

## LA NUOVE PROSPETTIVE DELLA MEDICINA DI GENERE IN GINECOLOGIA.

Francesco Libero Giorgino

Presidente A.G.E.O., Presidente F.I.O.G

Se si legge con un'attenzione anche minima la letteratura medica si scopre che le differenze di valutazione nell'approccio alla paziente donna è stato sempre condizionato culturalmente. Difficoltà di varia natura hanno contribuito a determinare questo fenomeno, ma il responsabile principale resta il pregiudizio. Da principio la misura di tutto il sapere medico era il maschio, caucasico, di mezza età. Il modello per forza di cose doveva essere il riferimento di tutta la conoscenza. Il sapere medico, infatti, arrivato con due secoli di ritardo all'illuminismo, soffriva ancora di molta inconsistenza scientifica. Doveva fare in fretta per recuperare questo ritardo storico; si era creato alcuni paletti per darsi consistenza scientifica ma si faceva condizionare dalla cultura e dai pregiudizi imperanti. Il risultato di tutto ciò è stato che finora le donne sono state curate meno bene. Pertanto non si hanno informazioni direttamente rilevabili da studi precoci su tossicità, dosaggi e interazioni, relative specificatamente al sesso femminile e, considerata la non disaggregazione dei dati per sesso, anche all'interno di studi clinici a cui le donne partecipano in maniera sufficiente, sfuggono le reali caratteristiche di efficacia, tempi, modi e insorgenza di effetti avversi nella pratica clinica, che caratterizzano spesso risposte differenti nei due sessi. Ad esempio i fruitori dei farmaci sembrerebbero essere solo uomini, quando in realtà le donne, vivendo mediamente più a lungo degli uomini, hanno una morbilità maggiore, si ammalano in numero maggiore e più spesso e, mostrando più attenzione alla cura di sé, ricorrono maggiormente alle cure mediche. Queste difficoltà oggettive si sono intrecciate con fattori di tipo culturale che hanno amplificato gli esiti dei pregiudizi.

In un recente studio retrospettivo di coorte (1) è emerso che ci sono differenze significative tra uomini e donne, soprattutto nel caso della mortalità a seguito di patologie gravi e per donne oltre i 50 anni.

Alcuni esempi:

- le donne hanno ricevuto cure in unità intensiva per un numero di giorni inferiore rispetto a quello degli uomini pur avendo una durata totale di degenza maggiore
- tra i pazienti di oltre 50 anni in situazione molto critica, ricoverati in unità intensiva, la mortalità è più alta nelle donne
- in presenza di similare grado di severità, le donne ricoverate hanno ricevuto meno frequentemente presidi di ventilazione assistita ed esami diagnostici invasivi.

Lo studio però non riesce a spiegare quali sono le cause delle disuguaglianze (2).

La prima descrizione di una differenza di genere intesa in senso moderno in campo medico e più precisamente farmacologico risale al 1932, quando Nicholas e Barrow evidenziarono che la dose ipnoinducente di barbiturici, nelle ratte femmine, era inferiore del 50% rispetto a quella dei maschi. Questa importante osservazione tuttavia non suscitò l'attenzione che meritava. Per quasi mezzo secolo ancora si è assistito alla rimozione della variabile sesso/genere in campo preclinico e clinico fino a che nel 1988 l'OMS (3) lanciava una "sfida sul genere" alle nazioni e alle organizzazioni internazionali per:

- a) una migliore valutazione dei fattori di rischio che coinvolgono la salute della donna;
- b) lo sviluppo di strategie di prevenzione per diminuire l'impatto delle malattie che in modo sproporzionato affliggono le donne in età avanzata (ad esempio, malattia coronarica, osteoporosi e demenza);
- c) un maggiore impegno per capire perché gli uomini muoiono prima delle donne.

La medicina di genere in definitiva focalizza la sua attenzione sull'impatto che il genere ha sulla fisiologia umana, sulla fisiopatologia e sulle manifestazioni cliniche delle malattie.

Ricordiamo che gli studi di genere propongono una suddivisione, sul piano teorico-concettuale, tra due aspetti dell'identità umana:

- il sesso (sex) costituisce un corredo genetico, un insieme di caratteri biologici, fisici e anatomici che producono una dicotomia maschio / femmina;
- il genere (gender) rappresenta una costruzione culturale, la rappresentazione, definizione e incentivazione di comportamenti che rivestono il corredo biologico e danno vita allo status di uomo / donna
- Sesso e genere non costituiscono due dimensioni contrapposte ma interdipendenti: sui caratteri biologici si innesta il processo di produzione delle identità di genere.

Il concetto di '**Medicina di Genere**' affronta proprio la complessa interazione tra fattori genetici che, per così dire, programmano la macchina biologica in senso maschile o in senso femminile e fattori epigenetici di natura bio-psico-sociale che ne determinano il differente assetto nell'arco del ciclo vitale. Nel loro insieme tali fattori condizionano la vulnerabilità di

# SALUTE DONNA

genere a sviluppare o meno una determinata patologia in un certo periodo della vita e con caratteristiche peculiari che si riflettono notevolmente sui percorsi preventivi e assistenziali nei due sessi.

Con il concetto di Genere pertanto ci si riferisce ad una complessa interrelazione e integrazione tra il sesso e il comportamento psicologico e culturale dell'individuo che deriva dalla formazione etnica, educativa, sociale e religiosa.

*'The human phenotype is the result of a complex dance between genes, hormones and experience'.*

Gli studi di genere, nati in Nord America tra gli anni '70 e '80 del secolo scorso, evidenziano che nel campo della salute le differenze di genere stanno sempre più emergendo e riguardano tutti i campi della medicina (4), inclusa la terapia farmacologica (5), anche se specifici studi genere-mirati non sono molto frequenti (vedi lo scarso arruolamento delle donne fino agli ultimi anni e la quasi totale assenza di specifiche analisi per genere). In questo contesto è bene sottolineare che gli studi di genere non costituiscono un nuovo campo di sapere, ma rappresentano, soprattutto, una modalità di interpretazione; perciò l'attitudine genere-mirata è applicabile a qualunque branca delle scienze.

nile, come la capacità di leggere e interpretare i propri stati emotivi (lessitimia) hanno un substrato morfostrutturale che inizia ad essere compreso. Donne giovani alessitimiche presentano una minore quantità di sostanza grigia in alcune zone critiche alla comprensione degli stati emotivi come il giro del cingolo anteriore, l'insula anteriore e la corteccia orbito frontale (6).

Gli ormoni steroidei, in particolare gli estrogeni, sono dei potentissimi modulatori della sintesi di specifici fattori trofici, come il fattore trofico di derivazione neuronale BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), proteina capace di garantire la sopravvivenza di specifiche popolazioni neuronali quali ad esempio quelle monoaminergiche, GABAergiche e colinergiche. Anche il progesterone e i suoi derivati hanno un ruolo cruciale nel modulare il trofismo e la plasticità neuronale (7).

Inoltre indagini biochimiche dimostrano che nell'uomo la sintesi di serotonina è maggiore del 52% rispetto alla donna. E questo offrirebbe ragione della maggiore incidenza di depressione nella donna (8).

La salute umana dunque è strettamente correlata alle due fondamentali costituenti del Genere. Tuttavia, mentre sono stati ampiamente studiati gli effetti che sesso, invecchiamento e comportamento culturale hanno sulla salute dell'uomo e della

Tabella 1. Alcune osservazioni che in Medicina possono giustificare la distinzione tra i generi.

• Innanzi tutto perché l'organismo della donna affronta la gravidanza ed il parto.
• Soffrendo più di situazioni dolorose, come in corso di molte mestruazioni, le donne consumano più antidolorifici.
• Le donne si ammalano più spesso ed in numero maggiore rispetto agli uomini.
• In Italia un 20% delle donne in età fertile pratica la contraccezione orale,
• Le donne fanno spesso anche largo uso di rimedi botanici a scopo salutistico o cosmetico e corrono più rischi di interazione.
• Le donne utilizzano i farmaci. più facilmente rispetto agli uomini
• Il modo di relazionarsi delle donne con il medico può risentire maggiormente di pudore o emotività.

Le differenze anatomiche da tempo conosciute vanno offrendo nuovi spunti per interpretare differenze che sembravano casuali e non genere-collegate. Ad esempio nel cervello ci sono fenomeni che danno spiegazioni di fenomeni molto importanti. Nella salute, il sesso influenza sia la struttura che la funzione cerebrale. Il cervello femminile, sebbene abbia una quantità inferiore di tessuto nervoso (10-15%), ha efficienza globalmente simile a quella del cervello maschile, e una quantità proporzionalmente maggiore di sostanza grigia. Inoltre, anche la distribuzione della sostanza grigia fra i due emisferi è diversa, con una maggior quantità di sostanza grigia a sinistra nelle donne e a destra negli uomini. Questo si rispecchia dal punto di vista funzionale in una maggiore efficienza del cervello femminile in compiti di tipo verbale e di quello maschile in compiti visuospatiali.

Alcune caratteristiche di personalità tipiche del sesso femmi-

onna, manca, a tutt'oggi, un'analoga attenzione sull'impatto che le differenze di genere hanno sulla fisiopatologia e, quindi, sul trattamento delle più comuni malattie sociali - tra cui, ad esempio, malattie cardiovascolari, osteoporosi, diabete, malattie respiratorie, disordini neurodegenerativi, malattie reumatiche e delle articolazioni, e alcuni tumori (9). La donna diabetica, per esempio, ha un rischio particolarmente alto di malattia coronarica rispetto agli uomini diabetici. Una recente metanalisi ha calcolato non solo la stima sommaria del rischio relativo di morte coronarica nelle donne con diabete rispetto a quelle senza, ma anche il rischio analogo negli uomini diabetici. Gli Autori hanno esaminato tutti gli studi prospettici di coorte che arruolavano uomini e donne con o senza diabete. Il rischio relativo di morte coronarica per diabete era di 2.58 per la donna e di 1.85 per l'uomo. Medici e ricercatori dunque hanno definito che le donne si ammalano in modo diverso

# SALUTE DONNA

dagli uomini, e devono essere adottate strategie appropriate per “curare” la loro salute ( 10 ). In conclusione, l’impatto del diabete sul rischio di morte coronarica non solo annulla il ‘vantaggio femminile’, ma è significativamente più grande nelle donne rispetto agli uomini ( 2-11).

D'altronde venti milioni di americani sono affetti da malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico, la sclerosi multipla. Di questi l'80% è di sesso femminile. E i dati europei ed italiani non sono diversi. Esistono molte altre malattie a prevalente incidenza sulle donne ed è necessario prendere coscienza sulle peculiarità biologiche e ormonali che distinguono la donna dall'uomo: diverse caratteristiche anatomiche dei vasi, una massa magra e una massa

Ma questo specifico femminile è stato ed è ancora trascurato. I farmaci utilizzati nell'uomo, testati sperimentalmente nel ratto maschio e poi nell'uomo bianco di mezza età, hanno dimostrato effetti collaterali indesiderabili nella donna ( 12 ). Quest'ultima, inoltre, possiede una super-espressione del citocromo P450, enzima del fegato, deputato al metabolismo dei farmaci, fatto che determina una maggiore intolleranza a certi medicinali rispetto all'uomo.

Una spiegazione completa della differenza di Genere nella insorgenza di patologie e nell'aspettativa di vita sfugge ancora ai ricercatori a causa del complesso intrecciarsi di condizioni biologiche, sociali e comportamentali.

Tabella 2. **Una questione di statistica?** ( 12 )

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uno studio (5) propone la revisione di 215 articoli pubblicati tra il 1994 e il 2007 per verificare la connessione tra geni e sesso in una vasta gamma di patologie e trattamenti farmacologici.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solo 77 tra questi davano però garanzie metodologiche.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Una documentazione appropriata di interazione geni/sesso era reperibile per 55 argomenti affrontati.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La documentazione era giudicata insufficiente per 303 ipotesi sollevate.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Almeno altre 74 presentavano dati ambigui.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La dimensione del campione arruolato negli studi era variabile, e in genere insufficiente per potenza statistica di fronte ad una analisi per sottogruppi.</li> </ul>

grassa differenti, cuore e coronarie più piccoli ( 12 ).

Ma non è soltanto questione di metodo. I Ginecologi si occupano da sempre delle donne, ma è da poco tempo che hanno adottato i precetti della Medicina di genere. Anche nel campo della biologia molto c'è ancora da chiarire. Malattie, ritenute esclusive del sesso femminile, potrebbero riservare non poche sorprese se interpretate anche in chiave maschile. Un esempio è la policistosi ovarica, della quale da sempre si dice che ha forti connotati genetici, ma delle sue conseguenze nel sesso maschile quasi non se ne è parlato. Eppure l'iperandrogenismo è uno dei fattori patologici più consistenti nella patogenesi del cancro della prostata.

*'If you know the principles of gender medicine you will achieve a much better treatment for both male and female patients.'*

Inoltre la salute della donna è legata anche alla complessità dei suoi ruoli sociali e agli stili di vita. Le donne sono “curatrici”: di figli, parenti e anziani. **In genere sono le donne ad occuparsi più di frequente dell'acquisto e della gestione casalinga dei medicinali** (dati ISTAT 2005 segnalano le donne come maggiori consumatrici di farmaci rispetto agli uomini: 42.1% contro il 32.2% ). Il ruolo di curatrice familiare della donna affonda le radici nelle origini della nostra cultura. Secondo l'antico mito latino riportato dallo storiografo Igino (II sec. d.C.), la dea Cura ha la responsabilità dell'essere umano, a cui dà forma, per tutta la durata della vita. Oltre a Cura, anche le dee Igea e Panacea ( tutte divinità femminili!), invocare all'inizio del Giuramento di Ippocrate, sembrano avere un ruolo rilevante per la salute. Tuttavia l'evoluzione storica ha portato la Medicina ad es-

Tabella 3. **L'affare aspirina. Efficacia della prevenzione di ictus secondari con aspirina.**( 12 )

<ul style="list-style-type: none"> <li>• La pretesa differenza di effetto tra uomini e donne sarebbe basata solo su analisi di sottogruppi troppo limitati per avere significato statistico. Lo studio “spezzettato” sarebbe fonte di confondimento per variazioni casuali.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Secondo i dati del James Hogg Centre for Cardiovascular and Pulmonary Research, attraverso una metanalisi di 23 trials clinici che hanno valutato 113.000 pazienti: <b>“gran parte della variabilità che contraddistingue l'effetto protettivo cardiovascolare dell'aspirina sembra essere dovuto alla differenza di genere”</b>, meccanismi non ancora chiari, ma probabilmente riferibili a differenze nella struttura e funzionalità dei vasi tra uomo e donna! FARMACISTA 33 – 18.10.2007- “L'aspirina preferisce gli uomini”</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• E la Caffaina? Le donne sarebbero più sensibili ma maggiormente disponibili all'assuefazione...</li> </ul>

Tabella 4. **Differenze "ab ovo".**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sebbene le maggiori influenze delle caratteristiche legate al sesso si rivelino alla pubertà, si possono evidenziare differenze di genere fin dalla vita fetale e neonatale.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il cromosoma <b>Y</b>, assente nelle femmine, codifica circa 27 proteine nei mammiferi, che possono ovviamente influenzare lo sviluppo del maschio.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• E per quanto modulato dal suo "silenziatore", il cromosoma <b>X</b> rappresenta comunque un fattore protettivo per la sua doppia presenza nella femmina.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peptidi regolatori o recettori possono quindi presentare diversi profili nei maschi e nelle femmine per una questione "genetica" (ad es. il recettore AT2 per l'angiotensina codificato nel cromosoma X).</li> </ul>

sere un'attività professionale gestita da uomini. Alle donne, in qualità di infermiere, è stato attribuito un ruolo subordinato e complementare. Gli sviluppi più recenti della sociologia delle professioni hanno scompaginato questo quadro. Sempre più donne hanno intrapreso la carriera medica; inversamente, molti uomini hanno trovato nel "nursing" una realizzazione professionale e personale. Nell'attuale fase storica i rimescolamenti di genere sono causa di tensioni, che meritano una considerazione più attenta di quella che è stata loro dedicata (a cominciare dai fenomeni di "mobbing" sul posto di lavoro...). Ma sono anche un'opportunità di cambiamento profondo nell'erogazione delle cure; possono perfino portare a un ripensamento creativo della medicina stessa.

Riferendoci ancora alla tradizione diciamo che le donne si rivelano più attente a tenere sotto controllo patologie e fattori di rischio, usufruendo maggiormente, ad esempio, dei servizi di analisi e controllo dello stato di salute. Hanno un ruolo centrale nella gestione della vita familiare e, al tempo stesso, sono lavoratrici. Vivono in un ambiente completamente trasformato. La loro salute dipende da un equilibrio fisico ed emotivo, da una "cultura della cura" capace di integrare gli strumenti più moderni di prevenzione delle malattie con uno stile di vita naturale e in armonia con la nostra biologia.

#### Aspetti etici.

La sperimentazione come momento operativo della ricerca risponde al generale principio di solidarietà (13): la fase sperimentale mira infatti a raccogliere informazioni che vanno ad incrementare le conoscenze per il perfezionamento della terapia.

Per soddisfare i principi cardine dell'etica professionale, ogni sperimentazione deve:

- rispettare la persona (soprattutto quelle con ridotta autonomia);
- rispettare il principio di beneficenza (massimizzare i possibili benefici e minimizzare i rischi, non solo astenendosi dal danneggiare);
- rispettare il principio di giustizia (giusta distribuzione dei benefici e dei rischi per tutti) (14).

Fino a pochi anni fa sono prevalsi atteggiamenti di esclusione

delle donne dagli studi clinici, in ossequio ad atteggiamenti di prudenza e protezione per niente giustificati dai principi etici. Questo è stato in particolare il caso delle donne in età fertile. Tuttavia recenti disposizioni del FDA e di altre agenzie regolatorie e di controllo sostengono che l'inclusione delle donne sin dalle prime fasi della sperimentazione apporti vantaggi notevoli, permettendo di stabilire fin dall'inizio dati relativi alle differenze di risposta fra i sessi, per una migliore organizzazione delle fasi successive dello studio (15).

Tabella 5. **Raccomandazioni per linee guida FDA a partire da revisioni del 1993**

<p>* I farmaci dovrebbero essere studiati, prima della loro approvazione, su soggetti che rappresentino l'intera gamma di pazienti previsti per la terapia dopo la commercializzazione.</p>
<p>* Si devono quindi prevedere opportune sottoanalisi per le differenze prevedibili: <b>genere, effetto di ormoni esogeni, peso corporeo</b>, età, etnia di appartenenza, malattie sottostanti, terapie concomitanti.</p>
<p>* Sono da accettare i dati reperiti sui sottogruppi sulla base di metodi statistici mirati a verificare le eventuali differenze emerse, con particolare riferimento alla farmacocinetica, attuando se è il caso gli opportuni aggiustamenti di dose o metodo.</p>

La diffusione su larga scala di un farmaco sperimentato su un campione selezionato di soggetti ove le donne non figurano, porta con sé l'incognita legata all'incompleta conoscenza dei dati sulla sicurezza ed efficacia di quel farmaco: infatti, uno studio condotto sugli uomini non fornisce dati certi rispetto allo specifico femminile ed il rischio che la donna avrebbe corso in fase sperimentale permane anche dopo la commercializzazione del prodotto (16). Questo contrasta con il principio di giustizia che ha una duplice valenza: a) che siano sempre valutate le conseguenze sociali di una decisione clinica, in modo da ottenere un'equa ripartizione dei benefici e degli oneri complessivi derivanti; b) che siano garantite a tutti l'assistenza e le migliori cure possibili. Rimane il problema della donna in età fertile per la quale è auspicabile che il suo coinvolgimento nella ricerca si fondi su un modulo di consenso ampliato, il quale si soffermi in modo chiaro e specifico sulla necessità di non iniziare una gravidanza nel periodo di sperimentazione ed eventualmente anche nel periodo immediatamente successivo, escludendo però dalla formula del protocollo qualsiasi esplicita prescrizione per l'adozione di metodi contraccettivi. Il riferimento potrebbe essere espresso solo in modo indiretto, senza tralasciare di informare che il pericolo sussiste anche nel caso il farmaco fosse assunto solo dall'uomo (14).

#### Conclusioni

Al fine di vincere questa eccitante sfida per migliorare la salute, la comunità scientifica ha bisogno di sostenere un vero approccio multidisciplinare che integri competenze e attori diversi.

Tabella 6. Studi pre-clinici e modelli sperimentali (coordinamento SIF)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Attraverso l'istituzione di una rete di ricercatori e di Enti saranno condotte ricerche dedicate specificamente a produrre Informazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche nel sesso femminile, incluso l'individuazione dei target responsabili delle differenze di genere.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Informazioni sulla trasferibilità degli studi preclinici in clinica</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Informazioni sulle interazioni dell'associazioni estro-progestiniche con gli altri farmaci</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Informazioni sulle risposte farmacologiche nelle varie età della vita comprese le età estreme, perché le differenze di genere iniziano in utero e perché in età avanzata prevalgono le donne</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Informazioni sulle risposte farmacologiche nei periodi critici</li> </ul>

È necessario:

1. collegare gli scienziati e i medici che operano nel campo della prevenzione, sia primaria, sia secondaria, e della riabilitazione, prendendo in particolare considerazione le differenze biologiche, fisiologiche e patologiche tra donna e uomo;
2. sostenere ricercatori, medici, istituzioni, e il singolo individuo per identificare percorsi di protezione della Salute di donna e uomo, e migliorare il background culturale, l'aggiornamento professionale, e la formazione degli esperti in Medicina di Genere;
3. favorire l'inserimento prospettico della cultura di genere nei programmi delle Istituzioni pubbliche;
4. sviluppare alleanze e collaborazioni tra Centri di Ricerca, Società Scientifiche, Ospedali e Università. Attenzione sarà rivolta anche all'educazione ed informazione del pubblico sulle differenze nei bisogni di salute dei due generi;
5. impegnare la ricerca biomedica a differenziare la sua attenzione tra uomo e donna;
6. raggiungere l'equità in tema di salute e diffondere strategie di prevenzione pensate per genere.

Questi obiettivi sono raggiungibili solo con la collaborazione e la partecipazione attiva di tutti gli esperti nel campo della prevenzione e della protezione della salute, che siano interessati allo sviluppo di questa nuova area di ricerca biomedica per raggiungere interventi sempre più personalizzati.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Fowler RA, Sabur N, Li P, Juurlink DN, Pinto R, Hladunovich MA et al. Sex- and age- based differences in the delivery and outcomes of critical care. *CMAJ* 2007;177:1513-9
2. Michieli R. Perché la medicina di genere. *SIMG* Giugno 2008; 3
3. World Health Organization, 1998, *The World Health Report 1998*, Geneva
4. Legato MJ. *Principles of gender-specific medicine*. 1st ed. San Diego: Elsevier Academic Press 2004: 1396.
5. Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, Cuomo V. *Gender differences in drug responses*. *Pharmacol Res* 2007;55:81-95.
6. Frisoni G. Specificità di genere delle funzioni cognitive nella salute e nella malattia. Atti 1° Congresso Naz sulla Medicina di Genere Padova, 5-6 febbraio 2009, p. 27
7. Biggio G. Ormoni, plasticità e psicopatologia. Atti 1° Congresso Naz sulla Medicina di Genere Padova, 5-6 febbraio 2009, p. 26
8. Brunello N. Disturbi dell'umore: differenze di genere, aspetti biologici e farmacologici. Atti 1° Congresso Naz sulla Medicina di Genere Padova, 5-6 febbraio 2009, p. 28
9. Paoletti R. Società italiana per la salute e la medicina di genere - Novembre, 2007
10. Lee W, Cheung AM, Cape D, Zinman B. *Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies*. *Diabetes Care* 2000;23:962-8
11. Baggio G. *Fattori di rischio e prevenzione della malattia cardiovascolare*. Atti 1° Congresso Naz sulla Medicina di Genere Padova, 5-6 febbraio 2009, p. 22
12. Patsopoulos NA, Tatsioni A, Ioannidis JPA. *Claims of sex differences. An empirical assessment in genetic associations*. *JAMA* 2007;298:880-93
13. Comitato Nazionale di Bioetica (CNB). *La sperimentazione dei farmaci*. Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per l'Informazione e l'editoria, Istituto Poligrafico Zecca dello Stato 1992, p. 8
14. CNB. *La sperimentazione...* op.cit. p. 12
15. Spagnolo AG. *Bioetica nella ricerca e nella pratica medica*. Ed. Camilliane, Torino 1997, p. 472
16. Conti A, Poli A. *Ricerca medica e donne in età fertile*. *Etica per le Professioni* 2002;1:93-8