

“Sex and gender medicine”: il principio della medicina di genere

Susanna Grego¹, Elena Pasotti¹, Tiziano Moccetti¹, Aldo P. Maggioni²

¹*Servizio di Cardiologia, Fondazione Cardiocentro-Ticino, Lugano, Svizzera*

²*Centro Studi ANMCO, Fondazione per il Tuo cuore, Firenze*

“Sex and gender medicine” is the original name of gender medicine. It is important to define medical concepts without ignoring key terminology. The purpose of “sex and gender medicine” is to focus on both sex and gender differences, to analyze how these two sides of the human being overlap and, finally, to improve their medical understanding. On the one hand sex, besides defining male and female, refers to the biological differences among humans, animals, tissues and cells. On the other, the concept of gender is applicable only to humans, and includes identity, roles and relations in the society. However, despite its 20 years of history, gender medicine is still little known. Biological differences among cardiovascular diseases are ignored. Symptoms and their expressions, which may be different in women, are often described as “atypical” because of the masculine vision of the heart attack and pain. Similarly, anxious syndrome is often conceived as the first reason to explain chest discomfort in women. In reality, prejudices and vagueness around women still dominate prevention and medical treatment. Our objective is to distinguish the concepts of sex and gender in order to understand the best way to face differences and medical knowledge in both.

Key words. Cardiovascular disease; Gender; Sex.

G Ital Cardiol 2020;21

INTRODUZIONE

“Sex and gender medicine” è la terminologia che viene applicata all’idea, disciplina e iniziativa che promuove lo studio delle differenze nell’ambito dei sessi e dei generi con lo scopo di migliorare e rendere uniformi la prevenzione, la diagnosi, l’accesso alle cure e le modalità di trattamento. L’obiettivo è quello di migliorare la conoscenza delle differenze per non sottovalutare i sintomi di uno rispetto all’altro. La terminologia usuale di medicina di genere non sembra sufficiente per comprendere la complessità del problema. Una visione più attuale è quella della medicina di genere-specifica che mira a sottolineare l’importanza di un concetto integrato, e non parallelo, della medicina¹.

Il percorso è complesso e va esaminato dall’inizio. Dalla linea di partenza.

Sembra scontato, ma può non essere chiaro, che il termine sesso (maschile o femminile) si riferisce alle caratteristiche geneticamente determinate e al tipo di cromosoma sessuale presente. Il termine genere possiede invece un’accezione diversa, più generale, ed esprime il concetto di progenie, parentela, il rapporto dell’individuo in una società che influisce anche culturalmente mutando così l’identità dell’individuo stesso. Include l’identità, ovvero come una persona vede se

stessa, le norme, il modo nel quale la società considera e vede l’individuo, e la relazione di genere, il modo in cui ognuno si relaziona con il prossimo. Il termine genere, all’origine uomo e donna, ha acquisito ora un significato più importante, vasto ed inclusivo, e soprattutto ammette diverse e numerose identità. Per questa ragione il termine genere può essere utilizzato solo se applicato all’essere umano, non agli animali, non ai tessuti. Il concetto stesso di “differenze” cambia se applicato al sesso o al genere. Lo studio delle differenze è, nell’ambito dei sessi, il punto di partenza di ogni ricerca, nei generi il punto di arrivo. È l’obiettivo di una lunga battaglia che ha visto nel diverso rispetto e considerazione per il genere “uomo e donna”, l’inizio della storia della “sex and gender medicine”.

LA STORIA E LA SINDROME DI YENTL

Il movimento femminista e la rivoluzione del ‘68 hanno favorito la nascita di una visione più ampia della medicina, allora quasi esclusivamente appannaggio del mondo maschile nell’ambito dell’università, della ricerca e della cura. Le donne si sentivano escluse, e lo erano di fatto. Alcune diagnosi, soprattutto cardiovascolari, erano implicitamente ritenute prettamente di tipo maschile sia a causa delle informazioni epidemiologiche, sia per i cliché iconografici e comunicativi, ma anche per i messaggi derivati da studi non correttamente effettuati. Fino agli anni ‘90 le procedure di inclusione nei grandi trial ammettevano esclusivamente uomini, di razza caucasica e del peso approssimativamente di 70 kg², così da uniformare il più possibile i risultati ed evitare i bias legati alle variabili umane, sesso e genere compresi.

© 2020 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 04.11.2019; nuova stesura 28.01.2020; accettato 30.01.2020.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Susanna Grego Servizio di Cardiologia, Fondazione Cardiocentro-Ticino, Viale Tesserete 48, 6900 Lugano, Svizzera
e-mail: susanna.grego@cardiocentro.org

Il rischio di poter somministrare farmaci a donne potenzialmente in gravidanza era inoltre troppo alto. L'esperienza drammatica della talidomide e degli estrogeni sintetici aveva lasciato il segno, ma contemporaneamente aveva favorito l'esclusione di una parte importante della popolazione, il 50% di sesso femminile, troppo diversa dal maschio per ciclicità ormonale e altre variabili. Tutta la medicina era di fatto divenuta completamente "maschile", non solo per l'insegnamento ma anche per i suoi risultati, e solo nel 1990 gli organi di controllo della salute americani (National Institutes of Health [NIH] e Food and Drug Administration [FDA]) dichiararono l'inammissibilità degli studi effettuati solo sugli uomini.

Marianne J. Legato (Columbia University) è stata una delle maggiori promotrici del principio di una medicina che consideri le differenze biologiche dovute ai diversi cromosomi sessuali, all'impatto sulla differenziazione cellulare legata agli ormoni sessuali, diversi per quantità, prevalenza e ciclicità. Una medicina che esalti gli aspetti sociali, l'influenza che i mestieri e l'ambiente nel quale uomo e donna vivono hanno sullo sviluppo, sulla crescita e sulla salute di ognuno. L'importanza che ogni piccolo elemento nel quale viviamo ha sul nostro divenire.

La "sex and gender medicine" è nata per sostenere la salute delle donne, ma soprattutto per studiare le differenze in entrambi i sessi e aiutare a concretizzare i principi di uguaglianza in medicina.

Una spinta ad una visione più ampia in cardiologia, ed una vera e propria denuncia, fu quella promossa da Bernadine Patricia Healy, professore e primario di cardiologia al Johns Hopkins Hospital, e prima donna ad essere nominata Direttore del NIH. La Healy, ora scomparsa, scrisse nel 1991 per *New England Journal of Medicine* un famoso editoriale dal titolo "The Yentl Syndrome" a commento dei risultati di due studi multicentrici³⁻⁵ (il secondo più ampio e ideato a conferma del primo). Si voleva mettere in luce come nella cardiopatia ischemica, prima di un evento indice ovvero di un infarto miocardico, le donne fossero sottoposte in numero minore ad un esame coronarografico nonostante la presenza di sintomi di uguale entità e intensità degli uomini. Dopo l'evento indice, nonostante fossero state ricoverate, le donne ancora una volta risultavano sottoposte ad accertamento coronarografico in misura minore rispetto agli uomini. Solo dopo che la coronarografia aveva documentato la presenza di evidenti lesioni coronariche, le donne venivano sottoposte agli stessi trattamenti di rivascolarizzazione. Rifacendosi ad una novella di Isaac B. Singer (e al film prodotto, diretto e interpretato da Barbra Streisand nel 1983), la Healy paragonava la posizione della paziente a quella di Yentl, la protagonista del racconto, che per poter accedere allo studio del Talmud aveva dovuto travestirsi da uomo. Così come lei, le pazienti dovevano dimostrare di avere una patologia maschile per poter essere trattate.

L'articolo ebbe una enorme eco e il titolo rimase nella storia, ma la differenza di approccio verso uomo e donna in cardiologia è rimasta costante nel tempo e presente in tutti gli ambiti. Il problema era e rimane quello dell'accesso alle cure, della credibilità e dell'interpretazione dei sintomi, dell'affidabilità dei test non invasivi, della diagnosi differenziale, della sindrome ansiosa che domina e si infiltra in ogni percorso diagnostico, del tradizionale concetto che le donne muoiono comunque di più dopo un evento cardiologico, e dell'effetto della propaganda sugli estrogeni. Una netta commistione tra

"sex and gender", dove però sembra prevalere il concetto di donna come genere rispetto a quello della differenza biologica determinata dal sesso. Messaggi difficili da focalizzare, confutare e poi cambiare.

MEDICINA DI GENERE O GENERE IN MEDICINA?

Il termine "sex and gender medicine" è stato da noi ormai diffusamente sostituito dal più breve e riduttivo "medicina di genere", meno specifico e comprensibile. Il termine ha acquisito un significato più ampio e diversificato. Vi si include il problema della percentuale di donne ai vertici aziendali in particolare nell'ambito delle facoltà, per noi quelle di medicina. Servono donne alle quali affidare posizioni di insegnamento, con le quali creare una nuova apertura mentale orientata verso le differenze. Tuttavia, nel momento stesso in cui si affronta il problema, la replica immediata è che probabilmente questo aspetto è già stato risolto se si considera l'elevata percentuale di ragazze iscritte all'università.

La risposta deve essere concisa: il problema non è iniziare, ma finire.

In Svizzera solo il 10% delle posizioni apicali universitarie sono occupate da donne e non si prevedono cambiamenti se non applicando misure ad hoc. Quello che viene definito "gender gap" riguarda molti ambiti (salute, istruzione, economia, politica), è documentato in moltissimi contesti internazionali e quantificato attraverso il Global Gender Gap Index⁶.

Il problema non è l'uguaglianza ma l'equità: esistono uguali diritti ma servono mezzi diversi. Perché le donne sono più spesso impegnate in ambiti differenti con compiti più onerosi e non riescono a raggiungere le stesse posizioni dei colleghi maschi se non con enormi difficoltà. L'argomento è molto sentito in Svizzera che si sta adoperando per riempire questo divario e per dare il via ad un cambiamento che, quando ha inizio, può avvenire con grande efficienza e rapidità.

Rimane, come per tutti, il rischio concreto di cadere nel facile discorso delle quote rosa da rispettare, quando il problema da affrontare è più profondo frutto di una mentalità conservatrice, avversa alle rivoluzioni e ai colpi di cannone. Il rischio è di concentrarsi su bersagli diversi perdendo l'obiettivo, e di non colpire quello inizialmente individuato.

La domanda che sorge spontanea è se sia veramente necessario che siano le donne ad occuparsi di un argomento in realtà così generale ed universale, rischiando di cadere in una sorta di competizione di genere. La risposta è no. Uno dei grandi artefici della divulgazione dell'argomento "sex and gender" è Marek Glezerman, un uomo, professor emerito di ostetricia e ginecologia, autore di un bellissimo testo divulgativo alla portata di tutti⁷. La sua impronta è in parte filosofica, con una particolare attenzione all'evoluzione della specie e alle naturali differenze legate al patrimonio genetico. Un grande comunicatore, capace di aprire la mente a chi ha studiato gli ormoni limitandoli all'apparato riproduttivo, così come è stato fatto per generazioni, capace di spiegare il valore del ciclo biologico, del ritmo circadiano, della fusione uomo/donna e natura.

Non solo donne quindi, ma anche uomini in grado di capire che le differenze sono interesse di tutti, qualsiasi sia la mentalità, qualsiasi sia l'approccio ad un argomento così vasto e potenzialmente fonte di grandi risultati.

LA LETTERATURA

Le differenze di sesso geneticamente determinate, in ambito cardiovascolare, possono essere esemplificate in una diversa distribuzione e impatto dei fattori di rischio tradizionali delle malattie vascolari di tipo ischemico⁸, dissezione spontanea coronarica⁹, sindrome Takotsubo¹⁰, adattamento del ventricolo allo stress ipertensivo¹¹, difficoltà interpretative di stress test e imaging¹², eventi avversi dovuti a interazioni fra farmaci¹³. Un quadro complessivo di queste differenze è ben descritto nel lavoro di Heider et al.¹⁴.

Le differenze di genere sono di più difficile interpretazione in quanto diverse componenti possono esserne la causa: background culturale (qualche volta pregiudizi) del personale sanitario ma anche delle stesse donne, elementi socio-economici. Un paio di esempi, in condizioni cliniche molto diverse, per chiarire questi concetti: il primo è relativo all'uso delle statine nelle pazienti di sesso femminile con ipercolesterolemia. A fronte di un'evidenza di una comparabile efficacia preventiva di questa classe di farmaci, le donne sono trattate in misura minore degli uomini a parità di condizioni cliniche (problema legato alle decisioni del personale sanitario), ma, se viene effettuata una prescrizione di statina, le donne tendono in una percentuale superiore agli uomini a rifiutare la prescrizione e a sospendere il trattamento anche in assenza di effetti collaterali (problema legato alla donna stessa)¹⁵. Il secondo esempio riguarda l'impianto di dispositivi di assistenza ventricolare sinistra (LVAD) nelle pazienti con scompenso cardiaco avanzato. Con i LVAD a flusso continuo, la sopravvivenza di questi pazienti è sicuramente migliorata e non esistono più evidenze di differenze prognostiche tra uomini e donne. Nonostante queste osservazioni, le donne ricevono l'indicazione e l'impianto di LVAD in misura significativamente minore degli uomini, a parità di condizioni cliniche¹⁶. Un altro evidente problema è la scarsa presenza di pazienti di sesso femminile all'interno di trial clinici soprattutto se condotti nell'ambito delle coronaropatie acute e croniche o dello scompenso cardiaco. Mentre nel mondo reale le donne con cardiopatia ischemica acuta risultano essere più del 40%, nei trial raramente si superano percentuali del 20-25%. Simili osservazioni nello scompenso¹⁷: oltre il 50% dai dati provenienti dai registri del mondo reale vs un 35% circa nei trial clinici controllati. Anche in questo caso giocano sia fattori legati al personale sanitario che effettua lo screening alla partecipazione agli studi, che fattori legati alla donna stessa che più frequentemente rifiuta di concedere il consenso a partecipare agli studi e che più frequentemente decide di interrompere la partecipazione a studi in corso anche in assenza di motivi clinici che giustifichino l'interruzione. Altri elementi che possono concorrere alle differenze sono lo stato socio-economico e il livello di istruzione che, nelle donne, sembrano costituire un elemento limitante all'accesso a un livello adeguato di qualità delle cure con possibili influenze dirette anche sull'outcome nelle patologie coronariche o cerebrovascolari¹⁸.

La letteratura sull'argomento, estremamente ricca di lavori soprattutto negli ultimi anni, può essere sintetizzata come segue: le differenze di sesso e genere esistono e sono riconosciute internazionalmente anche a livello istituzionale sia negli Stati Uniti (FDA, NIH), sia nell'Unione Europea (Horizon 2020) che in Italia, prima in Europa e nel mondo ad attuare una legge sulla medicina di genere¹⁹. La situazione tuttavia non è molto migliorata nell'ultimo decennio²⁰. Le differenze legate a fattori economici sembrano essere parzialmente ridotte nei

sistemi sanitari universalistici rispetto a quelli di tipo assicurativo personale. In questo contesto, campagne educazionali mirate sia al personale sanitario che alle pazienti possono essere una soluzione per ridurre le differenze.

COME PROCEDERE: SIAMO PRONTI A CAMBIARE IL PARADIGMA?

La risposta evidentemente è sì, bisogna trovare il modo.

Il principio è inequivocabilmente giusto. Bisogna capitalizzare le informazioni, prenderne atto e ripartire, facendo tesoro dei mille moniti lanciati dalle riviste scientifiche e dei risultati degli studi già effettuati, soprattutto su quelli sui farmaci. Nel dicembre 2016 *Lancet* ha pubblicato un "Editorial policy for sex and gender analysis" nel quale ricorda che tra il 1997 e il 2000 ben 10 farmaci sono stati ritirati dal commercio negli Stati Uniti perché potenzialmente letali, 8 dei quali perché particolarmente dannosi per le donne più che per gli uomini²¹.

Le evidenze nel Canton Ticino ci dicono che la situazione assistenziale per uomo e donna negli ultimi anni non è cambiata. Nel nostro territorio, geograficamente delimitato dalle Alpi e dal confine con l'Italia, tutte le urgenze ed emergenze vengono inviate presso il nostro Centro, unico ospedale del cantone ad avere il mandato per le procedure cardiologiche invasive di rivascularizzazione. Conosciamo il numero di residenti, attualmente 350.000 abitanti, metà dei quali di sesso femminile, e così come in tutto il mondo e nel resto della Svizzera anche nel Canton Ticino la patologia cardiovascolare è la prima causa di morte nella donna e non nell'uomo²². Nonostante questa evidenza, la percentuale dei ricoveri cardiologici al Cardiocentro per le donne si è attestata negli anni sul 30% e la percentuale femminile nei ricoveri con diagnosi di infarto miocardico è del 30%. La forbice si chiude solo dopo gli 80 anni quando le donne viventi sono numericamente di più e prevale la mortalità cardiovascolare. Questa evidenza riferita ad una popolazione nota, quindi attendibile e facilmente esaminabile, si ripete in molti ambiti della cardiologia e si avvicina in modo costante nel tempo alla percentuale di pazienti arruolate negli studi.

Le cause del divario generale tra uomo e donna in cardiologia sono numerosissime, alcune note, alcune considerate scontate ed evidenti quali l'età, le comorbidità, la fragilità, la menopausa, la solitudine, i grandi dolori. Probabilmente le ragioni sono biologiche, e quindi strettamente correlate al sesso, altre fortemente legate al genere e alla visione dell'essere donna e delle sue malattie, alcune dipendenti dalle informazioni che sono state trasmesse a noi medici, mutate negli anni ma elaborate secondo vecchi paradigmi. Molto deriva dalla semplificazione dei messaggi, dalla cattiva traduzione dei testi, dal copia-incolla, dalle campagne di informazione a volte esagerate e fuorvianti. Ne è un esempio la grande sensibilizzazione all'uso degli estrogeni sulla scorta dell'inconfutabile verità del loro effetto protettivo durante l'età fertile e massimo durante la gravidanza. Assolutamente logico se consideriamo il ruolo della donna nella procreazione e nella sopravvivenza della specie, ma il loro effetto è annientato dalla presenza dei fattori di rischio, quali ad esempio il fumo, e il loro impiego dall'età della menopausa non si è dimostrato efficace nel prolungamento dell'effetto protettivo. La donna in età fertile viene ancora considerata "immune" dalla patologia

cardiovascolare, i suoi sintomi spesso sottovalutati oppure, ancora peggio, attribuiti ad altra causa, stomaco e sistema nervoso in primis²³. La donna arriva tardi, spesso troppo tardi, quando il guaio è avvenuto ed il danno è irreversibile. Anche le sirene delle ambulanze non vengono spiegate con le stesse modalità²⁴. Come se gli eventi nei due sessi avvengano con due velocità diverse.

Dallo studio del nostro contesto territoriale, dove il medico di famiglia è come spesso accade il primo riferimento per la diagnosi, appare fondamentale indirizzare a loro e ai pazienti le informazioni sulle differenze. In ambito cardiologico, il primo campanello d'allarme, ovvero il sintomo, può avere connotazioni diverse tra uomo e donna. Se il modello maschile deve essere superato allora dobbiamo andare oltre al termine atipico che nella sua accezione è opposto a "tipico". Il termine atipico si presta a giustificazioni inaccettabili ai fini della prognosi e a diagnosi errate.

La terminologia è fondamentale, rimane impressa e viene interpretata.

Il termine "medicina di genere" ne è un esempio. Sottintende, ma di fatto esclude per brevità, il messaggio sulla parte scientifica, di ricerca "sex-related", quella che molti ignorano e che potrebbe spiegare a chi considera questo nuovo potenziale paradigma una semplice rivendicazione femminista, che così non è.

CONCLUSIONI

La comunicazione in medicina, in particolare la traduzione dei termini, è fondamentale. Sesso e genere vengono confusi e si confondono realmente nell'origine delle differenze, ma usare un termine e dimenticare l'altro non aiuta a comprendere che questa visione della medicina così trasversale e integrativa, non è una corrente o un partito, ma una verità alla portata di tutti da almeno 20 anni. I Centri che se ne occupano sono versatili e seguono una linea fortemente legata al contesto in cui lavorano. Alcuni operano in favore dell'abolizione del complesso e poliedrico concetto di genere affinché non vi siano filtri interpretativi sul territorio e vi sia una diversificazione tra sesso maschile e femminile nella visione della patologia,

e del suo trattamento, solo quando questa è effettivamente diagnosticata. Esattamente il contrario di quanto avviene ora.

Le riviste scientifiche pubblicano studi sulle differenze "sex-related" e "gender-related" utilizzando non sempre la terminologia appropriata.

Si vuole sensibilizzare i ricercatori a ricordare i termini corretti e ad effettuare le sperimentazioni su animali che siano del sesso del quale si vogliono studiare le patologie e i comportamenti²⁵. Anche nell'insegnamento della medicina deve essere capito il concetto dell'integrazione genere-specifico, senza pensare di dover pianificare linee didattiche parallele. L'argomento è entrato ovunque ma il paradigma va cambiato, e questo non è ancora successo.

Tornare allo scopo originale della "sex and gender medicine", capirne le ragioni e reconsiderarla per quello che è, una ampia e tridimensionale valutazione dei due sessi e dei generi nella più ampia accezione dei termini, può aiutare a cambiare le regole, abolire i preconcetti e chiudere le forbici.

RIASSUNTO

"Sex and gender medicine" è la terminologia originale per medicina di genere. È importante rimanere fedeli ai concetti fondativi per non perdere parte di essi. Lo scopo è studiare le differenze correlate al sesso e al genere, a come queste si sovrappongano, per migliorare la conoscenza medica e la cura in entrambi. Il termine sesso si riferisce alle differenze biologiche di maschio e femmina, ed è pertinente agli esseri umani, animali, tessuti e cellule. Il termine genere è applicabile solo agli esseri umani e include l'identità, i ruoli e le relazioni nell'ambito della società. Nonostante 20 anni di storia, la medicina di genere è ancora largamente sconosciuta. Le differenze biologiche e la sensibilità nell'ambito delle malattie cardiovascolari sono ignorate. Nelle donne i sintomi e la loro espressione possono essere differenti e sono spesso descritti come atipici rispetto all'immagine maschile del dolore ischemico. La sindrome ansiosa è frequentemente la prima spiegazione del dolore toracico nella donna e i preconcetti, insieme ai messaggi mondiali sulla sua salute, spesso non confermati, dominano ancora nella prevenzione e in ogni aspetto medico. Scopo del questo lavoro è mantenere i concetti di sesso e genere per affrontare meglio le differenze in entrambi e per entrambi.

Parole chiave. Genere; Malattie cardiovascolari; Sesso.

BIBLIOGRAFIA

1. Baggio G. Dalla medicina di genere alla medicina genere-specifica. *Ital J Gender-Specific Med* 2015;1:3-5.
2. Huxley VH. Sex and cardiovascular system: the intriguing tale of how women and men regulate cardiovascular function differently. *Adv Physiol Educ* 2007;31:17-22.
3. Steingart RM, Packer M, Hamm P, et al. Sex differences in the management of coronary artery disease. *Survival and Ventricular Enlargement Investigators*. *N Engl J Med* 1991; 325:226-30.
4. Ayanian JZ, Epstein AM. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1991;325:221-5.
5. Healy B. The Yentl syndrome. *N Engl J Med* 1991;325:274-6.
6. Hausmann R, Tyson LD, Zahidi S. The Gender Gap Index 2006: a new framework for measuring equality. *The Global Gender Gap Report 2006*. World Economic Forum 2006. http://www3.weforum.org/docs/WEF_GenderGap_Report_2006.pdf [accessed March 3, 2020].
7. Glezerman M. *Gender medicine: the groundbreaking new science of gender- and sex-related diagnosis and treatment*. New York, NY: Harry N. Abrams; 2016.
8. Vaccarino V, Badimon L, Corti R, et al. Ischaemic heart disease in women: are there sex differences in pathophysiology and risk factors? Position paper from the Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2011;90:9-17.
9. Saw J, Aymong E, Sedlak T, et al. Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:645-55.
10. Komamura K, Fukui M, Iwasaku T, Hirofumi S, Masuyama T. Takotsubo cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis and treatment. *World J Cardiol* 2014;6:602-9.
11. Gori M, Lam CS, Gupta DK, et al.; PARAMOUNT Investigators. Sex-specific cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2014;16:535-42.
12. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovas-

cular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. *Circulation* 2005;111:682-96.

13. Gurwitz JH. The age/gender interface in geriatric pharmacotherapy. *J Womens Health (Larchmt)* 2005;14:68-72.

14. Heider A, Bengs S, Luu J, et al. Sex and gender in cardiovascular medicine: presentation and outcomes of acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2019 Dec 26. doi: 10.1093/eurheartj/ehz898 [Epub ahead of print].

15. Nanna MG, Wang TY, Xiang Q, et al. Sex differences in the use of statins in community practice. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019;12:e005562.

16. Joshi AA, Lerman JB, Sajja AP, et al. Sex-based differences in left ventricular assist device utilization: insights from the Nationwide Inpatient Sample 2004 to 2016. *Circ Heart Fail* 2019;12:e006082.

17. Maggioni AP, Orso F, Calabria S, et al.; ARNO Observatory. The real-world evidence of heart failure: findings from 41413 patients of the ARNO database. *Eur J Heart Fail* 2016;18:402-10.

18. Backholer K, Peters SA, Bots SH, Peeters A, Huxley RR, Woodward M. Sex differences in the relationship between socioeconomic status and cardiovascular disease. *J Epidemiol Community Health* 2017;71:550-7.

19. Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere (attuazione dell'articolo 3, comma 1 Legge 3/2018). Ministero della Salute, maggio 2019.

20. Feldman S, Ammar W, Lo K, Trepman E, van Zuylen M, Etzioni O. Quantifying sex bias in clinical studies at scale with automated data extraction. *JAMA Netw Open* 2019;2:e196700.

21. Schiebinger L, Leopold SS, Miller VM.

Editorial policy for sex and gender analysis. *Lancet* 2016;388:2841-2.

22. USTAT. Le cifre della parità. Un quadro statistico delle pari opportunità fra i sessi in Ticino. Repubblica e Cantone Ticino, Dipartimento delle Finanze e dell'Economia. Divisione delle Risorse. Ufficio di Statistica. Edizione 2018. https://www3.ti.ch/DFE/DR/USTAT/allegati/volume/le_cifre_della_parita_2018.pdf [accessed March 3, 2020].

23. Bekker MHJ, van Mens-Verhulst J. Anxiety disorders: sex differences in prevalence, degree, and background, but gender-neutral treatment. *Gend Med* 2007;4(Suppl B):S178-93.

24. Cardiology's problem women. *Lancet* 2019;393:959.

25. Beery AK, Zucker I. Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:565-72.