, 2022.

6. RM. MARTIN, PN. BISWAS, *Age and Sex Distribution of Suspected Adverse Drug Reactions to Newly Marketed Drugs in General Practice in England: Analysis of 48 Cohort Studies*, British Journal of Clinical Pharmacology, 1998; 46(5):505-11.

7. J. HEINRICH, *Drug Safety: Most Drugs Withdrawn in Recent Years Had Greater Health Risks for Women*, GAO. 2001.

8. *How Medical Research is Failingwoman,* Financial Times 2 agosto 2024.

9. PM. RIDKER, NR. COOK, *A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women,* N Engl J Med. 2005; 352:1293-1304.

10. A. CATTANEO, M. BELLENGHI, E. FERRONI, C. MANGIA, M. MARCONI, P. RIZZA, A. BORGHINI, L. MARTINI, MN. LUCIANI, E. ORTONA, et al, *Recommendations for the Application of Sex and Gender Medicine in Preclinical, Epidemiological and Clinical Research,* Journal of Personalized Medicine 2024; 14(9):908.

11. JR. STEINBERG, BE. TURNER, BT. WEEKS, CJ. MAGNANI, BO. WONG, F. RODRIGUEZ, LM. YEE, MR. CULLEN, *Analysis of Female Enrollment and Participant Sex by Burden of Disease in US Clinical Trials Between 2000 and 2020,* JAMA Netw Open. 2021 Jun; 14(6): e2113749.

12. N.D. PERERA, T.R. BELLOMO, W.M. SCHMIDT, H.K LITT, M. SHYU, M.A. STAVINS, M.M. WANG, A. BELL, M. SALEKI, K.I. WOLF, et al*., Analysis of Female Participant Representation in Registered Oncology Clinical Trials in the United States from 2008 to 2020,* Oncologist 2023; 28:10–519.

pubblicazione di Sugimoto e collaboratori, [13] analizzando articoli pubblicati tra il 1980 e il 2016, ha rilevato che la percentuale di studi contenenti analisi disaggregate per sesso maschile e femminile è cresciuta dal 36% al 69%. Tuttavia, l'incremento è stato molto inferiore negli studi clinici (dal 59% al 67%) e nella ricerca di laboratorio, dove le analisi disaggregate per sesso maschile o femminile sono ancora sottorappresentate (31% nel 2016). Le raccomandazioni del documento forniscono indicazioni pratiche per la stesura di protocolli di ricerca che tengano conto di tutti i determinanti - naturali, biologici, socioculturali e comportamentali - e che offrano strumenti metodologici per integrare queste variabili in tutte le fasi della ricerca, dalla formulazione delle ipotesi alla raccolta e analisi dei dati, fino alla comunicazione dei risultati. Le raccomandazioni mirano a guidare i ricercatori nello sviluppo di studi che riconoscano e affrontino le differenze connesse a tutti i determinati della salute, con l'obiettivo di migliorare la diagnosi e il trattamento delle malattie e «promuovendo una medicina sempre più personalizzata e incentrata sulla persona».

Il fondamentale punto di riferimento normativo è naturalmente il Regolamento (UE) 536/2014 sulla sperimentazione clinica, che prevede che il protocollo sperimentale debba obbligatoriamente includere «una giustificazione della scelta del genere e dell'età dei soggetti e, nel caso in cui un determinato gruppo di genere o di età sia escluso dalle sperimentazioni cliniche o vi risulti sottorappresentato, una spiegazione dei motivi e una giustificazione dei criteri di esclusione». Inoltre, nel Regolamento si stabilisce che la sintesi finale obbligatoriamente includa le informazioni sulla «popolazione dei soggetti (comprese le informazioni relative al numero effettivo dei soggetti sottoposti alla sperimentazione clinica nello Stato membro interessato, nell'Unione e nei Paesi terzi, la ripartizione per gruppi di età e per genere)». Il Regolamento è in vigore dal 16 giugno 2014, è applicato dal 31 gennaio 2022 e la fase transitoria per la completa applicazione si concluderà il 31 gennaio 2025.

In questa direzione un'ampia parte del CNB ritiene necessaria una sperimentazione preclinica differenziata al suo interno per sesso, condividendo le indicazioni fornite dal Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere.[14]

Tali componenti del CNB [15] alla luce delle evidenze scientifiche, auspicano che le sperimentazioni cliniche prevedano protocolli paralleli e differenziati per sesso nella sperimentazione preclinica e in tutte le fasi di quella clinica. Tra le tante differenze rilevate sia a livello farmacocinetico sia farmacodinamico, occorrerà poi comprendere quali abbiano una ricaduta clinica più importante.

Altri componenti del CNB [16]invece, ritengono che non sia sempre necessario disegnare protocolli paralleli in tutte le fasi della sperimentazione, ma che si debba prestare adeguata attenzione alla rappresentatività dei due sessi nei protocolli di ricerca con modalità da stabilire di volta in volta a seconda della tipologia di farmaco e di patologia coinvolti.

Le differenze nelle patologie

Lo stesso Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere (cfr. art. 3 della legge 3/2018), stabilisce che l'approccio di genere debba essere applicato in ogni

---

13. C.R. SUGIMOTO, Y.Y. AHN, E. SMITH, B. MACALUSO, V. LARIVIÈRE, *Factors Affecting Sex-Related Reporting in Medical Research: A Cross-Disciplinary Bibliometric Analysis*, Lancet 2019; 393:550–559.

14. Piano volto alla diffusione della medicina di genere nel SSN, previsto dall'art. 3 della legge n. 3/2018. Parte II: Principi, strategia di governance e obiettivi del piano. Area B: ricerca ed innovazione.

15. Silvio Garattini, Assuntina Morresi, Alessandro Nanni Costa.

16. Mauro Biffoni, Carlo Maria Petrini, Stefano Semplici.

branca e specialità della medicina, con un'importanza prioritaria in particolare in: farmaci e dispositivi medici (in particolare le protesi e i cateteri venosi), malattie cardiovascolari, malattie neurologiche, malattie dell'osso, malattie psichiatriche, malattie respiratorie, malattie autoimmuni, malattie dermatologiche, vaccini, infezioni virali, infezioni batteriche, malattie metaboliche, oncologia, pediatria e disordini dello sviluppo sessuale. Alcuni elementi caratteristici di questi diversi ambiti possono essere ricordati a titolo esemplificativo.

Le **malattie cardiovascolari** sono la causa di mortalità più frequente in Europa: 49% per le donne e 40% per gli uomini: In Italia esse causano circa il 40% delle morti femminili *vs* il 33% di quelle maschili. Tuttavia, negli studi epidemiologici e clinici la popolazione femminile è sottorappresentata, probabilmente perché nelle fasce più giovani gli uomini hanno un rischio cardiovascolare maggiore rispetto alle donne della stessa età. Oltre ai classici fattori di rischio cardiovascolare comuni ai due sessi, come ipertensione, fumo, obesità e ipercolesterolemia, nella donna agiscono infatti anche altri fattori come le gravidanze e la menopausa. Inoltre, nelle donne, la gittata sistolica è minore rispetto a quella dell'uomo, mentre la frequenza cardiaca è mediamente maggiore e la risposta allo stress è diversa. Le donne hanno coronarie più piccole e un microcircolo più sviluppato e per questo hanno una riserva coronarica ridotta. Pertanto, le coronarie nella donna a rischio possono apparire normali alla coronarografia, poiché la malattia è spesso a carico del microcircolo. Questo è uno dei motivi per cui i sintomi d'esordio dell'infarto miocardico sono differenti: solo in una donna su tre i principali sintomi sono rappresentati da dolore toracico irradiato al braccio e sudorazione algida, che sono prevalenti nell'uomo, mentre più spesso sono presenti - nella donna - dispnea, nausea, vomito, dolore in sede atipica e prostrazione, oltre alla sudorazione algida. Questa differenza, se non riconosciuta, implica che la diagnosi possa essere tardiva e il trattamento meno tempestivo. Le donne vengono inoltre sottoposte in misura minore a coronarografia, angioplastica, impianto di stent e la terapia farmacologica alla dimissione è spesso meno completa.[17] [18] [19]

Il Rapporto ISTISAN, **sul dolore cronico in Italia** [20] e i suoi correlati psicosociali , riporta che oltre 10 milioni di italiani soffrono di questa problematica (circa 4 milioni di uomini e quasi 6 milioni e mezzo di donne). Anche in questo caso, si confermano le diseguaglianze di sesso: il divario nelle stime di prevalenza tra uomini e donne inizia infatti già all'età di 35 anni, e va man mano ampliandosi a sfavore delle donne, con percentuali superiori di oltre 15 punti tra le persone anziane (65 anni e più). Studi recenti hanno segnalato l'influenza degli ormoni gonadici sulle strutture del sistema nervoso coinvolte nel dolore e l'esistenza di una diversa percezione del dolore tra uomini e donne: queste ultime presentano non solo un numero maggiore di ricorrenze, ma anche un dolore più intenso e più persistente rispetto agli uomini.

Più recentemente è stata valutata la diversa risposta agli antidolorifici: l'ibuprofene, per esempio, risulta - a parità di concentrazioni plasmatiche - più efficace negli uomini, mentre

---

17. JI. H. et al, *Sex Differences in Myocardial and Vascular Aging*, Circ Res. 2022 Feb 18; 30(4):566-577.
18. SS. BASSUK, J. MANSON, *Gender-specific Aspect of Selected Coronary Heart Disease Risk Factors: a Summary of the Epidemiologic Evidence*, In: Legato M, editor. Principles of Gender-Specific Medicine. Amsterdam, Boston: Elsevier Academic Press, 2010; 162:70-78.
19. AK. JACOBS, *Coronary Intervention in 2009: Are Women no Different than Men?,* Circ Cardiovasc Intervent 2009; 2: 69-78.
20. Istituto Superiore di Sanità. Dolore cronico in Italia e suoi correlati psicosociali dalla "Indagine europea sulla salute" (European Health Interview Survey) 2019**.** A cura DI V. TOCCACELI, N. FRANCIA, I. CASCAVILLA, M. TENTI per il Gruppo di Lavoro Interistituzionale (ISS-ISTAT-ISAL) per lo studio e la ricerca sul dolore cronico 2023, iii, 60 p. Rapporti ISTISAN 23/28.

la morfina sembra possedere una maggiore efficacia nelle donne.[21]Gli ormoni gonadici della donna sembrano influenzare, inoltre, i processi cognitivi, lo sviluppo socio-emotivo, ma anche il metabolismo dei lipidi e del glucosio, del muscolo scheletrico, fino a incidere sulla funzione cardiovascolare, epatica e polmonare.[22] [23] [24]

Anche la **risposta immunitaria** è fortemente influenzata dagli ormoni sessuali e in particolare dagli estrogeni che agiscono come immunomodulatori: [25] livelli elevati, come quelli osservati durante la fase follicolare del ciclo mestruale o in gravidanza, hanno un effetto antinfiammatorio, mentre livelli più bassi, come quelli riscontrati in altre fasi del ciclo mestruale, hanno un effetto pro-infiammatorio.[26] Questa caratteristica potrebbe essersi evoluta al fine di proteggere meglio il feto dai patogeni. Le risposte immunitarie sono più intense nella donna, specialmente in età riproduttiva, anche per quanto riguarda i vaccini. Le differenze biologiche tra i sessi sono una delle principali fonti di variazione nella risposta immunitaria alla vaccinazione,[27] [28] e le risposte anticorpali ai vaccini batterici e virali, sono spesso più elevate nelle donne che negli uomini. Ciò potrebbe significare che la dose efficace del vaccino è inferiore per le donne rispetto agli uomini. Ad esempio, negli studi sulla risposta alla dose con il vaccino antinfluenzale inattivato, le donne vaccinate con mezza dose di vaccino antinfluenzale hanno raggiunto titoli anticorpali equivalenti a quelli degli uomini vaccinati con dose completa di vaccino. [29]

Una conseguenza negativa della potenziata risposta immunitaria nelle donne è la loro maggiore suscettibilità alle malattie autoimmuni, dal Lupus eritematoso sistemico all'artrite reumatoide, dalla tiroidite autoimmune, alla sclerosi sistemica progressiva, con rare eccezioni come la spondilite anchilosante. Le cause di questo sbilanciamento delle risposte immunitarie fra i due sessi non sono ancora del tutto comprese. Oltre agli ormoni, probabilmente, entrano in gioco fattori genetici (predisposizione correlata a specifici epitopi degli antigeni di istocompatibilità di classe II) ed epigenetici che modulano l'espressione dell'informazione genetica. Cambiano così incidenza e gravità di molte patologie, visto che le malattie autoimmuni nell'uomo, sebbene più rare, hanno frequentemente una prognosi peggiore. Gli uomini, inoltre, mostrano anche una maggiore suscettibilità ai tumori maligni non riproduttivi. Gli stessi fattori ambientali, tra cui lo stato nutrizionale e la composizione

---

21. F. FRANCONI, S. BRUNELLESCHI, L. STEARDO, V. CUOMO, *Gender differences in drug responses*, Pharmacol reserch 2007; 55: 81-95.
22. F. NÚÑEZ, M.J. MARAVER, L.S. COLZATO, *Sex Hormones as Cognitive Enhancers?* J. Cogn. Enhanc. 2020; 228–233.
23. A. WALTHER, P. WALDVOGEL, E. NOSER, J. RUPPEN; U. EHLERT, *Emotions and Steroid Secretion in Aging Men*: *A Multi-Study Report*, Front. Psychol. 2017; 29:1722.
24. M.I. MAIORINO, G. BELLASTELLA, O. CASCIANO, M. PETRIZZO, M. GICCHINO, M. CAPUTO, A. SARNATARO; D. GIUGLIANO, K. ESPOSITO, *Gender-Differences in Glycemic Control and Diabetes Related Factors in Young Adults with Type 1 Diabetes: Results from the METRO Study,* Endocrine 2018 ; 61:240–247.
25. V. TANEJA, *Sex Hormones Determine Immune Response*, Front. Immunol. 2018; 9:1931.
26. B. VÁSÁRHELYI, K. MÉSZÁROS, G. KARVALY, A. PATÓCS, *Focusing on Tissue Biomarkers. Estrogens as Key Players in the Immune Response and Autoimmunity*, Orv. Hetil. 2015; 156:2156:076.
27. S. L. KLEIN, A. JEDLICKA & A. PEKOSZ, *The Xs and Y of immune responses to viral vaccines,* Lancet Infect. Dis.2010; 10: 338–349.
28. C. GIEFING-KROLL, P. BERGER, G. LEPPERDINGER & B. GRUBECK-LOEBENSTEIN, *How Sex and Age Affect Immune Responses, Susceptibility to Infections, and Response to Vaccination*, Aging Cell 2015; 14:309–321.
29. R. J. ENGLER, et al. *Half- versus full-dose trivalent inactivated influenza vaccine: age, dose, and sex effects on immune responses,* Arch. Intern. Med. 2008; 168:2405–2414.

del microbioma, alterano lo sviluppo e il funzionamento del sistema immunitario in modo diverso negli uomini e nelle donne.[30]

Molto interessanti **sono gli studi sul cervello umano.** Ormai i neuroscienziati sembrano concordi nel ritenere che - a parte la dimensione complessiva del cervello, che è di circa l'11% maggiore negli uomini - non esistano in realtà grosse differenze anatomiche e strutturali tra cervello femminile e cervello maschile, ed esse non sembrano essere collegate a grandi differenze psicologiche o comportamentali.[31] La ricerca su modelli animali, tuttavia, ha consentito di evidenziare caratteristiche più sottili che differiscono fra i due sessi, come alcuni fenotipi neurochimici, la ramificazione dendritica e le densità sinaptiche in specifiche aree cerebrali e la struttura della microglia, per citarne solo alcune. Traslare su soggetti umani l'analisi di queste e altre caratteristiche potrà aumentare sensibilmente il bagaglio di informazioni sulla struttura e sulla funzione del cervello: inoltre – e questo è un aspetto estremamente importante – sarà necessario ottenere maggiori informazioni sulle differenze di sesso nel corso della vita, a partire dalla nascita fino all'invecchiamento, prendendo in considerazione fattori fondamentali che influenzano lo sviluppo e la funzione del cervello e che sono profondamente diversi tra uomini e donne: gli ormoni, il sistema immunitario e il microbiota.[32] Sfruttando i recenti progressi dell'Intelligenza Artificiale e grandi set di dati di Risonanza Magnetica funzionale sono state infatti identificate differenze di sesso nell'organizzazione funzionale del cervello umano. Tali differenze sono localizzate nel *default mode network* (una rete neuronale cerebrale attiva durante lo stato di riposo mentale e coinvolta in diversi processi cognitivi), situato nel corpo striato e nel sistema limbico e verosimilmente alla base dei diversi disturbi psichiatrici e neurologici riscontrabili negli uomini e nelle donne.[33]

Numerosi, in effetti, sono i disturbi neurologici e neuropsichiatrici che colpiscono uomini e donne in modo differente. Le donne sono maggiormente soggette a sviluppare la demenza di Alzheimer rispetto agli uomini, che invece si ammalano più frequentemente di malattia di Parkinson, anche se quest'ultima ha spesso un decorso più grave nelle donne. In queste ultime la malattia esordisce un po' più tardivamente, probabilmente per il protrarsi dell'effetto protettivo degli estrogeni sulle cellule che producono dopamina. Queste patologie sono associate a una prognosi sfavorevole e a un onere significativo per i pazienti e i loro caregiver. Sebbene prove crescenti suggeriscano che il sesso biologico possa essere un fattore importante per il loro sviluppo e la loro espressione, è essenziale sottolineare come il ruolo di alcuni importanti fattori "protettivi" (si pensi alle reti di relazioni non solo professionali e alle attività a più intenso impegno intellettuale) rimanga legato a differenze di genere ancora in larga parte da scoprire. E ciò appare rilevante anche rispetto ad altri disturbi, come l'ansia e la depressione, che colpiscono le donne più frequentemente rispetto agli uomini. Chiarire l'influenza del *genere* in queste patologie è cruciale per lo

---

30. J. HEINRICH, *Drug Safety: Most Drugs Withdrawn in Recent Years had Greater Health Risks for Women*. GAO 2001.

31. L. ELIOT, A. AHMED, H. KHAN, J. PATEL, *Dump the "dimorphism": Comprehensive Synthesis of Human Brain Studies Reveals Few Male-female Differences Beyond Size*, Neurosci Biobehav Rev. 2021 Jun; 125: 667-697.

32. LM. COX, H. ABOU-EL-HASSAN, AH. MAGHZI, J. VINCENTINI, HL. Weiner, *The Sex-specific Interaction of the Microbiome in Neurodegenerative Diseases,* Brain Res. 2019 Dec 1; 1724:146385.

33. S. RYALI, Y. ZHANG, C. DE LOS ANGELES, *Deep Learning Models Reveal Replicable, Generalizable, and Behaviorally Relevant Sex Differences in Human Functional Brain Organization,* PNSA 2024 February; 20: 121-129.

sviluppo della medicina personalizzata e l'identificazione di adeguate strategie di prevenzione e cura.[34]

Raccomandazioni

Il CNB esprime un parere positivo in merito al "Piano formativo nazionale per la medicina di genere", predisposto in ottemperanza all'art. 3, c. 4, della legge 11 gennaio 2018, n. 3, recante "Applicazione e diffusione della Medicina di Genere nel Servizio sanitario nazionale". A tal fine ribadisce l'importanza di implementare l'approccio della Medicina di Genere nei vari corsi di laurea di medicina e delle professioni sanitarie, nonché nei piani formativi delle aziende sanitarie con requisiti per l'accreditamento nell'Educazione Continua in Medicina, ponendo allo stesso tempo particolare attenzione ad una solida formazione di tipo bioetico.

Il CNB sottolinea che l'ambito formativo non può che essere strettamente collegato alla ricerca, la quale deve potersi svolgere su uomini e donne in modo differenziato. La ricerca deve tenere conto sia della qualità sia dell'appropriatezza delle cure, prevenendo discriminazioni e disparità nei trattamenti. Essa riguarda, inoltre, sia i nuovi farmaci sia quelli entrati da tempo nella pratica clinica, soprattutto quando siano note differenze tra uomini e donne affetti dalla stessa malattia.

Il CNB in particolare richiama l'attenzione sull'importanza della formazione dei futuri medici nella prospettiva della Medicina di Genere. Ad essa devono ispirarsi gli insegnamenti nei vari livelli della formazione medica, dai corsi di laurea alle scuole di specialità di medicina. Non si tratta di inserire un'ulteriore specializzazione – in Medicina di Genere – accanto a quelle più tradizionali (chirurgia, geriatria, ortopedia, neurologia, farmacologia, ecc.), piuttosto sono le diverse specialità mediche a dover essere ripensate e riproposte, sia sul piano dell'offerta formativa sia della ricerca scientifica, nella prospettiva appunto della Medicina di Genere.

Il CNB raccomanda l'importanza di documentare e diffondere esempi di programmi educativi che abbiano integrato efficacemente la Medicina di Genere, con lo scopo di fornire linee guida e modelli replicabili utili per altre istituzioni.

Si ritiene opportuno che i programmi educativi comprendano un modulo introduttivo a carattere storico circa l'origine della Medicina di Genere, sorta come critica alla medicina tradizionale, nell'ambito dei movimenti e del pensiero femminile della differenza. La Medicina di Genere, a partire da un nuovo approccio al corpo femminile, ha offerto stimoli importanti all'evoluzione della medicina per uomini e per donne, in particolare rispetto alla rivalutazione della soggettività del/la paziente nella relazione di cura.

Si raccomanda, inoltre, che, in considerazione della dimensione multidisciplinare della Medicina di Genere, sia data adeguata attenzione alla ricerca psico-sociale che attualmente risulta meno sviluppata rispetto a quella in campo biologico.

Si ritiene indispensabile creare effettive opportunità per gli studenti di applicare le conoscenze teoriche acquisite in contesti pratici: esperienze che permettano loro di vedere concretamente come offrire cure appropriate a tutti i pazienti.

Nella prospettiva della Medicina di Genere, è fondamentale inoltre focalizzare l'attenzione sulla stessa relazione di cura. L'umanizzazione e la personalizzazione della medicina (cfr. art. 3 della legge 3/2018)[1] si realizzano in primo luogo considerando la specificità del paziente e, quindi, la sua dimensione sessuata.

---

[34] A. NICOLETTI, R. BASCHI, C. E. CICERO, S. IACONO, V. LO RE, A. LUCA, G. SCHIRÒ, R. MONASTERO *Sex and Gender Differences in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis,* A narrative review, Mechanisms of Ageing and Development, 2023 Volume 212.

Il CNB ritiene di notevole rilievo l'informazione, la formazione e l'educazione sui fattori di rischio e sugli stili di vita, non solo nell'ottica della medicina della prevenzione, ma anche in quella della Medicina di Genere.

Sotto questo profilo, la «Missione salute» del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR), focalizzata sulla medicina territoriale, rappresenta l'occasione per un approccio incentrato sulla persona e attento alle peculiarità di genere. Lo stesso PNRR indica fra le tre priorità trasversali da perseguire in tutte le «missioni» la parità di genere. É importante, quindi, che il modello assistenziale della c.d. «sanità di iniziativa per la personalizzazione dell'assistenza» ponga effettivamente in essere quell'approccio di presa in carico attento alle differenze di genere, come prevede dal D.M. 77/2022, e che allo stesso modo operino i Dipartimenti per la prevenzione. Cruciale sarà, in tal senso, la formazione dei medici e di tutti i professionisti della sanità impegnati nella medicina generale. Inoltre, il potenziamento dell'assistenza domiciliare integrata, la digitalizzazione e la telemedicina, se implementate in modo da sviluppare l'umanizzazione delle cure e la prossimità, potrebbero agevolare tutti coloro - *in primis* le donne - che hanno difficoltà di accesso alle cure a causa dei carichi familiari.

Il CNB raccomanda, infine, una dotazione finanziaria coerente con le finalità da raggiungere.

Postilla del Prof. Maurizio Mori

La risposta di maggioranza è insufficiente e inadeguata perché non ha esaminato con la dovuta ampiezza i "*profili bioetici* insiti nella formazione sulla medicina di genere" (corsivo aggiunto) come richiesto dal quesito, e non ha sostenuto con nettezza l'eticità degli sviluppi più recenti della medicina di genere che richiedono l'abbandono della prospettiva binaria e che favoriscono la tutela della pluralità dei generi. Queste nuove prospettive della medicina di genere, infatti, sono etiche perché allargano gli spazi dell'uguaglianza e promuovono l'autorealizzazione di sé delle persone.

Invece di far questo, rivolgendo l'attenzione al più generale "piano formativo nazionale per la Medicina di Genere", la risposta di maggioranza si è limitata a impostare un discorso che ripercorre in chiave storica le fasi iniziali della medicina di genere e sottolinea il contributo dato soprattutto da donne alla critica del fatto che "per troppo tempo la medicina ha studiato malattie, condotto ricerche, sperimentato farmaci facendo riferimento a un "neutro" universale rappresentato dal maschio". Valorizzando questo e altri contributi dati alla medicina di genere all'inizio, si è evitato di considerare le più recenti prospettive circa la pluralità dei generi e il rispetto di tali situazioni, che mai sono esplicitamente approvate. In questo senso l'impianto della risposta di maggioranza resta nell'alvo del binarismo invalso dalla tradizione: stile e toni del discorso lo confermano.

Nel testo, inoltre, non mancano poi residui di un'obsoleta impostazione medicocentrica, che fa capolino per esempio laddove la raccomandazione finale "richiama l'attenzione sull'importanza della formazione dei nuovi medici".

Infine, avendo il CNB dedicato un Parere apposito su "La sperimentazione farmacologica sulle donne" nel 2008, e non essendoci novità specifiche sul piano etico circa la questione, anche l'idea di riproporre la sperimentazione dei farmaci come tema rappresentativo delle analisi della medicina di genere, pare sia una sorta di diversivo per non abbandonare la prospettiva binaria tradizionale e evitare di affrontare temi più urgenti e controversi.