

MEDICINA DI GENERE

RUOLO DELLE DONNE NEI TRIAL CLINICI. A CHE PUNTO SIAMO?

Women's role in clinical trials. Where are we now?

FEDERICA MOSCUCCI¹, FRANCESCO BARATTA¹, FRANCO LAVALLE^{3,4}, SUSANNA SCIOMER⁵

¹UOC di Geriatria, AOU Policlinico Umberto I, Roma; ²Department of Clinical Medicine, Life, Health and Environmental Sciences, University of L'Aquila; ³Osservatorio Ministriale Medicina di Genere; ⁴Vicepresidente OMCEO Bari; ⁵Università di Roma "Sapienza"

SUMMARY

Despite advances in cardiovascular medicine, women continue to be significantly underrepresented in clinical trials. This historically entrenched inequality has negative impacts on understanding treatment response, the development of evidence-based guidelines, and the effectiveness of care in female populations. This review critically analyzes the historical, cultural, logistical, and clinical causes of the underrepresentation of women in cardiovascular clinical research. It examines methodological biases in trial protocols, barriers related to risk perception, caregiving roles, and lack of awareness of cardiovascular disease in women. Special attention is paid for the need of attitude change that includes gender-based risk assessment tools, gender-sensitive clinical guidelines, and the promotion of female participation in trials. Finally, it outlines future clinical and applied perspectives, including the adoption of precision medicine, the development of inclusive protocols, and the strengthening of women's empowerment in research.

Keywords: *Gender equity, clinical trials, coronary heart disease, women, precision medicine, gender medicine.*

Introduzione storica e contesto attuale

La storia della medicina moderna basata sulle evidenze ha mostrato un persistente squilibrio nella rappresentanza di genere all'interno degli studi clinici. Fino agli anni '90, le donne erano sistematicamente escluse dai trial per timori legati alla gravidanza potenziale e alla

maggiore complessità ormonale, pregiudicando la validità esterna dei risultati per il sesso femminile. Solo con la pubblicazione del "NIH Revitalization Act" del 1993 negli Stati Uniti è stato formalmente richiesto l'inserimento di donne e minoranze nei trial clinici finanziati dal governo federale (1). Tuttavia, il cambiamento è stato lento e frammentato: una recente revi-

Indirizzo per la corrispondenza

Federica Moscucci
federica.moscucci@uniroma1.it

sione di Vogel *et al.* (2021) ha confermato che la partecipazione femminile rimane inferiore al 40% in molti studi randomizzati controllati, specie in ambito cardiovascolare (2). In Italia, l'Osservatorio delle malattie di genere dell'Istituto Superiore di Sanità ha da tempo evidenziato la necessità di strategie strutturate per favorire una ricerca clinica più equa e rappresentativa (3). L'inadeguata inclusione delle donne nei trial non è solo un problema etico, ma anche clinico: esistono importanti differenze nella fisiopatologia, nella risposta farmacologica e nella presentazione clinica delle malattie cardiovascolari tra uomini e donne, che richiedono evidenze disaggregate per sesso (4, 5). La crescente consapevolezza ha portato all'inserimento della medicina di genere nei curricula universitari e alla richiesta di strumenti normativi e metodologici in grado di assicurare un'analisi sex-specific fin dalla progettazione degli studi.

Sottorappresentazione femminile nei trial clinici: i dati

La letteratura scientifica evidenzia da decenni una cronica sottorappresentazione delle donne negli studi clinici cardiovascolari. Un'analisi condotta su 598 trial pubblicati tra il 1986 e il 2015 sulle tre principali riviste internazionali (NEJM, Lancet, JAMA) ha mostrato che solo il 33% dei partecipanti era di sesso femminile, con una percentuale ancora più bassa negli studi su insufficienza cardiaca e infarto miocardico acuto (6). Le donne anziane, in particolare, risultano gravemente escluse, nonostante siano le più colpite da patologie cardiovascolari, contribuendo a una lacuna critica nella valutazione della sicurezza e dell'efficacia delle terapie (7).

Secondo un report pubblicato su JAMA Cardiology, nel 2023, solo il 38% dei partecipanti agli studi registrati su ClinicalTrials.gov era costituito da donne, nonostante rappresentino circa il 52% della popolazione generale (8). Un'ulteriore disuguaglianza emerge dalla valutazio-

ne dell'età media delle partecipanti, sistematicamente più bassa rispetto alla reale età di insorgenza delle malattie cardiovascolari femminili (9).

Anche nei trial specificamente disegnati per la prevenzione cardiovascolare, la presenza femminile rimane insufficiente. Per esempio, nello studio RE-LY sull'impiego di dabigatran nella fibrillazione atriale, le donne rappresentavano solo il 36% del campione (10). Questa disparità si riflette nella limitata possibilità di eseguire analisi di sottogruppo per sesso e di generare raccomandazioni basate sull'evidenza.

Oltre al numero ridotto, la qualità della partecipazione femminile ai trial presenta criticità: spesso le donne vengono escluse in base a criteri legati alla fertilità, all'uso di contraccettivi o alla gravidanza potenziale, anche in contesti clinici in cui tali condizioni non rappresentano un reale rischio (11). Tale approccio conservativo, privo di basi scientifiche solide, contribuisce al gap di conoscenze cliniche e farmacologiche.

Cause multifattoriali dell'esclusione: biologiche, sociali, organizzative

La limitata partecipazione femminile ai trial clinici è determinata da un insieme complesso di fattori che spaziano dalla biologia alla sociologia, fino agli aspetti organizzativi e regolatori. Sul piano biologico, le fluttuazioni ormonali, la presenza di cicli mestruali, gravidanza, puerperio e menopausa sono spesso considerate variabili di confondimento che complicano l'interpretazione dei risultati (11, 12). Tali condizioni, anziché essere integrate nella progettazione dei trial, vengono frequentemente usate come criteri di esclusione preventiva.

Dal punto di vista sociale, numerosi studi hanno dimostrato che le donne, in particolare quelle anziane, tendono a sottovalutare il rischio cardiovascolare, attribuendo maggiori priorità ad altri ruoli sociali, come quello di caregiver per figli, nipoti o genitori anziani (13).

Questo sovraccarico familiare e domestico riduce la disponibilità e la motivazione alla partecipazione attiva nella ricerca clinica (14). Inoltre, barriere culturali e linguistiche, soprattutto in contesti migratori, possono ostacolare la comprensione dei protocolli e dei consensi informati.

Dal punto di vista organizzativo, i protocolli di ricerca spesso non prevedono strumenti adeguati per favorire l'arruolamento di donne: orari rigidi, mancata offerta di supporti alla mobilità o all'assistenza familiare, e una comunicazione poco sensibile al genere contribuiscono ad accentuare il gap (15). A questi si somma la persistente mancanza di formazione specifica dei ricercatori riguardo alle differenze di genere in ambito clinico e farmacologico (16).

Infine, anche i bias inconsci da parte dei professionisti sanitari e dei ricercatori giocano un ruolo rilevante: il pregiudizio che le donne siano meno disponibili o più fragili rispetto agli uomini influenza negativamente la loro proposta di inclusione nei trial (17). È quindi necessaria una revisione profonda delle modalità di disegno, reclutamento e gestione dei trial clinici, affinché rispondano a criteri di equità e inclusività.

Conseguenze cliniche della scarsa inclusione

L'inadeguata rappresentanza femminile nei trial clinici ha profonde ripercussioni sulla pratica clinica, sulla sicurezza terapeutica e sull'efficacia degli interventi. La maggior parte delle linee guida attualmente in uso deriva da studi su popolazioni prevalentemente maschili, il che comporta una ridotta validità esterna per il sesso femminile (18). In particolare, i dati relativi a farmacocinetica e farmacodinamica nelle donne sono scarsi, generando rischi sia di sottodosaggio che di effetti avversi da sovraesposizione (19).

Una revisione sistematica condotta da Tannenbaum et al. ha dimostrato che le donne han-

no una probabilità doppia rispetto agli uomini di manifestare reazioni avverse ai farmaci cardiovascolari (20). Ad esempio, l'uso di beta-bloccanti e ACE-inibitori mostra differenze di efficacia e tollerabilità che richiederebbero aggiustamenti posologici specifici, ancora raramente previsti (21). La mancata inclusione di donne in età fertile porta inoltre a lacune nei dati di sicurezza per farmaci potenzialmente teratogeni o interferenti con l'asse ormonale (22).

In ambito diagnostico, l'esclusione sistematica delle donne dai trial ha rallentato il riconoscimento di quadri clinici atipici, come l'infarto miocardico senza ostruzione coronarica significativa (MINOCA e INOCA), più frequenti nel sesso femminile (23). La scarsa consapevolezza di tali presentazioni comporta ritardi diagnostici e un uso meno appropriato delle tecniche di imaging avanzato, con ricadute negative sugli esiti (24).

Anche la stratificazione del rischio cardiovascolare risente della carenza di dati: score ampiamente utilizzati come Framingham o SCORE non includono indicatori tipicamente femminili come le complicanze ostetriche o la menopausa precoce, con una conseguente sottovalutazione del rischio nelle pazienti donne (25). L'assenza di questi elementi dai modelli predittivi contribuisce alla disuguaglianza nell'accesso alle terapie preventive e alla sottoutilizzazione di strategie terapeutiche evidence-based.

Infine, nei contesti di emergenza cardiovascolare, le donne ricevono meno frequentemente trattamenti tempestivi, inclusa l'angioplastica primaria, e sono meno spesso inviate a programmi di riabilitazione cardiologica, anche a parità di indicazioni cliniche (26). Tali disuguaglianze non sono giustificate da fattori biologici, ma riflettono un bias sistemico amplificato dalla scarsità di dati specifici.

Linee guida e limiti attuali

La mancanza di una rappresentanza adeguata del sesso femminile nei trial clinici ha in-

fluenzato profondamente la strutturazione delle linee guida, che risultano spesso generalizzate e non calibrate sulle differenze di genere. Molte delle raccomandazioni presenti nelle principali linee guida internazionali (ESC, AHA, NICE) derivano da studi con campioni maschili prevalenti, limitando l'accuratezza e la sicurezza delle indicazioni cliniche nelle donne (27). Di conseguenza, parametri diagnostici, dosaggi farmacologici e soglie terapeutiche vengono applicati in modo uniforme, nonostante sia nota la diversa fisiopatologia cardiovascolare tra i sessi.

Un esempio emblematico è rappresentato dall'utilizzo dei biomarcatori: le concentrazioni soglia di troponina ad alta sensibilità, spesso non differenziate per sesso, riducono la sensibilità diagnostica dell'infarto miocardico nelle donne, portando a sottodiagnosi e trattamenti tardivi (28). Anche nei punteggi di rischio cardiovascolare come il GRACE o il CHA₂DS₂-VASc, la presenza del sesso femminile è spesso considerata come modificatore del rischio piuttosto che come fattore indipendente, riducendo l'accuratezza delle stime nel contesto clinico femminile (29). Esempio ne è il nuovo punteggio per la stratificazione del rischio cardio-embolico CHA₂DS₂-VA che, contrariamente a quello precedentemente usato, il CHA₂DS₂-VASc, non presenta il sesso femminile come fattore di rischio, ma come modificatore del rischio (*Tabella 1*), cosa che ha fortemente modificato l'approccio clinico alla terapia anticoagulante nelle donne con fibrillazione atriale.

Le linee guida sull'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata (HFpEF), condizione prevalente nelle donne, sono un al-

tro ambito critico: mancano algoritmi validati specificamente nella popolazione femminile, con conseguente incertezza terapeutica e approccio empirico (30). Inoltre, nonostante il crescente riconoscimento delle condizioni ginecologiche e ostetriche come fattori di rischio cardiovascolare (e.g. pre-eclampsia, aborti ripetuti, sindrome dell'ovaio policistico), questi elementi non sono ancora integrati in maniera strutturata nei protocolli diagnostici e terapeutici (31).

La recente Consensus italiana sulla salute cardiovascolare della donna, redatta con il contributo di oltre 50 esperti di diverse società scientifiche, ha sottolineato l'urgenza di aggiornare le raccomandazioni cliniche in una prospettiva di genere (32). Tale documento propone una revisione sistematica delle linee guida esistenti, incoraggiando la formulazione di indicazioni differenziate per sesso laddove esistano evidenze o necessità cliniche giustificate.

Il ruolo delle società scientifiche e dei documenti di consenso

Negli ultimi anni, le società scientifiche hanno giocato un ruolo fondamentale nel promuovere una maggiore consapevolezza sul divario di genere nella ricerca clinica cardiovascolare. In Italia, documenti come il Consensus intrasocietario sulla salute cardiovascolare della donna, promosso da ARCA, ANMCO, SIC, ISS e altri enti, hanno rappresentato una svolta importante, proponendo raccomandazioni pratiche per un'integrazione sistematica delle differenze di sesso e genere nella progettazione e conduzione dei trial (32).

Tabella 1 - Differenze tra CHA₂DS₂-VASc e CHA₂DS₂-VA scores e relative implicazioni cliniche.

Punteggio	Ruolo del sesso femminile	Implicazioni cliniche
CHA ₂ DS ₂ -VASc	+1 punto per il sesso femminile	Potrebbe sovrastimare il rischio nelle donne senza altri fattori
CHA ₂ DS ₂ -VA	Sesso escluso dal conteggio	Favorisce una stima più accurata e una gestione più appropriata delle terapie anticoagulanti, soprattutto nei casi a basso rischio

Tuttavia, permangono criticità strutturali che limitano l'efficacia di tali iniziative. Una delle più rilevanti è la scarsa presenza delle donne in ruoli apicali, sia nei comitati etici sia nei board editoriali e nei gruppi direttivi delle società scientifiche stesse. Secondo un'analisi pubblicata nel 2023, solo il 25% delle posizioni di leadership in cardiologia era occupato da donne, con una rappresentanza ancora inferiore nei trial come principal investigators (33, 34).

Questa sottorappresentazione non è solo un problema di equità professionale, ma ha conseguenze dirette sull'agenda della ricerca. Gli studi dimostrano infatti che la presenza femminile nei team di ricerca è associata a una maggiore probabilità di includere donne nei protocolli sperimentali, e di analizzare i dati in maniera disaggregata per sesso (35). Al contrario, quando le leadership sono esclusivamente maschili, è meno probabile che vengano considerati outcome rilevanti per la salute femminile o disegnati protocolli inclusivi (36).

L'assenza di mentorship per le giovani ricercatrici e l'accesso limitato ai finanziamenti rappresentano ulteriori ostacoli alla parità. Superare queste barriere richiede un impegno politico e istituzionale forte, con l'introduzione di criteri di equità di genere nella valutazione dei progetti, nella composizione dei comitati e nei bandi di finanziamento (37).

Le società scientifiche, in questo contesto, devono assumere un ruolo guida, non solo con documenti di consenso, ma anche implementando azioni concrete: formazione obbligatoria sulla medicina di genere, monitoraggio dei dati disaggregati, pubblicazione di report annuali sulla rappresentanza e adozione di quote minime di equilibrio nei comitati direttivi (38).

Strategie per una maggiore inclusione: esempi e proposte

Per colmare il divario di genere nei trial clinici, è necessario implementare strategie multifattoriali che agiscano a livello metodologico,

regolatorio, educativo e culturale. Una prima proposta riguarda la revisione dei criteri di inclusione nei protocolli sperimentali: l'esclusione automatica delle donne in età fertile dovrebbe essere sostituita da una valutazione individuale del rischio e dall'impiego di strumenti di contraccezione efficaci, come già avviene in alcuni trial oncologici (39).

Sul piano regolatorio, si auspica l'introduzione di requisiti obbligatori da parte degli enti regolatori (AIFA, EMA, FDA) per la presentazione di dati disaggregati per sesso e la giustificazione scientifica di eventuali squilibri nella composizione del campione (40). Le agenzie di finanziamento dovrebbero premiare i progetti che integrano la medicina di genere come criterio di qualità metodologica.

A livello di formazione, è cruciale integrare nei curricula universitari e nei programmi di specializzazione moduli specifici su equità di genere e ricerca clinica. La formazione continua per ricercatori e comitati etici deve includere strumenti per riconoscere e correggere i bias di genere nella ricerca (24).

Le buone pratiche non mancano: alcuni centri italiani e internazionali hanno implementato protocolli inclusivi, con strategie di arruolamento dedicate, coinvolgimento di mediatori culturali, servizi di supporto alla famiglia e comunicazione sensibile al genere. Inoltre, il ricorso a tecnologie digitali e telemedicina può agevolare la partecipazione femminile, riducendo gli ostacoli logistici (42).

Prospettive future: clinica, ricerca, formazione

Il futuro della medicina cardiovascolare passa necessariamente attraverso l'integrazione sistemica della prospettiva di genere. A livello clinico, occorre validare algoritmi diagnostici e terapeutici specifici per il sesso femminile, basati su evidenze solide e rappresentative. La ricerca dovrà superare la frammentazione attuale e orientarsi verso studi multicentrici inclusi-

vi, con l'obiettivo di generare raccomandazioni truly evidence-based per entrambi i sessi (32).

Nel contesto formativo, sarà fondamentale sensibilizzare le nuove generazioni di medici, ricercatori e decisori politici al riconoscimento

del genere come determinante di salute. Solo con una visione integrata, fondata su equità, inclusione e rigore scientifico, sarà possibile correggere i bias storici e migliorare gli esiti di salute per tutta la popolazione.

RIASSUNTO

Nonostante i progressi della medicina cardiovascolare, le donne continuano ad essere significativamente sotto-rappresentate nei trial clinici. Questa disuguaglianza, storicamente radicata, ha ricadute negative sulla comprensione della risposta ai trattamenti, sulla definizione di linee guida evidence-based e sull'efficacia delle cure nelle popolazioni femminili. La presente rassegna analizza criticamente le cause storiche, culturali, logistiche e cliniche della ridotta rappresentazione femminile nella ricerca clinica cardiovascolare. Vengono approfonditi i bias metodologici nei protocolli sperimentali, le barriere legate alla percezione del rischio, ai ruoli di caregiving e alla mancanza di consapevolezza della malattia cardiovascolare nella donna. Particolare attenzione è dedicata alla necessità di un cambiamento di paradigma che includa strumenti di valutazione del rischio su base di genere, linee guida cliniche gender-sensitive e incentivazione della partecipazione femminile nei trial. Infine, si delineano prospettive future clinico-applicative, tra cui l'adozione della medicina di precisione, lo sviluppo di protocolli inclusivi e il rafforzamento dell'empowerment delle donne nella ricerca.

Parole chiave: *Equità di genere, trial clinici, cardiopatia ischemica, donne, medicina di precisione, medicina di genere.*

Bibliografia

1. National Institutes of Health Revitalization Act of 1993. Public Law. 103-143.
2. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, Merz CNB, Chieffo A, Figtree GA, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021; 397(10292): 2385-2438.
3. <https://www.epicentro.iss.it/medicina-di-genere/archivio-2024>.
4. <https://alleyoop.ilsole24ore.com/2025/06/16/medicina-donne/>.
5. Rosano GM, Lewis B, Agewall S, Wassmann S, et al. Gender differences in the effect of cardiovascular drugs: a position document of the Working Group on Pharmacology and Drug Therapy of the ESC. *Eur Heart J*. 2015 Oct 21; 36(40): 2677-2680. doi:10.1093/eurheartj/ehv161. Epub 2015 May 6. PMID: 25948737.
6. Khan SU, Khan MZ, Raghu Subramanian C, et al. Participation of Women and Older Participants in Randomized Clinical Trials of Lipid-Lowering Therapies: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2020 May 1; 3(5): e205202. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.5202. PMID: 32437574; PMCID: PMC7243092. *Trials*. 2022; 23(1): 1038.
7. Reddy KP, Faggioni M, Eberly LA, et al. Enrollment of Older Patients, Women, and Racial and Ethnic Minority Individuals in Valvular Heart Disease Clinical Trials: A Systematic Review. *JAMA Cardiol*. 2023 Sep 1; 8(9): 871-878. doi:10.1001/jamacardio.2023.2098. PMID: 37494015.
8. Rivera FB, Magalong JV, Bantayan NRB, et al. Participation of Women in Cardiovascular Trials From 2017 to 2023: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2025 Aug 1; 8(8): e2529104. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.29104. PMID: 40886088.
9. Reddy KP, Faggioni M, Eberly LA, et al. Enrollment of Older Patients, Women, and Racial and Ethnic Minority Individuals in Valvular Heart Disease Clinical Trials: A Systematic Review. *JAMA Cardiol*. 2023 Sep 1; 8(9): 871-878. doi:10.1001/jamacardio.2023.2098. PMID: 37494015.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1139-1151.
11. Metcalfe A, Stephenson N, Cairncross ZF, et al. Exclusion of pregnant and lactating persons from breast cancer clinical trials: a review of active trials registered on ClinicalTrials.gov. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2024 Apr; 103(4): 707-715. doi:10.1111/aogs.14599. Epub 2023 Jun 28. PMID: 37377224; PMCID: PMC10993330.
12. Bierer BE, Li R, Kornetsky S, et al. Advancing the inclusion of underrepresented women in clinical research. *Clin Trials*. 2022; 19(6): 683-691.

13. Pattar BSB, Ackroyd A, Sevinc E, et al. Electronic Health Record Interventions to Reduce Risk of Hospital Readmissions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2025 Jul 1; 8(7): e2521785. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.21785. PMID: 40674049; PMCID: PMC12272288.
14. Buslón N, Cortés A, Catuara-Solarz S, et al. Raising awareness of sex and gender bias in artificial intelligence and health. *Front Glob Womens Health*. 2023 Sep 6; 4: 970312. doi:10.3389/fgwh.2023.970312. PMID: 37746321; PMCID: PMC10512182.
15. Alarcón Garavito GA, Gilchrist K, Ciurtin C, et al. Enablers and barriers of clinical trial participation in adult patients from minority ethnic groups: a systematic review. *Trials*. 2025 Feb 22; 26(1): 65. doi: 10.1186/s13063-025-087 69-y. PMID: 39984940; PMCID: PMC11846389. Gupta A, Wang Y, Spertus JA, et al. Trends in acute myocardial infarction in young patients and differences by sex and race, 2001 to 2010. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018; 20(5): 39.
16. Horvat L, Horey D, Romios P, Kis-Rigo J. Cultural competence education for health professionals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 5; 2014(5): CD009405. doi: 10.1002/14651858.CD009405.pub2. PMID: 24793445; PMCID: PMC10680054. *Front Cardiovasc Med*. 2024; 11: 1390544.
17. FitzGerald C, Hurst S. Implicit bias in healthcare professionals: a systematic review. *BMC Med Ethics*. 2017 Mar 1; 18(1):19. doi: 10.1186/s12910-017-0179-8. PMID: 28249596; PMCID: PMC5333436. Rosano GMC, Vitale C, Seeland U, Regitz-Zagrosek V. Gender differences in the effect of cardiovascular drugs: a position document of the Working Group on Pharmacology and Drug Therapy of the ESC. *Int J Cardiol*. 2017; 232: 216-221.
18. Bierer BE, Meloney LG, Ahmed HR, White SA. Advancing the inclusion of underrepresented women in clinical research. *Cell Rep Med*. 2022 Mar 7; 3(4): 100553. doi:10.1016/j.xcrm.2022.100553. PMID: 35492242; PMCID: PMC9043984. Tannenbaum C, Day D, Matera A. Age and sex in drug development and testing for adults. *Clin Pharmacol Ther*. 2017; 101(3): 302-310.
19. Oi Yan Chan J, Moullet M, Williamson B, et al. Harnessing Clinical Trial and Real-World Data Towards an Understanding of Sex Effects on Drug Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy. *Front Pharmacol*. 2022 Jun 6; 13: 874606. doi: 10.3389/fphar.2022.874606. PMID: 35734405; PMCID: PMC9207260. Reynolds HR, Picard MH, Hochman JS. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circ Res*. 2022; 130(4): 511-528.
20. Bots SH, Groepenhoff F, Eikendal ALM, et al. Adverse Drug Reactions to Guideline-Recommended Heart Failure Drugs in Women: A Systematic Review of the Literature. *JACC Heart Fail*. 2019 Mar; 7(3): 258-266. doi:10.1016/j.jchf.2019.01.009. PMID: 30819382.
21. Kalibala J, Pechère-Bertschi A, Desmeules J. Gender Differences in Cardiovascular Pharmacotherapy-the Example of Hypertension: A Mini Review. *Front Pharmacol*. 2020 May 6; 11: 564. doi:10.3389/fphar.2020.00564. PMID: 32435193; PMCID: PMC7218117.
22. <https://sph.brown.edu/news/2025-05-29/testing-during-pregnancy>.
23. Agarwal A, Patel R, Khalique OK. Coronary microvascular dysfunction: Bridging the diagnosis-treatment divide in women with INOCA-A review. *J Clin Med*. 2025; 14(17): 6054.
24. Moscucci F, Lavalle F, Politi C, et al. Acute coronary syndrome in women: a new and specific approach is needed. *Eur J Prev Cardiol*. 2022 Aug 22; 29(11): e305-e308. doi:10.1093/eurjpc/zwac143. PMID: 35881512.
25. Wild RA, Hovey KM, Andrews C, et al. Cardiovascular disease risk scores, age or years since menopause to predict cardiovascular disease in the Women's Health Initiative clinical trials. *Int J Womens Health*. 2021; 13: 367-374.
26. Knox ECL, Mateo-Rodríguez I, Daponte-Codina A, et al. Gender Differences in Clinical Practice Regarding Coronary Heart Disease: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2025 Feb 26; 14(5): 1583. doi:10.3390/jcm14051583. PMID: 40095519; PMCID: PMC11900247.
27. Savonitto S, De Servi S. Le linee guida nord-americane 2025 sulle sindromi coronariche acute: novità e confronto con le linee guida 2023 della Società Europea di Cardiologia [2025 ACC/AHA guidelines for the management of acute coronary syndromes: what's new and comparison with the 2023 ESC guidelines]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2025 Aug; 26(8): 541-544. Italian. doi:10.1714/4531.45327. PMID: 40718964.
28. Romiti GF, Cangemi R, Toriello F, et al. Sex-Specific Cut-Offs for High-Sensitivity Cardiac Troponin: Is Less More? *Cardiovasc Ther*. 2019 Feb 5; 2019: 9546931. doi:10.1155/2019/9546931. PMID: 31772621; PMCID: PMC6739766.
29. Nielsen PB, Overvad TF. Female Sex as a Risk Modifier for Stroke Risk in Atrial Fibrillation: Using CHA2DS2-VASc versus CHA2DS2-VA for Stroke Risk Stratification in Atrial Fibrillation: A Note of Caution. *Thromb Haemost*. 2020 Jun; 120(6): 894-898. doi:10.1055/s-0040-1710014. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32316064.
30. Lee SY, Park SM. Sex differences in diagnosis and treatment of heart failure: toward precision medicine. *Korean Journal of Internal Medicine*. 2025 Mar; 40(2): 196-207. doi:10.3904/kjim.2024.338.
31. Bucciarelli V, Moscucci F, Dei Cas A, et al. Maternal-fetal dyad beyond the phenomenology of pregnancy: from primordial cardiovascular prevention on out,

- do not miss this boat! *Curr Probl Cardiol.* 2024 Sep; 49(9): 102695. doi:10.1016/j.cpcardiol.2024.102695. Epub 2024 Jun 7. PMID: 38852910.
32. Antoncetti E, Lillo A, Moscucci F, et al. Cardiovascular Health in Women. A Consensus Document of the Italian Cardiovascular Societies. *Journal of Cardiovascular Medicine.* Ahead of print.
 33. Hennessey KC, Zeitler EP, Welch TD, et al. The Current State of Women in Cardiovascular Leadership and Their Impact on Trainee Program Selection. *JACC Adv.* 2023 Apr 26; 2(3): 100312. doi:10.1016/j.jacadv.2023.100312. PMID: 38939602; PMCID: PMC11198253.
 34. Medepalli K, Purdon S, Bade RM, et al. HB. Association of Women Leaders with Women Program Director and Trainee Representation Across US Academic Internal Medicine. *J Gen Intern Med.* 2023 Jan; 38(1): 57-66. doi:10.1007/s11606-022-07635-w. Epub 2022 May 23. PMID: 35604632; PMCID: PMC9126637.
 35. Diversifying clinical trials. *Nat Med.* 2018 Dec; 24(12): 1779. doi:10.1038/s41591-018-0303-4. PMID: 30523324.
 36. Nielsen M, Andersen JP, Schiebinger L, Schneider JW, (2017). One and a half million medical papers reveal a link between author gender and attention to sex and gender analysis. *Nature Human Behaviour.* 1(11), 791-796. <https://doi.org/10.1038/s41562-017-0182-3>.
 37. Ovseiko PV, Chapple A, Edmunds LD, Ziebland S. Advancing gender equality through the Athena SWAN Charter for Women in Science: an exploratory study of women's and men's perceptions. *Health Res Policy Syst.* 2017 Feb 21; 15(1): 12. doi:10.1186/s12961-017-0177-9. PMID: 28222735; PMCID: PMC5320775.
 38. Shannon G, Jansen M, Williams K, Cáceres C, et al. Gender equality in science, medicine, and global health: where are we at and why does it matter? *Lancet.* 2019 Feb 9; 393(10171): 560-569. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33135-0. PMID: 30739691.
 39. Liu KA, Mager NA. Women's involvement in clinical trials: historical perspective and future implications. *Pharm Pract (Granada).* 2016 Jan-Mar; 14(1): 708. doi:10.18549/PharmPract.2016.01.708. Epub 2016 Mar 15. PMID: 27011778; PMCID: PMC4800017.
 40. European Medicines Agency (EMA). (2020). Regulatory science to 2025: Strategic reflection. EMA/110706/2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection_en.pdf
 41. European Medicines Agency (EMA). (2020). Regulatory science to 2025: Strategic reflection (EMA/110706/2020). European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection_en.pdf