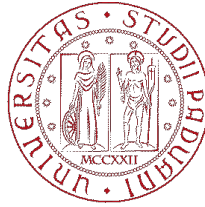


1222 · 2022
800
ANNI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina DIMED

Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità
Pubblica

Tesi di Laurea Magistrale

VALUTAZIONE ECOCARDIOGRAFICA DELL'
EFFICIENZA MIOCARDICA NELLA STENOSI
AORTICA IN RELAZIONE ALLA DIFFERENZA
DI GENERE

Relatore: Prof. Donato Mele

Laureanda: Angelica Strusi

Matricola: 1151772

ANNO ACCADEMICO 2021/22

INDICE

1. INTRODUZIONE: LA STENOSI AORTICA

1.1 EPIDEMIOLOGIA

1.2 EZIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

1.3 FISIOPATOLOGIA

1.4 MANIFESTAZIONI CLINICHE

1.5 DIAGNOSI

1.6 TRATTAMENTO

2. BACKGROUND E SCOPO DELLO STUDIO

2.1 BACKGROUND

2.2 SCOPO DELLO STUDIO

3. MATERIALI E METODI

3.1 PAZIENTI DELLO STUDIO

3.2 DATI DEMOGRAFICI E CLINICI

3.3 ESAME ECOCARDIOGRAFICO STANDARD

3.4 MISURE E CALCOLI

3.5 ECOCARDIOGRAFIA SPECKLE TRACKING

3.6 MYOCARDIAL WORK

3.7 FOLLOW-UP

3.8 OUTCOME

3.9 ANALISI STATISTICA

4. RISULTATI

4.1 CARATTERISTICHE CLINICHE DEI PAZIENTI

4.2 CARATTERISTICHE ECOCARDIOGRAFICHE DEI PAZIENTI IN GENERALE

4.3 CARATTERISTICHE ECOCARDIOGRAFICHE DEI PAZIENTI IN RELAZIONE AL SESSO

4.4 OUTCOME

4.5 DISCRIMINAZIONE DELL'ENDPOINT

4.6 ASSOCIAZIONE FRA GWE ED OUTCOME

5. DISCUSSIONE

5.1 IL RIMODELLAMENTO VENTRICOLARE SINISTRO NELLA STENOSI AORTICA:
DIFFERENZE DI GENERE

5.2 EFFICIENZA MIOCARDICA NELLA STENOSI AORTICA

5.3 DIFFERENZE DI GENERE ED EFFICIENZA MIOCARDICA NELLA STENOSI
AORTICA

5.4 LIMITI DELLO STUDIO

6.BIBLIOGRAFIA

ABSTRACT

BACKGROUND Gli indici di lavoro miocardico calcolati mediante la tecnica ecocardiografica del myocardial work sono dei parametri innovativi per valutare la funzione sistolica del ventricolo sinistro, che hanno il vantaggio di tener conto del postcarico, al contrario dei più comuni FE e GLS. Nel contesto della stenosi aortica severa, al momento attuale, vi sono pochi studi che hanno approfondito il valore dell'efficienza miocardica (GWE), uno degli indici più importanti fra quelli ottenuti mediante myocardial work. Gli aspetti prognostici e correlati alla differenza di genere non sono stati approfonditi finora in termini di efficienza miocardica misurata mediante la tecnica ecocardiografica del myocardial work.

OBIETTIVI Lo scopo principale di questo studio è stato valutare se vi è una differenza di genere in termini di GWE nei pazienti affetti da stenosi aortica severa sintomatica. In secondo luogo, questo studio ha voluto valutare l'effetto del genere sull'associazione fra GWE e outcome.

METODI In questo studio sono stati considerati 94 pazienti, 49 uomini e 45 donne, affetti da stenosi aortica severa sintomatica, osservato durante un

follow-up di circa 4 anni. Tramite tecniche ecocardiografiche bidimensionali e speckle-tracking sono stati testati i principali indici di funzione sistolica del ventricolo sinistro. E' stata valutata la possibile associazione dei nuovi parametri di myocardial work con un end-point composito di mortalità per tutte le cause e ricovero per scompenso cardiaco prima del trattamento (chirurgico o interventistico) della stenosi aortica. La popolazione è stata studiata anche dopo divisione per genere ai fini di verificare le differenze relative al genere in termini di GWE e relativa associazione con l'outcome.

RISULTATI L'età media dei pazienti era di 80 ± 9 anni. L'area valvolare non indicizzata stimata era di 0.81 ± 0.22 cm². Il numero di eventi nel follow-up (durato 1059 ± 299 giorni) è stato di 25 (27% dei pazienti). La popolazione femminile presentava una prognosi significativamente peggiore, dal momento che l'endpoint era stato raggiunto da 18 pazienti, contro i 7 nella popolazione maschile ($p=0.005$). Dall'analisi eseguita per differenza di genere le femmine presentavano: età più avanzata, minori BSA, VTD, VTDi e maggiori E/e' e LAVI. L'analisi per genere dei parametri di myocardial work presentava una differenza differenziale significativa per quanto riguarda il GWE, risultato inferiore nella popolazione femminile. Nella totalità dei pazienti, all'analisi univariata il GWE è risultato significativamente correlato alla FE, al rapporto E/e' e al VTDi, mentre all'analisi multivariata la correlazione rimaneva significativa per la sola FE. I pazienti che raggiungevano l'endpoint presentavano minori FE, GLS, GLS endocardico, GWI, GCW, GWE e AVA e maggiori PAPS e E/e' SR. Dall'analisi delle curve ROC dei parametri sopracitati, il GWE risultava avere la migliore capacità di discriminare l'endpoint, con cutoff dell'85%. Inoltre, nella popolazione femminile, il valore di $GWE \leq 85\%$ era significativamente associato ad un

outcome peggiore.

CONCLUSIONI Da questo studio è emerso che, a parità di gravità di stenosi aortica, l'efficienza miocardica calcolata con la tecnica ecocardiografica del myocardial work (GWE) è significativamente ridotta nel sesso femminile rispetto a quello maschile. Inoltre, nel sesso femminile la riduzione dell'efficienza miocardica al di sotto del cutoff dell'85% è associata ad un outcome più sfavorevole prima del trattamento (chirurgico o interventistico) della stenosi aortica.

ABSTRACT

BACKGROUND Myocardial work indexes calculated by echocardiography are new parameters to assess the systolic function of the left ventricle. They have the advantage to consider the afterload, in contrast to EF and GLS, most common indexes of systolic function. At the present time, few studies have evaluate the prognostic value of myocardial efficiency (GWE), one of the most important index obtained by myocardial work, in severe aortic stenosis. Prognostic implications and sex-related differences about myocardial efficiency based on the echocardiographic technique of myocardial work haven't been studied nowadays.

OBJECTIVES The purpose of this study is to evaluate if there is any gender difference in myocardial efficiency calculated by myocardial work (GWE) in patients with severe sintomatic aortic stenosis. Then, this study explore gender's influence on the association between myocardial efficiency and outcome.

METHODS 94 patients with severe sintomatic aortic stenosis were considered in this study: 49 men and 45 women. The duration of the follow up was approximately 4 years. Main indexes of systolic function of left ventricle were tested by bidimensional and speckle-tracking echocardiography. We have evaluate wheter parameters of myocardial work could be associated to a composite end-point of mortality and hospitalization due to cardiac failure before the treatment (surgical or percutaneous) of aortic stenosis. We have also divided patients in males and females to assess sex-related differences in myocardial work and its association with outcome.

RESULTS Mean age was 80 ± 9 years. Non indexed aortic area was 0.81 ± 0.22 cm². The number of events observed during a mean follow-up of 1059 ± 299

days was 25 (27 % of patients). Female patients had worse prognosis, because 18 women presented the endpoint, while 7 men presented the endpoint ($p=0,005$). Female patients had: greater age, lower BSA, VTD, VTDi, greater E/e' and LAVI. About myocardial work parameters, only GWE was different among sexes, because female patients had lower GWE values. In all patients, GWE resulted significantly associated to EF, E/e' and VTDi at univariate analysis, while it resulted significantly associated to EF in multivariate analysis. Patients that presented endpoint had lower EF, GLS, endocardial GLS, GWI, GCW, GWE and AVA. Patients that presented endpoint had greater PAPS and E/e' SR. The analysis of ROC curves showed that GWE had the best capacity to discriminate the endpoint, using a cutoff of 85%. In female patients, Cox analysis showed that values of $GWE \leq 85\%$ were associated to a worse prognosis ($p 0.0402$).

CONCLUSIONS The results of this study indicate that myocardial efficiency calculated by the echocardiographic technique of myocardial work (GWE) is significantly reduced in female patients compared to male patients with the same degree of aortic stenosis. Furthermore, only in female patients, the reduction of GWE under 85% is associated to a worse outcome before the treatment (surgical or percutaneous) of aortic stenosis.

1.INTRODUZIONE: LA STENOSI AORTICA

1.1 EPIDEMIOLOGIA

La stenosi aortica è una valvulopatia che comporta un progressivo restringimento della valvola aortica, determinando un'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro.

Per quanto riguarda l'epidemiologia di tale patologia, il Cardiovascular Health Study ha analizzato tramite ecocardiografia un campione di 5.201 pazienti di età superiore ai 65 anni, distinguendo la sclerosi della valvola aortica, consistente in un aumento dell'ecogenicità e dello spessore dei lembi valvolari senza una restrizione del loro movimento, dalla stenosi, situazione in cui ai precedenti reperti si aggiungono una ridotta apertura sistolica dei lembi ed un incremento della velocità del flusso anterogrado attraverso la valvola. Tali condizioni possono essere considerate come due diversi stadi dello stesso processo patologico.

È stata riscontrata una prevalenza di sclerosi aortica del 26%, mentre la stenosi aortica è stata evidenziata nel 2% dei pazienti. [1]

Tali dati epidemiologici aumentano con l'avanzare dell'età, raggiungendo valori massimi nella fascia d'età superiore ai 75 anni, in cui la prevalenza della stenosi aortica si attesta fra il 2.6% e il 2.8%. Al contrario, nella fascia d'età compresa fra i 18 e i 44 anni la prevalenza della stenosi aortica è molto bassa. [1,2]

Inoltre, nel sesso maschile la prevalenza di tale patologia è leggermente maggiore, del 22.2%, contro il 19.9% evidenziato nel sesso femminile. [3]

1.2 EZIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

La stenosi aortica è definita come un'ostruzione all'efflusso del ventricolo sinistro. Oltre alle forme valvolari, si riconoscono anche le cosiddette stenosi aortiche sopravalvolari e sottovalvolari, alterazioni congenite in cui si osserva un'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro determinata da un'anello fibroso o fibromuscolare, senza un coinvolgimento primitivo della valvola. [4]

L'eziologia della stenosi aortica valvolare può essere principalmente identificata in una degenerazione calcifica della valvola che insorge su una valvola tricuspide, mentre in una minoranza dei casi si osservano una distrofia calcifica di una valvola bicuspidale e una pregressa infiammazione reumatica. [4,5]

Il processo patologico di calcificazione valvolare interessa tipicamente soggetti di età superiore ai 65 anni. Esso non è da intendersi come un fenomeno passivo di deposizione di calcio in quanto vede anche il contributo di un'infiammazione attiva, analoga a quella determinante l'aterosclerosi, patologia con la quale la stenosi aortica condivide alcuni aspetti istopatologici e fattori di rischio. [1,3,7]

Istologicamente, le calcificazioni valvolari sono molto simili alla placca aterosclerotica, essendo caratterizzate da accumuli intracellulari ed extracellulari di lipidi; fibroblasti; cellule infiammatorie, indici di infiammazione cronica, in particolare macrofagi che producono osteopontina, conducendo alle lesioni calcifiche. [7]

Per quanto riguarda i fattori di rischio, Sengelov et al hanno analizzato dati di 6034 pazienti, seguiti nel corso di 25 anni, inquadrandoli nel contesto di uno score, il Cardiovascular Health Score, espressione di valori laboratoristici e misure comportamentali che definiscono uno stato di salute cardiovascolare ideale. Tale score assegna un punteggio a sei parametri di salute cardiovascolare

ideale, definiti dall' American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistic Committee: assenza di fumo; BMI < 25 kg/m²; esecuzione di attività fisica, colesterolo totale < 200 mg/dL in assenza di terapia ipocolesterolemizzante; pressione arteriosa < 120/80 in assenza di terapia antiipertensiva e glicemia a digiuno < 100 mg/dL. [8] Il valore finale del Cardiovascular Health Score viene espresso in percentuale sul massimo valore raggiungibile, ed è la base di una suddivisione in gruppi dei pazienti arruolati nello studio. In ognuno di questi sottogruppi è stata poi osservata la presenza e la severità della stenosi aortica, diagnosticata tramite ecocardiografia e classificata in quattro categorie sulla base dell'area valvolare e della velocità massima.

È stato riscontrato che una minore presenza dei fattori di rischio analizzati è associata in maniera significativa ad una ridotta prevalenza e severità della stenosi aortica. Infatti, nel sottogruppo di pazienti con Cardiovascular Health Score minore di 50% è stata riscontrata una prevalenza del 22% di sclerosi aortica; del 7.2% di stenosi aortica lieve e dell'1.2% di stenosi aortica moderata-severa, invece, nei pazienti con Cardiovascular Health Score maggiore di 80% tali prevalenze sono rispettivamente di 11%; 2.3% e 0.2%.

Inoltre, è stato anche osservato come la prevalenza di stenosi aortica correli in maniera discordante con l'andamento del Cardiovascular Health Score nel tempo: ad incrementi dello score corrispondono diminuzioni nella prevalenza e viceversa. [3].

È stata infine evidenziata anche un'importante associazione fra la calcificazione della valvola aortica e l'ipercolesterolemia familiare, patologia genetica causata da una mutazione del recettore per le LDL, che conduce ad elevati livelli di colesterolo LDL. Infatti, nei pazienti affetti da forme eterozigoti di questa

patologia la prevalenza di sclerosi aortica è pari al 41%, maggiore rispetto alla popolazione generale, e si osserva anche una maggiore estensione delle calcificazioni, identificate tramite TC. [9] Nei soggetti che presentano la mutazione in omozigosi, invece, la prevalenza della sclerosi aortica raggiunge il 100%. [10]

Il processo di degenerazione calcifica può intervenire anche su una valvola aortica bicuspid.

La bicuspidia è la più comune malformazione della valvola aortica, con una prevalenza fra l'1% e il 3%, consistente nella presenza di due cuspidi aortiche invece di tre. Questa anomalia strutturale comporta di per se un'ostruzione dell'efflusso del ventricolo sinistro, rendendo la valvola aortica di ridotte dimensioni, ma esita anche in un'emodinamica alterata che conduce ad uno sviluppo precoce della calcificazione dei lembi valvolari e dunque della stenosi aortica che tende ad insorgere già a partire dai 35 anni. [4]

L'eziologia reumatica, prevalente in passato, è ad oggi limitata ad una minoranza di casi e si riscontra soprattutto nei paesi in via di sviluppo. In questa condizione vi sono delle peculiarità: la presenza di una fusione delle cuspidi valvolari aortiche ed il concomitante interessamento della valvola mitralica, che determina la presenza di un vizio mitro-aortico. [5,6]

1.3 FISIOPATOLOGIA

La stenosi aortica comporta un aumento cronico del postcarico, causando un sovraccarico pressorio e un aumentato stress parietale a livello del ventricolo sinistro. Inizialmente, il ventricolo sinistro risponde a questa perturbazione con una dilatazione. A questa risposta acuta segue un processo ipertrofico consistente in una deposizione di sarcomeri in parallelo che esita in un graduale ispessimento parietale, volto a riequilibrare lo stress parietale che ritorna quasi a livelli normali, preservando le dimensioni della camera ventricolare sinistra e l'inotropismo. [11]

Questo processo è guidato dalla legge di Laplace:

$$\Omega = P \times r / 2Th$$

In questa formula:

- Ω : stress sistolico parietale;
- P: pressione sistolica;
- r: raggio del ventricolo sinistro;
- Th: spessore parietale.

Dunque, un incremento dello spessore parietale, dato dall'ipertrofia, al denominatore dell'equazione di Laplace, riequilibra l'aumento pressorio, al numeratore, normalizzando lo stress sistolico. [6]

Il processo di ipertrofia è eterogeneo, portando a diversi fenotipi della camera ventricolare sinistra. Uno studio condotto su 1931 pazienti affetti da stenosi aortica moderata, con area valvolare compresa tra 1 cm² e 1.5 cm², ha

individuato quattro fenotipi di rimodellamento del ventricolo sinistro, con le rispettive prevalenze:

- geometria normale, 18%;
- rimodellamento concentrico, 24%;
- ipertrofia concentrica, 36%;
- ipertrofia eccentrica, 22%. [12]

Questi fenotipi sono stati distinti fra di loro sulla base dei valori di massa indicizzata del ventricolo sinistro, espressa in g/m^2 , e di spessore parietale relativo, come mostrato in figura I. Entrambi questi parametri sono stati misurati tramite ecocardiografia transtoracica. [12]

Questo stesso studio ha dimostrato che lo sviluppo di ipertrofia concentrica si associa ad un incremento del rischio di mortalità per tutte le cause. Infatti, i tassi di sopravvivenza dei pazienti con ipertrofia concentrica sono stati significativamente più bassi rispetto a quelli dei pazienti che avevano sviluppato altri pattern di ipertrofia. Nello specifico, la sopravvivenza dei pazienti con ipertrofia concentrica ad uno, tre e cinque anni, è stata rispettivamente dell'87%, 72% e 57%. [12] Il tipo di pattern di ipertrofia sviluppato non appare correlato alla severità della stenosi aortica, ma sono stati individuati una serie di altri possibili modulatori, fra i quali il genere. Infatti, il sesso femminile è associato ad una maggiore prevalenza di ipertrofia concentrica con preservazione della funzione sistolica. L'impatto del genere sul rimodellamento del ventricolo sinistro è stato ampiamente attribuito a delle differenze, fra i due sessi, nella sintesi e architettura del collagene, nell'espressione citochinica e nell'interazione degli

estrogeni. [11]

Nonostante il rimodellamento del ventricolo sinistro sia considerato un meccanismo compensatorio volto alla normalizzazione dello stress di parete e al mantenimento della funzione sistolica e della frazione di eiezione, nel tempo esso porta ad una diminuzione della performance del ventricolo sinistro con delle conseguenze cliniche negative. I fattori responsabili di questa evoluzione sfavorevole non sono del tutto chiariti, ma si pensa possano avere un ruolo l'ischemia subendocardica, l'alterata energetica miocardica e soprattutto la fibrosi. Con l'ipertrofia concentrica, il consumo miocardico di ossigeno aumenta e supera l'apporto di ossigeno garantito dalle coronarie. Anche la riserva coronarica è ridotta a causa della disfunzione microvascolare, del ridotto tempo di perfusione diastolica e dell'aumento delle forze compressive extravascolari. Tutti questi fattori causano ischemia e necrosi che portano alla fibrosi interstiziale. La fibrosi rappresenta la prima causa di disfunzione diastolica ed è responsabile della progressione clinica da una forma di ipertrofia ventricolare compensata allo scompenso cardiaco. Con il peggioramento della disfunzione diastolica, le pressioni telediastoliche del ventricolo sinistro aumentano, riducendo la pressione di perfusione coronarica e aumentando l'ischemia. Ciò contribuisce all'ulteriore estensione della fibrosi e porta alla disfunzione sistolica e allo scompenso cardiaco. [11]

Queste evidenze supportano la natura maladattativa del rimodellamento del ventricolo sinistro e mostrano come la fibrosi miocardica porti ad un decremento delle funzioni diastolica e sistolica comportando di conseguenza outcomes peggiori. [11]

1.4 MANIFESTAZIONI CLINICHE

Per molto tempo i meccanismi adattativi assicurano un ottimo compenso e i pazienti sono asintomatici. L'insorgenza dei sintomi rappresenta un momento cruciale nella storia naturale della stenosi aortica ed è associata ad un precipitoso declino della sopravvivenza.

I sintomi classici della stenosi aortica sono:

- angina;
- sincope;
- sintomi di scompenso cardiaco, soprattutto dispnea. [6, 13]

Approssimativamente il 35% dei pazienti con stenosi aortica ha angina come sintomo di presentazione. L'angina insorge quando la domanda di ossigeno ne supera l'offerta, determinanti entrambi alterati nella stenosi aortica. La domanda di ossigeno aumenta dal momento che, in molti casi, l'ipertrofia compensatoria sviluppata non è sufficiente alla normalizzazione dello stress parietale, che rimane eccessivo. D'altra parte, l'offerta di ossigeno può essere invece ridotta, perché l'aumentata pressione diastolica del ventricolo sinistro comprime l'endocardio, limitando il flusso coronarico. [6, 13] Alla riduzione dell'offerta di ossigeno può contribuire anche una eventuale malattia aterosclerotica coronarica, spesso concomitante alla stenosi aortica degenerativa data la parziale sovrapposizione dei fattori di rischio. In questo caso la prognosi è sensibilmente peggiore. [13]

La sincope può essere definita come una breve e reversibile perdita di coscienza dovuta ad ipoafflusso cerebrale. Nella stenosi aortica questo sintomo ha come

base l'ipotesione e non è molto frequente, ma è caratteristico delle forme serrate. [13] Nella stenosi aortica spesso la sincope si manifesta durante l'esercizio fisico e ciò è stato spiegato dalla seguente ipotesi: la legge di Ohm applicata al cuore afferma che la pressione arteriosa è data dal prodotto dell'output cardiaco e delle resistenze periferiche, durante lo sforzo si ha una vasodilatazione periferica che non può essere compensata da un adeguato aumento dell'output cardiaco a causa dell'elevata resistenza a livello della valvola aortica e del rimodellamento cardiaco, che in alcuni pazienti esita in una ridotta dimensione del ventricolo sinistro che sarà così in grado di generare una minore gittata sistolica. [6] Un ruolo aggiuntivo nella patogenesi della sincope può essere svolto dal riflesso di Bezold-Jarisch: una scarica cardioinibitrice rilasciata dai pressocettori intraventricolari nel momento in cui avvertono una pressione molto più elevata di quella registrata dai barocettori del seno carotideo. [13] Infine, si possono citare come causa della sincope le aritmie collegate all'esercizio. [6]

La dispnea, nella stenosi aortica, dipende dall'aumentata pressione telediastolica del ventricolo sinistro. Inizialmente, questo incremento pressorio è dovuto alla disfunzione diastolica, che riduce il rilasciamento e la distensibilità ventricolare, e si ripercuote a livello dell'atrio sinistro e delle vene polmonari, determinando dispnea. Più avanti nella storia naturale, quando compare anche la disfunzione sistolica, la dispnea peggiora rapidamente e si inquadra in un contesto di scompenso cardiaco. [13]

In alcuni casi, i pazienti affetti da stenosi aortica possono andare incontro a morte improvvisa. Questo è un evento non molto frequente, con un'incidenza dello 0,4% l'anno, che costituisce circa il 10% delle morti nei pazienti con stenosi

aortica. La morte improvvisa si manifesta spesso in soggetti giovani e asintomatici ed ha una patogenesi condivisa con la sincope: nel momento in cui crolla la pressione sistemica crolla anche la perfusione coronarica determinando un'ischemia globale del ventricolo sinistro. [13]

1.5 DIAGNOSI

Esame obiettivo. All'ispezione, il paziente affetto da stenosi aortica si presenta in genere con un aspetto florido, spesso in lieve sovrappeso. [13]

Alla palpazione, l'itmo cardiaco è in sede ma esteso e protratto, a causa dell'allungamento della sistole meccanica. Inoltre, frequentemente si apprezza un fremito sistolico sul focolaio aortico.

Per quanto riguarda il polso, esso viene tipicamente descritto come piccolo e tardo, ovvero poco ampio e con salita lenta. Tuttavia, questo reperto obiettivo può anche essere assente se il paziente presenta aterosclerosi, frequentemente associata alla stenosi aortica, che rende invece il polso ampio e rapido, a causa dell'elevata pressione differenziale. [13]

All'auscultazione, si può apprezzare un II tono ridotto e talvolta sdoppiato, con una componente aortica successiva a quella polmonare, a causa dell'allungamento della sistole eiettiva del ventricolo sinistro. Tale sdoppiamento talvolta scompare con l'inspirio, invece di aumentare, venendo pertanto definito come "sdoppiamento paradossale".

Spesso si può percepire anche un IV tono, il "calcio atriale", segno delle aumentate pressioni telediastoliche, che compare quando a causa del ridotto riempimento protodiastolico si ha un aumentato riempimento telediastolico.

Caratteristico e diagnostico è il soffio. Il flusso di sangue che attraversa la valvola aortica stenotica, infatti, genera un soffio sistolico apprezzabile al focolaio aortico, con possibile irradiazione carotidea. Viene tipicamente descritto come un soffio rude, a getto e "a diamante", ovvero in crescendo-calando, con un'acme tardivo se la stenosi aortica è serrata. Si può descrivere anche il

fenomeno di Gallavardin, per cui il soffio diventa dolce all'apice cardiaco, soprattutto se sono presenti importanti calcificazioni. [13]

Elettrocardiogramma. Nella stenosi aortica sono frequenti le anomalie elettrocardiografiche, che riflettono gli adattamenti geometrici del ventricolo sinistro al sovraccarico pressorio.

I reperti tipici sono:

- ipertrofia del ventricolo sinistro;
- sovraccarico ventricolare sinistro;
- anomalie di conduzione. [14]

L'ipertrofia ventricolare sinistra può essere definita all'ECG secondo tre diversi criteri, mostrati in figura I. [14]

ECG parameter	Positive criteria
LV Strain	≥ 0.1 mV (≥ 1 mm) convex down-sloping ST segment depression with asymmetrical T-wave inversion in leads V5-V6
LVH	
Sokolow-Lyon voltage	$S_{V1} + R_{V5-V6} \geq 3.5$ mV (35 mm)
Cornell voltage-duration product	$[R_{aVL} + S_{V3} + (6 \text{ mV in women})] \times \text{QRS duration} \geq 2440$ mV · ms
Romhilt-Estes score	≥ 5 points
1. Amplitude*	3
2. ST-T segment	
Without digitalis	3
With digitalis	[1]
3. Left atrial involvement	3
4. Left axis deviation	2
5. QRS duration	1
6. Intrinsicoid deflection	1
Maximum score	13 points

Figura I

A seconda del criterio impiegato per definire l'ipertrofia ventricolare sinistra all'ECG, si riscontrano diversi range di prevalenza della stessa in pazienti affetti da stenosi aortica. [14]

Inoltre, i tre criteri differiscono tra loro per sensibilità e specificità. [14, 15]

Buchner et al hanno comparato le alterazioni riscontrate all'ECG con i reperti evidenziati dalla CMR. Da questo studio è emerso che tutti i criteri elettrocardiografici correlano in maniera significativa con l'entità della massa ventricolare sinistra valutata tramite CMR. Inoltre, i diversi criteri hanno mostrato i seguenti valori di sensibilità e specificità:

- score Romhilt-Estes: sensibilità 86%, specificità 81%;
- criterio Cornell voltage-duration product: sensibilità 56%, specificità 87%;
- criterio Sokolow-Lyon: sensibilità 57%, specificità 90%. [15]

Pur essendo l'ECG meno sensibile dell'ecocardiografia nell'identificare un'ipertrofia ventricolare sinistra, questo reperto elettrocardiografico ha un suo valore prognostico. Infatti, in uno studio condotto su 1533 pazienti affetti da stenosi aortica asintomatica, l'ipertrofia ventricolare sinistra rilevata tramite ECG, secondo i criteri Cornell voltage-duration product e Sokolow-Lyon, è risultata associata in maniera significativa ad un rischio maggiore di scompenso cardiaco, di andare incontro a sostituzione valvolare aortica e di sviluppare un end point composito di infarto miocardico, scompenso cardiaco o mortalità cardiovascolare. [16]

Per quanto riguarda invece il sovraccarico ventricolare sinistro, secondo quanto riportato in figura II, può essere rilevato all'ECG come un sottoslivellamento del tratto ST con convessità superiore associato ad un'inversione asimmetrica dell'onda T nelle derivazioni V5 e V6, che esplorano il ventricolo sinistro. [14]

Questo reperto ha una prevalenza che varia dal 14% al 19% nei pazienti affetti da stenosi aortica, fino a raggiungere valori fra il 21% e il 39% nei pazienti con una

forma severa di tale patologia.

Il sovraccarico ventricolare sinistro può essere presente in concomitanza o meno dell'ipertrofia del ventricolo sinistro e riflette la presenza di fibrosi, dovuta all'ischemia subendocardica a sua volta causata dalla discrepanza di domanda e offerta di ossigeno che si realizza nel miocardio ipertrofico. [14]

Anche il sovraccarico ventricolare sinistro ha un significato prognostico.

In prima istanza, la sua presenza può essere indicativa di una stenosi aortica più avanzata, sintomatica o con uno sviluppo imminente dei sintomi. Inoltre, la presenza di sovraccarico ventricolare sinistro all'ECG si associa ad un rischio aumentato di andare incontro ad infarto miocardico, scompenso cardiaco e mortalità cardiovascolare. [14, 16]

Considerando infine le anomalie di conduzione, la più frequente risulta essere il blocco di branca, destro o sinistro. In una coorte di 1122 pazienti affetti da stenosi aortica severa e sottoposti ad accertamenti precedenti alla sostituzione valvolare, il blocco di branca ha mostrato una prevalenza pari al 13,5%. [17]

In alcuni casi, può essere apprezzato anche un prolungamento della durata del QRS, che appare correlato in maniera significativa alla massa del ventricolo sinistro. Il prolungamento del QRS ha anche un impatto prognostico, dal momento che appare associato ad un aumentato rischio di scompenso cardiaco, morte o stroke. [16, 17]

Radiografia del torace. Alla radiografia standard del torace di un paziente affetto da stenosi aortica, l'immagine che tipicamente si può riscontrare è quella del cosiddetto "cuore a scarpa", in cui si notano il peduncolo vascolare allargato e allungato; il profilo sinistro, che rappresenta il ventricolo sinistro, più convesso e il profilo destro sporgente a causa dell'allargamento dell'aorta ascendente. I

campi polmonari non presentano in genere un aspetto patologico alla radiografia finché non interviene lo scompenso cardiaco. [13]

Ecocardiografia. Esame fondamentale per l'inquadramento fisiopatologico, la diagnosi e la classificazione di gravità della stenosi aortica, fornendo una valutazione sia morfologica che funzionale. Tramite l'ecocardiografia vengono valutati lo spessore e la morfologia delle cuspidi della valvola aortica e ne viene misurato il grado di apertura, l'area anatomica. Vengono valutati anche la struttura e la funzionalità dei ventricoli; il tratto di efflusso del ventricolo sinistro e l'aorta ascendente. [13]

Dal punto di vista funzionale, vengono valutati il gradiente e l'area valvolare. Il gradiente transvalvolare aortico viene misurato in proiezione apicale, con il Doppler continuo posizionato a livello della valvola aortica, utilizzando l'equazione:

$$\Delta P = 4 \times v^2. [13]$$

Dove:

- ΔP : gradiente transvalvolare aortico;
- v : velocità del flusso attraverso la valvola aortica.

L'area valvolare viene calcolata tramite l'equazione di continuità:

$$v_1 \times S_{out} = v_2 \times EOA. [13]$$

In questa formula:

- v_1 : velocità del flusso nella porzione sottovalvolare;
- S_{out} : area del tratto di efflusso del ventricolo sinistro;

- v_2 : velocità del flusso all'interno della valvola;
- EOA (effective orifice area): area della valvola aortica.

Questa equazione, dunque, stabilisce che il flusso nella porzione sottovalvolare è pari al flusso all'interno della valvola. A partire dall'equazione di continuità, l'area della valvola aortica può essere calcolata con la formula:

$$EOA = S_{out} \times v_1/v_2. [13]$$

Sulla base dell'ecocardiografia, è presente anche una classificazione della gravità della stenosi aortica, che valuta tre parametri: l'area valvolare; il gradiente medio transvalvolare e la velocità del flusso transvalvolare. Se si considera l'area della valvola aortica come criterio di gravità, la stenosi aortica viene definita: lieve, se l'area è $> 1,5 \text{ cm}^2$; moderata, se compresa fra $1,5 \text{ cm}^2$ e 1 cm^2 e serrata se $< 1 \text{ cm}^2$. Se si stima la gravità della patologia a partire dal gradiente medio transvalvolare, espresso in mmHg, le classi di severità sono: lieve, se il gradiente medio è $< 25 \text{ mmHg}$; moderata, se compreso fra 25 mmHg e 40 mmHg e severa se è $> 40 \text{ mmHg}$. Infine, se si considera la velocità del flusso transvalvolare, misurata in m/s, si definisce la stenosi aortica come: lieve, se la velocità è $< 3 \text{ m/s}$; moderata, se è fra 3 m/s e 4 m/s e severa se $> 4 \text{ m/s}$. [18]

In alcuni casi, si possono riscontrare delle discrepanze fra la gravità della stenosi aortica stabilita sulla base dell'area valvolare e quella stabilita sulla base del gradiente medio transvalvolare, con il riscontro di un'area valvolare $< 1 \text{ cm}^2$ e un gradiente medio transvalvolare $< 30\text{-}40 \text{ mmHg}$, non tipico delle stenosi aortiche serrate. Questa condizione viene definita come "stenosi aortica low flow-low gradient" e può essere ulteriormente distinta in due casi a seconda del valore della frazione di eiezione. Infatti, la frazione di eiezione può essere normale, e la

forma “low flow-low gradient” è dovuta ad un ridotto volume ventricolare. Se invece la frazione di eiezione è ridotta, la forma “low flow-low gradient” è dovuta ad una disfunzione sistolica. In queste forme si ha un problema a livello diagnostico, dal momento che, a causa del basso flusso, si può incorrere ad errori nella stima dell’area valvolare. Per questo, bisognerebbe cercare di aumentare il flusso transvalvolare con stimoli farmacologici, quali dopamina e dobutamina, e misurare nuovamente il gradiente transvalvolare e l’area valvolare. [13]

Cateterismo cardiaco. Non indispensabile per la diagnosi e classificazione della stenosi aortica, ma rimane fondamentale quando si deve intraprendere una strategia terapeutica chirurgica o interventistica. Tramite il cateterismo cardiaco, si effettua una misura diretta del gradiente transaortico e si può ottenere una misura dell’area valvolare aortica a partire dal flusso transaortico sistolico, applicando l’equazione di Gorlin:

$$EOA = \text{flusso transaortico sistolico} / 44 \times \sqrt{\Delta P}. [13]$$

Il flusso transaortico sistolico viene calcolato considerando la portata cardiaca, la frequenza cardiaca e la durata della sistole. Con il cateterismo possono essere raccolte anche informazioni dirette sulle pressioni polmonari e sulle pressioni telediastoliche. [13]

TC con mezzo di contrasto. La TC ha un valore maggiore dell’ecocardiogramma nell’identificare e quantificare la presenza di calcio nella valvola e nella radice aortica. Le calcificazioni sono quantificate in unità Agatston e la loro entità è correlata al gradiente transvalvolare aortico e all’area valvolare misurati tramite ecocardiografia, tuttavia il grado di calcificazione non può ancora essere considerato da solo per stabilire la severità della stenosi aortica. La TC può

misurare anche l'area del tratto di efflusso del ventricolo sinistro, portando però ad una sovrastima rispetto a quella misurata tramite ecocardiografia.

Nonostante i dati TC possano integrare quelli ecocardiografici nella diagnosi di stenosi aortica, i problemi principali di questa metodica sono l'emissione di radiazioni ionizzanti e la necessità di iniezione intravenosa di mezzo di contrasto; la TC è inoltre prona ad errori in caso di aritmia e ad artefatti quando la presenza di calcio è significativa. Al giorno d'oggi, dunque, la TC è un'indagine di secondo livello che può essere richiesta quando vi sono delle incertezze all'esame ecocardiografico o quando la qualità delle immagini ecocardiografiche non è ottimale a causa di una ridotta finestra acustica.

È indicata l'esecuzione della TC in preparazione per la TAVI, per stabilire le dimensioni e la tortuosità dell'aorta toracica e addominale e delle arterie iliache e femorali e per valutare l'eventuale presenza ed entità delle calcificazioni a carico di queste arterie. Inoltre, la TC può essere impiegata per stabilire l'altezza degli osti coronarici rispetto all'annulus, in modo da evitarne l'occlusione a seguito del posizionamento della protesi e per misurare la reale area dell'annulus, minimizzando gli errori in fase di scelta delle dimensioni della protesi riducendo il sottodimensionamento della stessa e l'incidenza di rigurgiti paravalvolari. [19]

Cardiac magnetic resonance (CMR). La risonanza magnetica cardiaca non è un'indagine utilizzata di routine in clinica. Può essere utile per delineare l'area anatomica dell'orifizio valvolare, stimando la grandezza dell'annulus, e per ricavare informazioni anatomiche riguardo l'aorta in maniera più precisa rispetto all'ecocardiografia. Inoltre, riesce a dare una stima migliore rispetto

all'ecocardiografia della massa del ventricolo sinistro, ed è impiegata a questo scopo principalmente per scopi di ricerca. [19]

1.6 TRATTAMENTO

Non esiste un trattamento medico specifico della stenosi aortica. È necessario trattare eventuali ipertensione arteriosa e scompenso cardiaco secondo i protocolli standard ma con l'avvertenza di non ridurre troppo la pressione sistemica né la frequenza cardiaca, dosando con particolare attenzione i farmaci somministrati. [13]

È possibile eseguire un intervento di valvuloplastica aortica percutanea, che consiste in un'insufflazione di aria in un palloncino posto a livello della valvola aortica per dilatare l'annulus, separare le commissure e frammentare i depositi calcifici, riducendo così il gradiente pressorio transaortico e migliorando i sintomi. Al giorno d'oggi il suo ruolo è inserito nel contesto della procedura TAVI, di cui è parte integrante, mentre, per il resto, rimane principalmente come una terapia temporanea in attesa di un intervento definitivo. Il suo problema principale è che, nonostante un esito positivo della procedura, la valvola aortica rimane stenotica anche in maniera severa, poiché l'area raramente viene dilatata al di sopra di 1 cm². Inoltre, spesso la procedura è seguita da serie complicanze vascolari, dal 10% al 20% dei casi. Ci possono essere anche altre complicanze come perforazione del ventricolo sinistro, stroke, infarto miocardico e insufficienza aortica severa. La sopravvivenza e lo status funzionale a breve termine sono migliorati, soprattutto nei pazienti con una frazione di eiezione abbastanza conservata, mentre a lungo termine la sopravvivenza libera da eventi è molto simile a quella della storia naturale della stenosi aortica non trattata.

[20]

Sostituzione della valvola aortica. La sostituzione della valvola aortica è raccomandata nei pazienti che hanno una stenosi aortica severa e sintomatica, in cui costituisce un'indicazione di classe I. A tutti i pazienti con queste caratteristiche dovrebbe essere garantita la possibilità di sostituzione della valvola aortica a meno di serie comorbidità che limitano l'aspettativa e la qualità della vita.

I pazienti con stenosi aortica severa ma asintomatici vengono in genere monitorati periodicamente per valutare la progressione della patologia e lo sviluppo dei sintomi, che è inevitabile quando la patologia raggiunge tale grado di gravità. In questa categoria di pazienti si tende a sostituire la valvola aortica solo nei casi in cui si abbia una frazione di eiezione ridotta; se devono essere sottoposti a chirurgia cardiaca per altre patologie e nei casi in cui la stenosi aortica sia molto severa (con velocità > 5 m/s o gradiente medio > 60 mmHg) perché in quest'ultimo caso i pazienti tendono ad avere una progressione più rapida della patologia e l'insorgenza dei sintomi è inevitabile.

Nei casi in cui la stenosi aortica sia di grado moderato, può essere posta indicazione all'intervento nei casi in cui vi siano sintomi sicuramente attribuibili alla stenosi aortica; in caso di necessità di intervento cardiocirurgico per altri motivi o se è presente disfunzione sistolica ventricolare sinistra. [13,20]

La sostituzione della valvola aortica può avvenire per via chirurgica o percutanea.

La scelta dell'intervento si basa sul rischio operatorio, sulla fragilità e sulle comorbidità del paziente e viene condivisa nell'ambito di un heart team. La sostituzione chirurgica è considerata primariamente in caso di pazienti con rischio operatorio basso o moderato e in caso di pazienti con patologia

coronarica multivasale, la sostituzione percutanea viene invece proposta per pazienti a rischio alto. Non è indicata la sostituzione valvolare per pazienti che hanno un'aspettativa di vita inferiore ad un anno. [20]

La sostituzione valvolare percutanea può essere fatta impiegando due tipi di protesi: autoespandibili o espandibili tramite palloncino, queste ultime si associano ad un rischio minore di rigurgito paravalvolare. [20]

Le principali complicanze della sostituzione valvolare, e in particolare di quella percutanea, sono il rigurgito paravalvolare e la compromissione del sistema di conduzione che avviene a causa di compressione; ischemia o traumatismi, con necessità di impianto di un pacemaker permanente. [13,20]

2. BACKGROUND E SCOPO DELLO STUDIO

2.1 Background. La funzione sistolica del ventricolo sinistro è oggi comunemente valutata utilizzando la frazione di eiezione (FE) ottenuta mediante ecocardiografia bidimensionale (2D) e il global longitudinal strain (GLS) ottenuto mediante ecocardiografia speckle-tracking. Tuttavia, questi parametri hanno dei limiti applicativi nei pazienti con stenosi aortica, in quanto non tengono conto dell'effetto del postcarico, che è un determinante fondamentale della funzione sistolica nei pazienti con stenosi aortica. Questo limite è parzialmente superato dagli indici di lavoro miocardico, che, considerando anche il postcarico, sono più informativi riguardo la funzione sistolica del ventricolo sinistro.

Negli ultimi anni è stato sviluppato un metodo ecocardiografico per calcolare il lavoro miocardico del ventricolo sinistro in maniera non invasiva, derivandolo dalle curve pressione-strain. La pressione inserita in queste curve corrisponde alla pressione sistolica del ventricolo sinistro nei soggetti privi di stenosi aortica ma nei pazienti con stenosi aortica essa va modificata, in modo da tenere conto dell'aumentato postcarico. In particolare, alla pressione sistolica va sommato il gradiente sistolico medio transaortico. Gli indici di lavoro miocardico così ricavati hanno mostrato una buona concordanza con quelli ottenuti a partire dalla misura invasiva della pressione sistolica nel ventricolo sinistro [21].

In pazienti affetti da stenosi aortica severa, alcuni parametri di lavoro miocardico calcolati mediante ecocardiografia speckle-tracking hanno mostrato una correlazione con la gravità dei sintomi di scompenso, al contrario dei più comuni indici di funzione sistolica del ventricolo sinistro [21]. Tali parametri sono il *global work index* (GWI, lavoro totale del ventricolo sinistro durante un ciclo cardiaco) e il *global constructive work* (GCW, lavoro costruttivo, ovvero funzionale

all'accorciamento durante la sistole e al rilassamento durante la diastole). La tecnica di calcolo di questi parametri, basata, come si è detto, sull'ecocardiografia speckle tracking, è nota come "myocardial work". La migliore performance del GWI e del GCW nei pazienti con stenosi aortica può essere spiegata in base al fatto che essi, come sopra anticipato, tengono conto dell'aumentato postcarico, e possono essere considerati dunque uno specchio più affidabile della risposta maladattativa del ventricolo sinistro al postcarico stesso. In particolare, l'associazione con la gravità dei sintomi di scompenso è stata riscontrata sia per il GWI sia per il GCW [21].

Un altro parametro connesso al lavoro miocardico è il GWE (*global work efficiency*). Questo parametro si calcola come la percentuale del lavoro utile per la contrazione e il rilasciamento ventricolare rispetto al lavoro totale. Esso esprime l'efficienza miocardica ed offre una stima della performance complessiva del ventricolo sinistro. Il GWE ricavato con la tecnica del myocardial work è stato studiato nel contesto dello scompenso cardiaco con FE conservata. È emerso che un ridotto valore di GWE a riposo correla con una disfunzione sistolica subclinica, che si manifesta con una ridotta capacità di esercizio e con una maggiore congestione polmonare [22].

Nell'ambito della stenosi aortica, l'efficienza miocardica è stata valutata tramite tomografia a emissione di positroni (PET). È stato osservato che nei pazienti con stenosi aortica severa e sintomatica l'efficienza miocardica è ridotta e va incontro ad un declino progressivo, con l'evoluzione dello scompenso, dalle forme con FE moderatamente ridotta a quelle con FE severamente ridotta [23]. L'efficienza miocardica è risultata inversamente correlata alla massa cardiaca, quindi allo sviluppo dell'ipertrofia ventricolare sinistra, dal momento che essa

diminuisce all'aumentare della massa. Inoltre, è stato osservato che il sesso femminile nei pazienti con scompenso cardiaco è associato ad una più pronunciata riduzione dell'efficienza miocardica rispetto al sesso maschile [23].

Al momento attuale vi sono pochi dati sulla valutazione dell'efficienza miocardica in pazienti affetti da stenosi aortica severa utilizzando il GWE calcolato con la tecnica ecocardiografica del myocardial work. Uno studio di Fortuni et al. [21] non ha osservato differenze significative, in termini di GWE, fra pazienti con stenosi aortica severa con sintomi di classe NYHA I-II e NYHA III-IV. Tuttavia, questa osservazione non si accorda con quella fornita dalla PET, sopra citata. Per quanto riguarda le differenze di genere, non vi sono informazioni che chiariscano il comportamento del GWE nei pazienti con stenosi aortica di sesso maschile e femminile, caratterizzati da un diverso rimodellamento ventricolare sinistro.

Pertanto, sono necessari studi specifici per chiarire se il GWE valutato mediante la tecnica del myocardial work differisce in base al genere nei pazienti con stenosi aortica severa e se tale distinzione ha un significato, cioè se una diversa efficienza miocardica è associata ad un diverso rimodellamento ventricolare sinistro e ad un diverso outcome clinico.

2.2 Scopo dello studio. L'obiettivo del nostro studio è stato valutare, innanzitutto, se vi è una differenza di genere in termini di efficienza miocardica calcolata con la tecnica ecocardiografica del myocardial work (GWE) nei pazienti affetti da stenosi aortica severa sintomatica. In secondo luogo, abbiamo voluto valutare l'effetto del genere sull'associazione fra GWE e outcome. L'ipotesi è che nelle donne vi sia un'associazione maggiore e che ciò sia dovuto al diverso rimodellamento del ventricolo sinistro rispetto agli uomini.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Pazienti dello studio. Nello studio sono stati retrospettivamente arruolati 94 pazienti adulti, di cui 49 uomini e 45 donne, con diagnosi di stenosi aortica severa e sintomatica. I pazienti sono stati arruolati fra il 2016 e il 2018 e seguiti fino al 2020. Per ogni paziente, è stato analizzato l'ecocardiogramma, eseguito in un contesto ambulatoriale o durante un ricovero e sono stati raccolti i dati seguenti.

3.2 Dati demografici e clinici. Per ogni paziente i dati demografici raccolti sono stati età e sesso. È stata inoltre indagata la presenza anamnestica di:

- fibrillazione atriale;
- ipertensione;
- diabete mellito;
- insufficienza renale cronica (IRC);
- broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO);
- patologia coronarica (CAD);
- obesità;
- pregressi episodi di stroke;
- pregressi episodi di scompenso cardiaco congestizio;
- presenza di pacemaker, defibrillatore cardiaco impiantabile e resincronizzatore cardiaco;
- terapia con diuretici, β -bloccanti, ACE-inibitori e antialdosteronici.

3.3 Esame ecocardiografico standard. Al momento dell'esame ecocardiografico sono stati raccolti i seguenti parametri:

- altezza (in cm);
- peso (in kg);

- frequenza cardiaca a riposo (in bpm);
- ritmo, definito come: sinusale, fibrillazione atriale/flutter atriale, dettato da pacemaker;
- pressione arteriosa sistolica a riposo (PAS, in mmHg);
- pressione arteriosa diastolica a riposo (PAD, in mmHg).

Gli esami ecocardiografici sono stati effettuati impiegando un ecografo GE Vivid E9, E80 o S6 (GE Health Care, Milwaukee, WI, USA). Tutte le misure sono state eseguite usando il software ComPACS Rev. 10.10.20 (Medimatic, Genova, Italia) e seguendo le linee guida attuali dell'European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)/ American Society of Echocardiography (ASE) [24]. Per ogni misura eseguita con il metodo Doppler, i valori sono stati ricavati da una media ottenuta in tre cicli cardiaci in ritmo sinusale e in cinque cicli cardiaci in fibrillazione atriale.

L'area di superficie corporea (body surface area, BSA) è stata calcolata utilizzando la formula di Mosteller.

3.4 Misure e calcoli. Sono stati misurati e calcolati i seguenti parametri ecocardiografici:

- diametro telediastolico del ventricolo sinistro (DTD, in cm);
- spessore telediastolico del setto interventricolare (SIV, in cm);
- spessore telediastolico della parete posteriore del ventricolo sinistro (PP, in cm);
- massa del ventricolo sinistro indicizzata (g/m^2);
- volume telediastolico del ventricolo sinistro (VTD, in ml)
- volume telediastolico del ventricolo sinistro indicizzato (VTDi, in ml/m^2);
- frazione di eiezione (FE, in %);

- gittata sistolica indicizzata (SVi, in ml/m²);
- picco dell'onda E transmitralica (in cm/s);
- picco dell'onda A transmitralica (in cm/s);
- rapporto E/A;
- picco dell'onda e' dell'anello mitralico al Doppler tissutale (in cm/s);
- rapporto E/e';
- volume atriale sinistro indicizzato (LAVi, in ml/m²);
- pressione arteriosa polmonare sistolica (PAPS, in mmHg);
- power output (W).

Il volume del ventricolo sinistro è stato calcolato usando il metodo di Simpson biplanare. La frazione di eiezione è stata calcolata utilizzando l'approccio bidimensionale standard basato sui volumi ventricolari. Il volume dell'atrio sinistro è stato calcolato con il metodo biplanare. Lo SVi è stato calcolato con il metodo eco-Doppler, misurando innanzitutto il diametro del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (TEVS) in sezione parasternale asse-lungo e calcolando l'area del TEVS a partire dal diametro utilizzando la formula del cerchio (πr^2). E' stato quindi misurato l'integrale velocità tempo (IVT) sulla curva Doppler ad onda pulsata ottenuta posizionando il volume campione a livello del TEVS. Tale integrale è stato moltiplicato per l'area del TEVS per ottenere lo SVi. La PAPs è stata calcolata misurando la velocità di picco del rigurgito tricuspidalico e calcolando il grandeinte sistolico di picco con la equazione di Bernoulli modificata. Al gradiente sistolico massimo è stata poi sommata una stima della pressione atriale destra (basata sulle dimensioni e sull'escursione respiratoria della vena cava inferiore) per ottenere la PAPs. Il power output del ventricolo

sinistro è stato calcolato moltiplicando lo SV (non indicizzato) per la pressione arteriosa media per la frequenza cardiaca per $(1,33 \times 10^6)$.

La stenosi aortica è stata definita come severa in presenza di un'area valvolare aortica (AVA) $< 1\text{cm}^2$ e un gradiente medio > 40 mmHg o una velocità massima (Vmax) > 4 m/s, in accordo alle attuali linee guida dell'European Society of Cardiology (ESC) e dell'EACVI [25].

L'AVA è stata calcolata attraverso l'equazione di continuità. La velocità massima, il gradiente sistolico massimo e il gradiente sistolico medio sono stati ottenuti analizzando la traccia Doppler ad onda continua ottenuta a livello transvalvolare aortico. Le registrazioni Doppler sono state eseguite abitualmente nella sezione apicale 5-camere e 3-camere e in quella parasternale destra. La curva con le maggiori velocità di flusso è stata selezionata.

Le indicizzazioni sono state effettuate per la BSA, calcolata come prima descritto.

3.5 Ecocardiografia speckle tracking. Le immagini dei cicli cardiaci necessari per l'analisi della deformazione miocardica sono state acquisite nelle sezioni apicali standard 4-camere, 3-camere e 2-camere, analizzate tramite il software EchoPAC (GE Ultrasound, USA). Nella sezione apicale 3-camere il momento della chiusura della valvola aortica è stato identificato individuando l'ultimo frame sistolico del ciclo cardiaco. In ogni sezione apicale sul miocardio ventricolare sinistro è stata manualmente identificata una regione di interesse (*region of interest*, ROI), che poteva essere aggiustata dall'operatore in modo da rappresentare adeguatamente lo spessore della parete ventricolare, avendo cura di evitare il pericardio. In seguito, il software ha automaticamente diviso la regione di interesse di ogni sezione apicale in 6 segmenti, indicando la qualità del tracking di ogni segmento: in caso di qualità inaccettabile, è stato necessario eseguire

ulteriori correzioni manuali della ROi. Infine, il software ha generato le curve di strain longitudinale per ognuno dei 6 segmenti miocardici di ogni sezione. Da ogni curva di strain longitudinale è stato estratto il valore di strain longitudinale regionale. La media dei valori osservati in tutti i segmenti ha prodotto un parametro di strain longitudinale globale, definito global longitudinal strain (GLS) [26]

Tramite l'ecocardiografia speckle tracking, sono stati calcolati i seguenti parametri:

- GLS del ventricolo sinistro (in %);
- basal longitudinal strain del ventricolo sinistro (BLS, in %);
- epicardial GLS del ventricolo sinistro (in %);
- endocardial GLS del ventricolo sinistro (in %);
- E/e' strain rate (E/e' SR). Mentre lo strain è una misura che valuta il grado di deformazione dei segmenti miocardici analizzati in relazione alle loro dimensioni iniziali, lo strain rate rappresenta la velocità con cui questa deformazione avviene, espressa in s^{-1} . [26] Lo strain rate è stato ottenuto automaticamente dal software per elaborazione matematica della curva di strain.

3.6 Myocardial work. Gli indici di lavoro miocardico del ventricolo sinistro sono stati calcolati tramite lo stesso software usato per condurre l'analisi ecocardiografica dello strain longitudinale del ventricolo sinistro (EchoPAC, GE Ultrasound, USA). Per ogni paziente, dopo aver effettuato le misure di strain longitudinale del ventricolo sinistro, sono stati inseriti nel software i valori di PAS aggiustata e PAD e sono stati individuati sulle registrazioni ecocardiografiche i momenti di apertura e di chiusura della valvola aortica e di quella mitralica. Il

valore di PAS aggiustata è stato ottenuto sommando il valore di PAS misurato con lo sfigmomanometro al gradiente sistolico medio transaortico calcolato sulle curve di velocità di flusso ottenute con la tecnica Doppler ad onda continua. Il software ha combinato questi valori pressori con i valori di GLS dell'intero ciclo cardiaco per costruire una **curva pressione-strain** del ventricolo sinistro, a partire dalla quale ha calcolato quattro parametri di lavoro miocardico del ventricolo sinistro:

- GWI (global work index, mmHg%): l'area sotto l'intera curva pressione-strain, calcolata dalla chiusura all'apertura della valvola mitrale. Questo indice fornisce una stima complessiva del lavoro del ventricolo sinistro;
- GCW (global constructive index, mmHg%): il lavoro costruttivo, derivante dall'accorciamento miocardico in sistole e dall'allungamento miocardico durante il periodo di rilasciamento isometrico;
- GWW (global wasted work, mmHg%): il lavoro sprecato, compiuto per generare un allungamento miocardico durante la sistole e un accorciamento durante il periodo di rilasciamento isovolumetrico (è un lavoro che non contribuisce all'eiezione del ventricolo sinistro durante la sistole nè al riempimento durante la diastole);
- GWE (global work efficiency, %): l'efficienza miocardica, calcolata come il rapporto tra GCW e la somma di GCW e GWW. Questo indice esprime la percentuale del lavoro totale del ventricolo sinistro funzionale all'allungamento durante la diastole e all'accorciamento durante la sistole, fornendo una stima complessiva della performance del ventricolo sinistro [27,28].

3.7 Follow-up. Durante il follow-up, sono stati verificati l'eventuale insorgenza di episodi di scompenso cardiaco congestizio con necessità di ricovero e l'eventuale

decesso. E' stato considerato il primo evento nel caso di due eventi nello stesso paziente. È stato inoltre considerato, per ogni paziente, l'esecuzione di un eventuale intervento di sostituzione valvolare aortica o TAVI.

3.8 Outcome. L'outcome è stato definito come morte e ricovero per scompenso cardiaco prima della sostituzione valvolare o TAVI (end-point composito) ed è stato valutato dopo un follow-up della durata media di 1.059 giorni (range: 354-1704 giorni).

3.9 Analisi statistica. La distribuzione normale è stata testata con il test di Kolmogorov-Smirnov. Le variabili quantitative sono state descritte come media \pm deviazione standard mentre le variabili qualitative come conteggi e percentuali. I valori continui sono stati confrontati con il test t di Student e le frequenze con il chi quadrato. La discriminazione dei gruppi che hanno raggiunto e non hanno raggiunto l'endpoint è stata effettuata con le curve ROC. E' stata effettuata l'analisi multivariata di Cox per valutare l'associazione del GWE, del GLS e della FE del ventricolo sinistro con l'outcome. Sono state costruite le curve di Kaplan-Meier per l'analisi dell'outcome nel senso femminile in base al cutoff di GWE ottenuto dalla curva ROC. La significatività statistica è stata accettata per un valore di $p < 0,05$.

4. RISULTATI

4.1 Caratteristiche cliniche dei pazienti. Le caratteristiche cliniche dei pazienti, sia come popolazione generale sia divisi in base al sesso, sono mostrate in tabella

I

	Popolazione generale (n=94)		Maschi (n=49)		Femmine (n=45)		P
	Media ± DS o N assoluto	N %	Media ± DS o N assoluto	N %	Media ± DS o N assoluto	N %	
Età (anni)	80 ± 9	-	78 ± 10	-	82 ± 7	-	0,028
BSA (m2)	1,84 ± 0,19	-	1,92 ± 0,16	-	1,76 ± 0,18	-	<0,0001
FA	43	46	18	37	25	56	0,067
Ipertensione	74	79	37	76	37	82	0,427
Diabete mellito	27	29	15	31	12	27	0,673
IRC	24	26	13	27	11	24	0,817
BPCO	12	13	8	16	4	9	0,280
CAD	45	48	28	57	17	38	0,06
Obesità	16	17	7	14	9	20	0,461
Stroke	12	13	7	14	5	11	0,645
Diuretici	72	77	35	71	37	82	0,217
B-bloccanti	47	50	27	55	20	44	0,302
ACEI/ARBS	59	63	34	69	25	55	0,166
Antialdosteronici	27	29	14	28	13	29	0,973

Tabella I. Caratteristiche cliniche dei pazienti. DS = deviazione standard.

I pazienti avevano un'età media di 80 ± 9 anni; gli uomini avevano un'età media di 78 ± 10 anni mentre le donne di 82 ± 7 anni. La differenza di età fra i due sessi risultava statisticamente significativa.

L'indice di superficie corporea (BSA) era $1,84 \pm 0,19$ m² nella popolazione generale; $1,92 \pm 0,16$ m² negli uomini e $1,76 \pm 0,18$ m² nelle donne. Anche per questo parametro, la differenza fra i due sessi raggiungeva la significatività statistica.

Il 46% dei pazienti presentava fibrillazione atriale: 18 (37%) uomini e 25 (56%) donne. Il 79% dei pazienti era affetto da ipertensione arteriosa: 37 (76%) uomini e 37 (82%) donne. Il diabete mellito era presente nel 29% dei pazienti: 15 (31%) uomini e 12 (27%) donne; l'insufficienza renale cronica (IRC) nel 26% dei pazienti: 13 (27%) uomini e 11 (24%) donne; la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) nel 13% dei pazienti: 8 (16%) uomini e 4 (9%) donne. Il 48% dei pazienti era affetto da aterosclerosi coronarica: 28 (57%) uomini e 17 (38%) donne. Il 17% dei pazienti era affetto da obesità: 7 (14%) uomini e 9 (20%) donne. Il 13% dei pazienti aveva avuto un pregresso episodio di stroke: 7 (14%) uomini e 5 (11%) donne.

Per quanto riguarda la terapia, 72 (77%) pazienti erano in trattamento con diuretici: 35 (71%) uomini e 37 (82%) donne; 47 (50%) assumevano B-bloccanti: 27 (55%) uomini e 20 (44%) donne; 59 (63%) ACEI/ARBS: 34 (69%) uomini e 25 (55%) donne e 27 (29%) antialdosteronici: 14 (28%) uomini e 13 (29%) donne. Né le comorbilità né la terapia sono risultate significativamente diverse fra maschi e femmine.

4.2 Caratteristiche ecocardiografiche dei pazienti in generale. Nella tabella II sono mostrati i dati ecocardiografici raccolti nella popolazione totale.

	Popolazione generale (n=94)	Maschi (n=49)	Femmine (n=45)	P
	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS	
PAS (mmHg)	132 ± 20	131 ± 18	133 ± 22	0,62
PAD (mmHg)	74 ± 12	75 ± 12	74 ± 12	0,68
DTD (cm)	5 ± 0,79	5 ± 0,79	5 ± 0,79	0,22
DTDi (cm/m ²)	2,57 ± 0,62	2,5 ± 0,59	2,7 ± 0,64	0,118
SIV (cm)	1,32 ± 0,23	1,33 ± 0,24	1,3 ± 0,22	1
PP (cm)	1,2 ± 0,2	1,21 ± 0,18	1,2 ± 0,15	1
Massa indicizzata (g/m ²)	180 ± 65	180 ± 64	180 ± 66	1
VTD (ml)	122 ± 43	140 ± 45	104 ± 31	<0,001
VTDi (ml/m ²)	66 ± 23	73 ± 25	59 ± 17	0,022
FE (%)	50 ± 14	49 ± 15	51 ± 13	0,3
SVI (ml/m ²)	39 ± 12	40 ± 13	39 ± 11	0,09
E (m/sec)	0,95 ± 0,32	0,94 ± 0,33	0,95 ± 0,36	1
E/A	1,14 ± 0,79	1,25 ± 0,89	1 ± 0,61	0,34
E/e'	15 ± 0,33	13 ± 5	16 ± 8	0,03
LAVI (ml/m ²)	55 ± 25	48 ± 12	62 ± 33	0,006
PAPS (mmHg)	39 ± 14	36 ± 10	41 ± 16	0,07
GLS (%)	-11 ± 4	-12 ± 4	-11 ± 4	0,32
BLS (%)	-9 ± 5	-9 ± 4	-8 ± 5	0,08
GLS EPI (%)	-10 ± 3	-10 ± 4	-9 ± 3	0,49
GLS ENDO (%)	-14 ± 5	-14 ± 5	-13 ± 5	0,33
E/e' SR	148 ± 68	149 ± 71	147 ± 66	1
Power output (W)	67 ± 23	68 ± 22	64 ± 23	0,39
GWl (mmHg%)	1606 ± 745	1667 ± 719	1536 ± 774	0,39
GCW (mmHg%)	1890 ± 789	1968 ± 791	1802 ± 787	0,3
GWw (mmHg%)	237 ± 140	217 ± 146	259 ± 130	0,14
GWE (%)	86 ± 8	87 ± 8	83 ± 8	0,02
AVA (cm ²)	0,81 ± 0,22	0,83 ± 0,22	0,79 ± 0,21	0,37
AVAi (cm ² /m ²)	0,44 ± 0,12	0,43 ± 0,11	0,45 ± 0,12	1
Gradiente medio (mmHg)	39 ± 17	40 ± 16	38 ± 19	0,8

Tabella II. Caratteristiche ecocardiografiche dei pazienti.

E' stato osservato un aumento della massa ventricolare sinistra indicizzata senza dilatazione cavitaria, una disfunzione sistolica ventricolare sinistra lieve in termini di frazione di eiezione e più marcata in termini di GLS, uno stroke volume sistolico preservato (fenotipo *normal flow*) e una disfunzione diastolica (E/e' aumentato, volume atriale sinistro aumentato) con lieve aumento della PAPS. In sostanza si tratta di una popolazione di pazienti con stenosi aortica severa associata a disfunzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro, quadro fenotipico compatibile con i sintomi riferiti dai pazienti. Dal punto di vista dei parametri legati al myocardial work, GWI, GCW e GWE risultavano tutti ridotti rispetto ai valori di riferimento normali mentre il GWW era aumentato. Il gradiente sistolico medio transaortico era compatibile con stenosi aortica ad alto gradiente. Nel complesso, pertanto, la stenosi aortica risultava del tipo normal flow-high gradient.

All'analisi di regressione lineare univariata nella popolazione generale, il GWE è risultato significativamente correlato in modo inverso con il rapporto E/e' e il VTDi e direttamente con la FE (tabella III). All'analisi multivariata la FE è rimasta significativamente correlata in modo indipendente con il GWE (tabella III).

	Analisi univariata			Analisi multivariata (N=64)	
	N	R	P	R	P
FE	91	0,49	<0,0001	0,503	<0,0001
E/e'	64	-0,34	0,0069	-0,335	NS
Massa ind	91	-0,162	0,125	-0,219	NS
VTDi	91	-0,218	0,0375	-0,264	NS

Tabella III. Correlazioni fra GWE e parametri ecocardiografici standard.

4.3 Caratteristiche ecocardiografiche dei pazienti in relazione al sesso. Nella tabella II sono mostrati i dati ecocardiografici ottenuti suddividendo i pazienti in due sottogruppi sulla base del sesso.

Per quanto riguarda l'ecocardiografia convenzionale, fra i due sessi sono state riscontrate differenze significative in termini di: **rapporto E/e'** (maggiore nelle femmine), **LAVI** (maggiore nelle femmine) e **VTD e VTDi** (minori nelle femmine). Va sottolineato che entrambi i sessi presentavano un lieve aumento della PAPS, con una tendenza (non statisticamente significativa) a valori maggiori nelle femmine.

Relativamente ai parametri ottenuti con il myocardial work, il **GWE** è risultato minore nelle femmine. Le differenze medie osservate nei due sessi fra **GWl** e **GCW** (in riduzione nelle donne) e **GWw** (in aumento nelle donne) non sono risultate statisticamente significative considerando la grandezza del campione utilizzato. Il confronto fra il GWE osservato nei maschi e nelle femmine è mostrato nella figura 1.

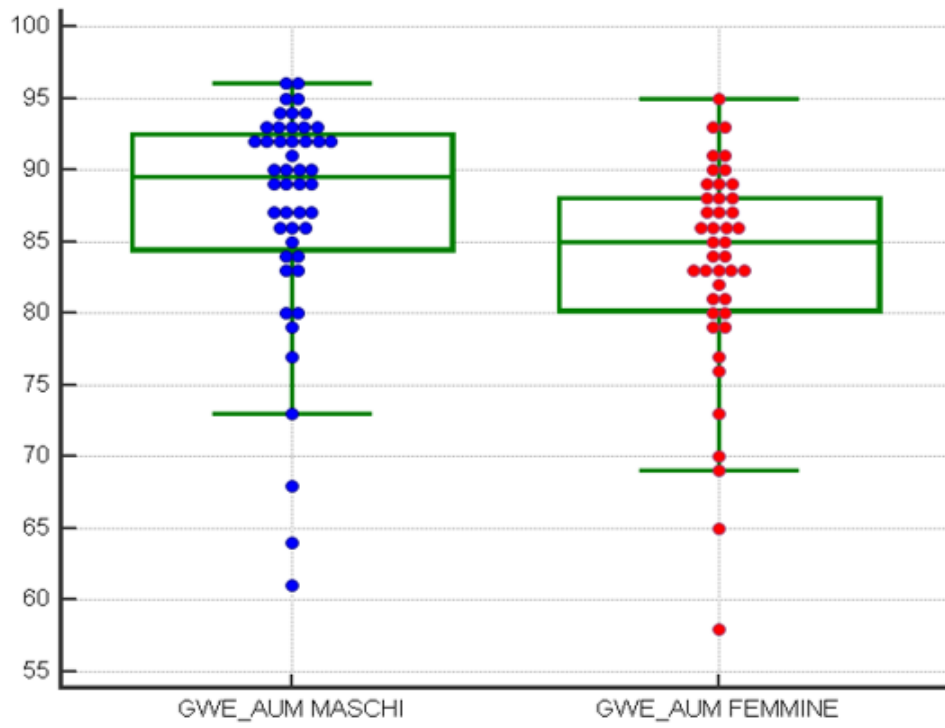


Figura 1. Confronto GWE tra maschi e femmine.

All'analisi di regressione lineare univariata nei maschi, il GWE è risultato significativamente correlato in modo inverso con il rapporto E/e', la massa ventricolare indicizzata e il VTDi e direttamente con la FE (tabella IV). All'analisi multivariata la FE è rimasta significativamente correlata in modo indipendente con il GWE (tabella IV).

	Analisi univariata			Analisi multivariata (N=37)	
	N	R	P	R	P
FE	48	0,553	<0,0001	0,585	0,0001
E/e'	37	-0,464	0,0038	-0,464	NS
Massa ind	48	-0,336	0,0194	-0,440	NS
VTDi	48	-0,370	0,0096	-0,350	NS

Tabella IV. Correlazioni fra GWE e parametri ecocardiografici standard nel sesso maschile.

Per quanto riguarda il sesso femminile, il GWE è risultato significativamente correlato in modo diretto con la FE sia all'analisi univariata sia a quella multivariata (tabella V). Va detto, tuttavia, che il numero di pazienti di sesso femminile con E/e' disponibile per l'analisi era solo di 27 pazienti.

	Analisi univariata			Analisi multivariata (N=27)	
	N	R	P	R	P
FE	43	0,473	0,0013	0,434	0,0236
E/e'	27	-0,163	0,417	-0,163	NS
Massa ind	43	-0,124	0,430	-0,217	NS
VTDi	43	-0,224	0,149	-0,328	NS

Tabella V. Correlazioni fra GWE e parametri ecocardiografici standard nel sesso femminile.

4.4 Outcome. In tabella VI è mostrato il numero assoluto e percentuale di pazienti che hanno presentato l'end-point composito di morte e scompenso cardiaco nel corso del follow-up prima del trattamento (chirurgico/interventistico) della stenosi aortica. L'end-point si è verificato in 25 (27%) pazienti ed è stata osservata una differenza statisticamente significativa fra i due sessi: l'end-point è stato rilevato in 18 (64%) donne e in 7 (15%) uomini.

	Popolazione generale (n=94)		Maschi (n=49)		Femmine (n=45)		P
	N assoluto	N%	N assoluto	N%	N assoluto	N%	
End-point	25	27	7	15	18	64	0,005

Tabella VI. Endpoint composito di morte e scompenso cardiaco.

I pazienti che hanno raggiunto l'end-point differivano significativamente per alcune caratteristiche, riportate nella tabella VII. In particolare, i pazienti che hanno raggiunto l'end-point avevano: una FE più bassa, un GLS e un GLS endocardico più bassi in valore assoluto, un E/e' SR più alto, una maggiore PAPS, GWI, GCW e GWE minori e anche un'area della valvola aortica non indicizzata più piccola. Inoltre, questi pazienti avevano un'età media maggiore rispetto a quelli che non hanno raggiunto l'endpoint. In sostanza, questi dati mostrano che il profilo del paziente che ha raggiunto l'end-point è, oltre al sesso femminile prevalente, quello di un'età maggiore, una peggiore disfunzione sistolica e diastolica e, dal punto di vista del myocardial work, un lavoro miocardico globale minore e un'efficienza miocardica peggiore.

	End-point no N= 69 (73%)	End-point si N= 25 (27%)	P
Parametro	Media ± DS o N assoluto	Media ± DS o N assoluto	
Età (anni)	79 ± 8	85 ± 6	0,001
Sesso (M/F)	42/27	7/18	0,005
PAS (mmHg)	134 ± 21	129 ± 19	0,299
PAD (mmHg)	75 ± 13	74 ± 10	0,728
DTD (cm)	4,8 ± 0,9	4,9 ± 0,7	0,616
DTDi (cm/m2)	2,54 ± 0,58	2,64 ± 0,72	0,491
SIV (cm)	1,31 ± 0,21	1,31 ± 0,24	1
PP (cm)	1,19 ± 0,17	1,25 ± 0,17	0,134
Massa ind (g/m ²)	176 ± 67	188 ± 60	0,38
VTD (ml)	125 ± 44	115 ± 37	0,31
VTDi (ml/m2)	67 ± 24	65 ± 19	0,708
FE (%)	52 ± 13	45 ± 16	0,03
SVI (ml/m2)	40 ± 12	37 ± 11	0,277
E (m/sec)	92 ± 34	100 ± 31	0,3
E/A	1,09 ± 0,77	1,3 ± 0,83	0,255
E/e'	14 ± 6,9	15 ± 5,9	0,521
LAVI (ml/m2)	52 ± 25	62 ± 25	0,09
PAPS (mmHg)	36 ± 13	47 ± 12	0,0004
GLS (%)	- 12 ± 4	-10 ± 4	0,04
BLS (%)	- 9 ± 5	-7 ± 4	0,07
GLS EPI (%)	-10 ± 3	-8 ± 3	0,05
GLS ENDO (%)	-15 ± 5	-11 ± 4	0,005
E/e' SR	132 ± 57	190 ± 78	0,0002
Power output	69 ± 22	61 ± 24	0,132
GWI (mmHg%)	1709 ± 740	1332 ± 698	0,03
GCW (mmHg%)	1998 ± 766	1605 ± 794	0,03
GWW (mmHg%)	224 ± 121	270 ± 179	0,16
GWE (%)	87 ± 7	82 ± 9	0,01
AVA (cm ²)	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,035
AVAi (cm2/m2)	0,45 ± 0,11	0,4 ± 0,11	0,055
Grad medio (mmHg)	39 ± 17	39 ± 19	1

Tabella VII. Confronto fra le variabili misurate nello studio fra i pazienti che hanno raggiunto e non hanno raggiunto l'endpoint.

4.5 Discriminazione dell'endpoint. I parametri ecocardiografici di base risultati differenti fra coloro che hanno raggiunto e non hanno raggiunto l'endpoint sono stati confrontati nella loro capacità discriminativa dell'endpoint utilizzando le curve ROC. I risultati dell'analisi sono riportati nella tabella VIII.

Parametro	AUC	Standard error	95% CI	P
FE (%)	0,623	0,0703	0,515, 0,722	
AVA (cm ²)	0,653	0,0683	0,546, 0,750	
E/e' SR	0,663	0,0661	0,551, 0,763	0,0135
GLS (%)	0,679	0,0615	0,546, 0,750	
PAPS (mmHg)	0,692	0,0734	0,579, 0,791	0,0089
GLS ENDO (%)	0,706	0,0592	0,601, 0,797	
GCW (mmHg%)	0,766	0,0512	0,666, 0,848	<0,0001
GWI (mmHg%)	0,776	0,0489	0,677, 0,857	<0,0001
GWE (%)	0,801	0,0484	0,705, 0,878	<0,0001

Tabella VIII. Risultato dell'analisi effettuata utilizzando le curve ROC per confrontare la capacità discriminativa di diversi parametri ecocardiografici.

Il GWE è risultato il parametro in grado di discriminare meglio l'outcome. In particolare, il cutoff dell'85% di GWE aveva una sensibilità discriminativa del 68% e una specificità dell'80% (figura 2). Il miglior cutoff discriminativo della FE è risultato 30% e del GLS 12%.

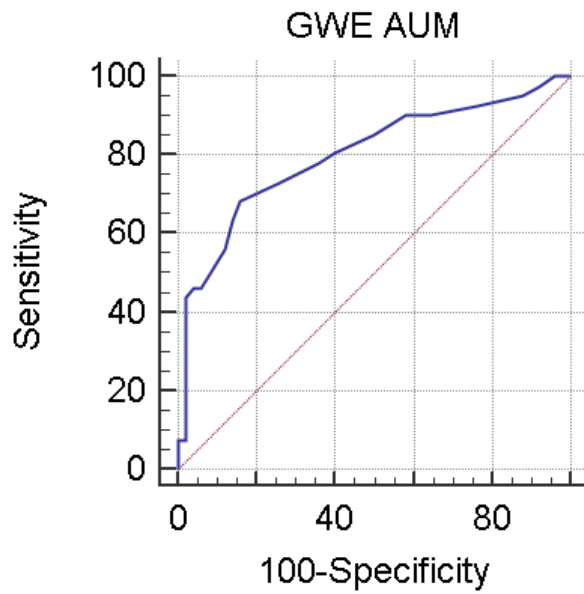


Figura 2. Curva ROC relativa al GWE.

4.6 Associazione fra GWE ed outcome. È stata effettuata un'analisi di Cox multivariata per valutare l'associazione delle variabili sesso, FE, GLS e GWE con il verificarsi dell'end-point di outcome. Il numero di variabili è stato contenuto in relazione al numero di eventi (N=25) fra i pazienti dello studio (tabella IX).

Covariate (N=90)	P	HR	95% CI HR
Sesso	0,0134	2,91	1,253, 6,732
GWE (per 5% di riduzione)	0,0486	1,24	1,002, 1,534
FE	NS	-	-
GLS	NS	-	-

Tabella IX. Analisi multivariata di Cox nella popolazione generale.

E' emerso che il sesso e il GWE sono significativamente associate con l'endpoint di outcome mentre FE e GLS non lo sono.

L'analisi multivariata di Cox è stata ripetuta separatamente nei due sessi. Nei maschi nessuna delle variabili testate è risultata significativamente associata all'end-point (tabella X).

Covariate (N=48)	P	HR	95% CI HR
GWE	NS	-	-
FE	NS	-	-
GLS	NS	-	-

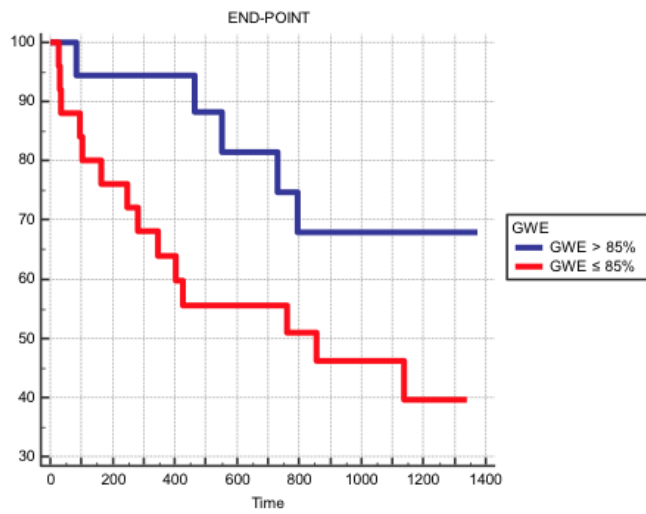
Tabella X. Analisi multivariata di Cox nei pazienti di sesso maschile.

Al contrario, nelle femmine il GWE ha mostrato una capacità associativa nei confronti dell'endpoint di outcome mentre FE e GLS non sono risultate associate (tabella XI).

Covariate (N=42)	P	HR	95% CI HR
GWE (per 5% di riduzione)	0,0325	1,34	1,026, 1,749
FE	NS	-	-
GLS	NS	-	-

Tabella XI. Analisi multivariata di Cox nei pazienti di sesso femminile.

La figura 3 riporta le curve di Kaplan-Meier costruite utilizzando il cutoff dell'85% del GWE nel sesso femminile. Come si può osservare, esiste una differenza di outcome associata ad un diverso GWE.



Number at risk

Time	0	200	400	600	800	1000	1200	1400
Group: 0	24	23	21	16	16	11	7	0
Group: 1	21	20	18	14	12	9	5	0

Figura 3. Curve di Kaplan-Meier nel sesso femminile in relazione al cut-off di 85% di GWE.

5. DISCUSSIONE

In questo studio abbiamo analizzato le differenze correlate al genere nei pazienti con stenosi aortica dal punto di vista dell'efficienza miocardica calcolata con la tecnica del myocardial work. E' emerso che:

1. a parità di gravità di stenosi aortica sintomatica, l'efficienza miocardica (GWE) risulta significativamente ridotta nelle donne;
2. nel sesso femminile, ma non in quello maschile, la ridotta efficienza miocardica (GWE \leq 85%) è associata ad un outcome più sfavorevole prima del trattamento (chirurgico o interventistico) della stenosi aortica.

Questo studio ha anche confermato un diverso rimodellamento ventricolare sinistro nei pazienti dei due sessi con stenosi aortica di pari gravità. In particolare, negli uomini si osserva un maggior volume telediastolico della camera ventricolare sinistra, mentre nelle donne il ventricolo sinistro è più piccolo e vi sono segni di maggiore disfunzione diastolica. I parametri classici di funzione sistolica ventricolare sinistra sono invece sovrapponibili fra i due sessi.

5.1 Il rimodellamento ventricolare sinistro nella stenosi aortica: differenze di genere. Dal nostro studio è emerso che all'analisi ecocardiografica gli uomini presentavano valori di volume telediastolico, indicizzato e non, significativamente superiori rispetto a quelli presenti nel sesso femminile. Al contrario, nel sesso femminile sono state riscontrate alterazioni principalmente a carico dei parametri che rispecchiano la funzione diastolica e la pressione di riempimento ventricolare. Infatti, all'esame ecocardiografico le donne hanno presentato valori aumentati del volume atriale sinistro indicizzato e del rapporto E/e'. Inoltre, la PAPS era aumentata, con un trend (non significativo) verso valori maggiori nelle donne rispetto agli uomini. In letteratura, si possono trovare dati a

supporto di queste osservazioni.

Capoulade et al [29] hanno studiato tramite ecocardiografia pazienti con stenosi aortica e con FE conservata. Hanno distinto quattro diversi pattern di ipertrofia basandosi sui valori della massa ventricolare sinistra indicizzata e dello spessore parietale. Da questo studio è emerso che le donne tendevano a sviluppare principalmente i pattern di rimodellamento concentrico e di ipertrofia concentrica, mentre negli uomini era stato riscontrato maggiormente il pattern di ipertrofia eccentrica. Inoltre, è stato osservato che l'ipertrofia concentrica aveva un impatto prognostico nel predire la mortalità nel sesso femminile, ma non in quello maschile [29]. In questo studio è stato ipotizzato che il motivo dell'impatto prognostico dell'ipertrofia concentrica potesse risiedere, fra i vari fattori, nel fatto che l'ipertrofia concentrica fosse associata ad una perdita di cellule miocardiche a favore di una proliferazione fibrotica.

Diversi studi hanno analizzato il ruolo prognostico della fibrosi miocardica nella stenosi aortica. Dweck et al [30] hanno sottoposto pazienti con stenosi aortica moderata o severa alla risonanza magnetica con gadolinio, al fine di distinguere diversi pattern di fibrosi sulla base del late gadolinium enhancement (LGE). Sono stati identificati vari pattern: fibrosi assente, fibrosi midwall e fibrosi infartuale. I pazienti con pattern di fibrosi midwall hanno mostrato un rischio 8 volte maggiore di mortalità da tutte le cause, a parità di gravità di stenosi aortica e presenza di malattia coronarica. Nei pazienti con pattern infartuale, il rischio di mortalità da tutte le cause era aumentato di 6 volte, nonostante essi avessero una minore FE e una maggior presenza di malattia coronarica rispetto ai pazienti con pattern di fibrosi midwall. Da analisi multivariate la fibrosi midwall è risultata un predittore indipendente di mortalità da tutte le cause, al contrario della

fibrosi infartuale. Inoltre, è stato osservato che la prognosi peggiorava con il progredire della fibrosi: un incremento dell'1% dell'LGE si associava ad un aumento del rischio di mortalità del 5% [30].

Il valore prognostico della fibrosi miocardica nella stenosi aortica è stato indagato anche con uno studio di tipo prospettico [31]. Anche in questo caso l'estensione della fibrosi è stata studiata in pazienti con stenosi aortica moderata e severa tramite la risonanza magnetica con gadolinio, e classificata in pattern sulla base dell'LGE, per distinguere le eventuali fibrosi dovute ad un precedente infarto. In questo studio il pattern di fibrosi midwall e il pattern infartuale erano associati ad un aumento del rischio di mortalità da tutte le cause a 5 anni ma, all'analisi multivariata, solo il pattern di fibrosi midwall era un predittore indipendente di mortalità, suggerendo che nel pattern di fibrosi infartuale la riduzione della sopravvivenza fosse data principalmente dalla riduzione della FE [31].

Tastet et al. [32] hanno studiato il rimodellamento ventricolare sinistro in risposta alla stenosi aortica focalizzandosi sulle differenze correlate al genere in termini di fibrosi, fattore importante nella transizione da una forma di stenosi aortica compensata ad una scompensata. Sono stati arruolati pazienti con stenosi aortica sia lieve sia moderata sia severa e la tecnica utilizzata è stata la risonanza magnetica cardiaca. La fibrosi è stata valutata quantificando l'ECV (extracellular volume) e l'LGE. Da questo studio è emerso che il sesso femminile era associato ad una maggiore estensione di fibrosi miocardica, sia in termini di ECV che in termini di LGE, rispetto al sesso maschile, in ogni grado di gravità della stenosi aortica. Inoltre, nel sesso femminile, oltre ad una maggiore estensione della fibrosi, sono stati riscontrati anche valori più elevati del rapporto E/e' , che

possono essere correlati ad una ridotta compliance del ventricolo sinistro e ad una più avanzata disfunzione diastolica nelle donne [32].

Precedentemente, si riteneva che il sesso femminile fosse meno suscettibile allo sviluppo di fibrosi, grazie all'effetto cardioprotettivo imputato agli ormoni sessuali, in particolare agli estrogeni [33,34]. La stenosi aortica si sviluppa prevalentemente nei pazienti anziani, con età maggiore di 60 anni e non è noto l'effetto che gli ormoni sessuali hanno sui processi profibrotici in età postmenopausale. Al giorno d'oggi si ritiene che uno dei fattori principali nel rimodellamento cardiaco e nei processi profibrotici sia l'attivazione cronica del sistema renina-angiotensina-aldosterone e ci sono delle evidenze che questi processi sono predominanti nel sesso femminile [35,36].

Le ripercussioni della disfunzione diastolica sono state indagate anche dal punto di vista sintomatologico. Infatti, è stato evidenziato che, mentre gli uomini tendono a riferire principalmente dolore toracico, le donne tendono a riportare principalmente dispnea, ridotta tolleranza all'esercizio fisico (misurata tramite 6-minute walking test e test al treadmill) e tendono ad avere un quadro sintomatologico corrispondente alle classi NYHA III/IV più frequentemente rispetto agli uomini [37-39]. Questi reperti si associano a dimensioni più piccole del ventricolo sinistro nelle donne e una ipertrofia più concentrica, con un aumento della pressione di riempimento che limita la capacità funzionale [37]. I nostri dati sono coerenti con tutto quanto sopra descritto.

5.2 Efficienza miocardica nella stenosi aortica. Uno studio ha mostrato che in pazienti affetti da stenosi aortica severa, alcuni parametri di lavoro miocardico, GWI e GCW, ottenuti in modo non invasivo con la tecnica del myocardial work, sono correlati con la gravità dei sintomi di scompenso, al contrario dei più

comuni parametri di funzione sistolica del ventricolo sinistro [21]. La migliore performance del GWI e del GCW nei pazienti con stenosi aortica è probabilmente dovuta alla loro capacità di rappresentare la risposta maladattativa del ventricolo sinistro all'aumentato postcarico imposto dalla stenosi valvolare.

Un altro parametro connesso al lavoro miocardico è il GWE. Questo parametro esprime l'efficienza miocardica ed è stato studiato soprattutto nel contesto dello scompenso cardiaco con FE conservata. Un GWE ridotto a riposo correla con una disfunzione sistolica subclinica, che si manifesta con una ridotta capacità di esercizio e con una maggiore congestione polmonare [22]. Pochi dati sono disponibili in letteratura sul GWE nei pazienti con stenosi aortica.

Nel nostro studio abbiamo osservato una riduzione del GWE nei pazienti con stenosi valvolare aortica severa e sintomatica in relazione ai valori di normalità della letteratura. Infatti, nella globalità dei pazienti con stenosi aortica severa il GWE è risultato $86\% \pm 8\%$, al di sotto del valore normale medio del 96% (range $94-97\%$) [40]. Nei nostri pazienti il GWE è risultato significativamente e inversamente correlato, all'analisi univariata, con il volume telediastolico ventricolare indicizzato e il rapporto E/e' ; inoltre è emersa una correlazione significativa diretta con la FE. All'analisi di regressione lineare multivariata solo la FE è risultata una variabile indipendentemente correlata al GWE. Altri autori hanno riportato una correlazione inversa fra massa ventricolare sinistra ed efficienza miocardica basandosi sulla PET in pazienti con scompenso cardiaco, anche portatori di stenosi aortica: all'aumentare della massa diminuiva l'efficienza miocardica [23]. A nostra conoscenza la correlazione fra GWE e il rapporto E/e' e il volume ventricolare sinistro indicizzato non è stata riportata da

altri autori, così come la correlazione diretta con la FE nei pazienti con stenosi aortica severa.

5.3 Differenze di genere ed efficienza miocardica nella stenosi aortica. Dal punto di vista teorico, una differenza di genere in termini di GWE potrebbe essere attesa nei pazienti con stenosi aortica severa, poichè i due sessi vanno incontro ad un diverso rimodellamento ventricolare sinistro, come è stato discusso precedentemente. L'efficienza miocardica è stata valutata mediante PET stenosi aortica e scompenso cardiaco ed è stato osservato che nelle pazienti di sesso femminile la riduzione dell'efficienza miocardica è più pronunciata [23]. Questa riduzione è stata correlata ad un maggior consumo miocardico di ossigeno nelle donne [23]. Nel nostro studio è stato osservato che, nelle donne con stenosi aortica severa e sintomatica, l'efficienza miocardica, valutata mediante GWE, è in effetti ridotta rispetto ai pazienti maschi. Questa osservazione è in linea con quanto osservato mediante PET. L'aspetto ancora più interessante del nostro studio è che la riduzione di GWE è associata ad un peggiore outcome. Questa associazione non si riscontra nei pazienti di sesso maschile. Infine, va sottolineato che altri parametri di funzione sistolica del ventricolo sinistro (FE, GLS) non sono risultati associati all'outcome in generale e nelle pazienti di sesso femminile. Questi risultati lasciano intravedere un ruolo per la valutazione del GWE mediante la tecnica del myocardial work per l'inquadramento funzionale e prognostico dei pazienti con stenosi aortica severa.

5.4 Limiti dello studio. Questo studio è retrospettivo, monocentrico e ha coinvolto una popolazione limitata di pazienti. I risultati ottenuti, pertanto, per quanto incoraggianti, vanno considerati come esplorativi e necessitano di conferma in uno studio prospettico, possibilmente multicentrico, da condurre su

un'ampia popolazione di pazienti.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Stewart, B Fendley, David Siscovick, Bonnie K Lind, Julius M Gardin, John S Gottdiener, Vivienne E Smith, Dalane W Kitzman, e Catherine M Otto. «Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease» 29, n. 3 (s.d.): 5.
2. Nkomo, Vuyisile T, Julius M Gardin, Thomas N Skelton, John S Gottdiener, Christopher G Scott, e Maurice Enriquez-Sarano. «Burden of Valvular Heart Diseases: A Population-Based Study». *The Lancet* 368, n. 9540 (settembre 2006): 1005–11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69208-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69208-8).
3. Sengeløv, Morten, Susan Cheng, Tor Biering-Sørensen, Kunihiro Matsushita, Suma Konety, Scott D. Solomon, Aaron R. Folsom, e Amil M. Shah. «Ideal Cardiovascular Health and the Prevalence and Severity of Aortic Stenosis in Elderly Patients». *Journal of the American Heart Association* 7, n. 3 (6 febbraio 2018): e007234. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007234>.
4. Dutta, Punashi, Jeanne F. James, Hail Kazik, e Joy Lincoln. «Genetic and Developmental Contributors to Aortic Stenosis». *Circulation Research* 128, n. 9 (30 aprile 2021): 1330–43. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317978>.
5. Blase A Carabello, Walter J Paulus. «Aortic stenosis». *The Lancet* 373: 956–66 (19 febbraio 2019) DOI:10.1016/S0140-6736(09)60211-7
6. Carabello, Blase A. «Introduction to Aortic Stenosis». *Circulation Research* 113, n. 2 (5 luglio 2013): 179–85. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300156>.
7. Lloyd-Jones, Donald M., Yuling Hong, Darwin Labarthe, Dariush Mozaffarian, Lawrence J. Appel, Linda Van Horn, Kurt Greenlund, et al. «Defining and Setting National Goals for Cardiovascular Health Promotion and Disease Reduction: The

American Heart Association's Strategic Impact Goal Through 2020 and Beyond». *Circulation* 121, n. 4 (2 febbraio 2010): 586–613.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703>.

8. Prasad, Yogendra, e Narendra C. Bhalodkar. «Aortic Sclerosis-a Marker of Coronary Atherosclerosis: Aortic Sclerosis-a Marker of Coronary Atherosclerosis». *Clinical Cardiology* 27, n. 12 (dicembre 2004): 671–73.
<https://doi.org/10.1002/clc.4960271202>.
9. Awan, Z., K. Alrasadi, G.A. Francis, R.A. Hegele, R. McPherson, J. Frohlich, D. Valenti, et al. «Vascular Calcifications in Homozygote Familial Hypercholesterolemia». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 28, n. 4 (aprile 2008): 777–85. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.160408>.
10. Kate, Gert-Jan R. ten, Sven Bos, Admir Dedic, Lisan A. Neefjes, Akira Kurata, Janneke G. Langendonk, Anho Liem, et al. «Increased Aortic Valve Calcification in Familial Hypercholesterolemia». *Journal of the American College of Cardiology* 66, n. 24 (dicembre 2015): 2687–95. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.087>.
11. Rassi, Andrew N., Philippe Pibarot, e Sammy Elmariah. «Left Ventricular Remodelling in Aortic Stenosis». *Canadian Journal of Cardiology* 30, n. 9 (settembre 2014): 1004–11. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.04.026>.
12. Stassen, Jan, See Hooi Ewe, Kensuke Hirasawa, Steele C Butcher, Gurpreet K Singh, Mohammed R Amanullah, Kenny Y K Sin, et al. «Left Ventricular Remodelling Patterns in Patients with Moderate Aortic Stenosis». *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 23, n. 10 (10 settembre 2022): 1326–35.
<https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac018>.
13. Iliceto, Razzolini: Manuale di cardiologia. Piccin-Nuova Libreria. Ed 2019.

14. Saeed, Sahrai, Daanyaal Wasim, Abukar Mohamed Ali, Øyvind Bleie, e John B. Chambers. «The Electrocardiogram: Still a Useful Marker for LV Fibrosis in Aortic Stenosis». *Journal of Electrocardiology* 65 (marzo 2021): 82–87.
<https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2021.01.008>.
15. Buchner, Stefan, Kurt Debl, Josef Haimerl, Behrus Djavidani, Florian Poschenrieder, Stefan Feuerbach, Guenter AJ Riegger, e Andreas Luchner. «Electrocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy in Aortic Valve Disease: Evaluation of ECG Criteria by Cardiovascular Magnetic Resonance». *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 11, n. 1 (dicembre 2009): 18.
<https://doi.org/10.1186/1532-429X-11-18>.
16. Coisne, Augustin, Sandro Ninni, François Pontana, Samy Aghezzaf, Florent Janvier, Stéphanie Mouton, Hélène Ridon, et al. «Clinical Significance of Electrocardiographic Markers of Myocardial Damage Prior to Aortic Valve Replacement». *International Journal of Cardiology* 307 (maggio 2020): 130–35.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.01.073>.
17. Greve, Anders M., Kurt Boman, Christa Gohlke-Baerwolf, Y. Antero Kesäniemi, Christoph Nienaber, Simon Ray, Kenneth Egstrup, et al. «Clinical Implications of Electrocardiographic Left Ventricular Strain and Hypertrophy in Asymptomatic Patients With Aortic Stenosis: The Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis Study». *Circulation* 125, n. 2 (17 gennaio 2012): 346–53.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.049759>.
18. Zigelman, Charles Z., e Patti M. Edelstein. «Aortic Valve Stenosis». *Anesthesiology Clinics* 27, n. 3 (settembre 2009): 519–32.
<https://doi.org/10.1016/j.anclin.2009.07.012>.

19. Rajani, Ronak, Jane Hancock, e John B Chambers. «The Art of Assessing Aortic Stenosis». *Heart* 98, n. Suppl 4 (novembre 2012): iv14–22.
<https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302392>.
20. Kanwar, Amrit, Jeremy J. Thaden, e Vuyisile T. Nkomo. «Management of Patients With Aortic Valve Stenosis». *Mayo Clinic Proceedings* 93, n. 4 (aprile 2018): 488–508. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.01.020>.
21. Fortuni, Federico, Steele C. Butcher, Frank van der Kley, Rodolfo P. Lustosa, Ioannis Karalis, Arend de Weger, Silvia G. Priori, et al. «Left Ventricular Myocardial Work in Patients with Severe Aortic Stenosis». *Journal of the American Society of Echocardiography* 34, n. 3 (marzo 2021): 257–66.
<https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.10.014>.
22. D’Andrea, Antonello, Federica Ilardi, Flavio D’Ascenzi, Francesco Bandera, Giovanni Benfari, Roberta Esposito, Alessandro Malagoli, et al. «Impaired Myocardial Work Efficiency in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction». *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 22, n. 11 (19 ottobre 2021): 1312–20. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab153>.
23. Hansen, Kristoffer Berg, Jens Sørensen, Nils Henrik Hansson, Roni Nielsen, Anders Hostrup Larsen, Jørgen Frøkiær, Lars Poulsen Tolbod, Lars Christian Gormsen, Hendrik Johannes Harms, e Henrik Wiggers. «Myocardial Efficiency in Patients with Different Aetiologies and Stages of Heart Failure». *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 23, n. 3 (22 febbraio 2022): 328–37.
<https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab227>.
24. Lang, Roberto M., Luigi P. Badano, Victor Mor-Avi, Jonathan Afilalo, Anderson Armstrong, Laura Ernande, Frank A. Flachskampf, et al. «Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of

Cardiovascular Imaging». *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* 16, n. 3 (marzo 2015): 233–71. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>.

25. Falk, Volkmar, Per Johan Holm, Bernard Lung, Patrizio Lancellotti, Emmanuel Lansac, Daniel Rodriguez Munoz, e Raphael Rosenhek. «2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease», s.d., 53.
26. Mondillo, Sergio, Maurizio Galderisi, Donato Mele, Matteo Cameli, Vincenzo Schiano Lomoriello, Valerio Zacà, Piercarlo Ballo, et al. «Speckle-Tracking Echocardiography: A New Technique for Assessing Myocardial Function». *Journal of Ultrasound in Medicine* 30, n. 1 (gennaio 2011): 71–83.
<https://doi.org/10.7863/jum.2011.30.1.71>.
27. Russell, Kristoffer, Morten Eriksen, Lars Aaberge, Nils Wilhelmsen, Helge Skulstad, Espen W. Remme, Kristina H. Haugaa, et al. «A Novel Clinical Method for Quantification of Regional Left Ventricular Pressure–Strain Loop Area: A Non-Invasive Index of Myocardial Work». *European Heart Journal* 33, n. 6 (marzo 2012): 724–33. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs016>.
28. Boe, Espen, Helge Skulstad, e Otto A Smiseth. «Myocardial Work by Echocardiography: A Novel Method Ready for Clinical Testing». *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 20, n. 1 (1 gennaio 2019): 18–20.
<https://doi.org/10.1093/ehjci/jev156>.
29. Capoulade, Romain, Marie-Annick Clavel, Florent Le Ven, Abdellaziz Dahou, Christophe Thébault, Lionel Tastet, Mylène Shen, et al. «Impact of Left Ventricular Remodelling Patterns on Outcomes in Patients with Aortic Stenosis». *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 18, n. 12 (1 dicembre 2017): 1378–87.
<https://doi.org/10.1093/ehjci/jew288>.

30. Dweck, Marc R., Sanjiv Joshi, Timothy Murigu, Francisco Alpendurada, Andrew Jabbour, Giovanni Melina, Winston Banya, et al. «Midwall Fibrosis Is an Independent Predictor of Mortality in Patients With Aortic Stenosis». *Journal of the American College of Cardiology* 58, n. 12 (settembre 2011): 1271–79.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.064>.
31. Vassiliou, Vassilios S., Aris Perperoglou, Claire E. Raphael, Sanjiv Joshi, Tamir Malley, Russell Everett, Brian Halliday, Dudley J. Pennell, Marc R. Dweck, e Sanjay K. Prasad. «Midwall Fibrosis and 5-Year Outcome in Moderate and Severe Aortic Stenosis». *Journal of the American College of Cardiology* 69, n. 13 (aprile 2017): 1755–56. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.034>.
32. Tastet, Lionel, Jacek Kwiecinski, Philippe Pibarot, Romain Capoulade, Russell J. Everett, David E. Newby, Mylène Shen, et al. «Sex-Related Differences in the Extent of Myocardial Fibrosis in Patients With Aortic Valve Stenosis». *JACC: Cardiovascular Imaging* 13, n. 3 (marzo 2020): 699–711.
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.06.014>.
33. Patten, Richard D., Isaac Pourati, Mark J. Aronovitz, Jason Baur, Flore Celestin, Xin Chen, Ashour Michael, et al. «17 β -Estradiol Reduces Cardiomyocyte Apoptosis In Vivo and In Vitro via Activation of Phospho-Inositide-3 Kinase/Akt Signaling». *Circulation Research* 95, n. 7 (ottobre 2004): 692–99.
<https://doi.org/10.1161/01.RES.0000144126.57786.89>.
34. Satoh, Minoru, Christian M. Matter, Hisakazu Ogita, Kyosuke Takeshita, Chao-Yung Wang, Gerald W. Dorn, e James K. Liao. «Inhibition of Apoptosis-Regulated Signaling Kinase-1 and Prevention of Congestive Heart Failure by Estrogen». *Circulation* 115, n. 25 (26 giugno 2007): 3197–3204.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.657981>.

35. Keller, Kaitlyn M., e Susan E. Howlett. «Sex Differences in the Biology and Pathology of the Aging Heart». *Canadian Journal of Cardiology* 32, n. 9 (settembre 2016): 1065–73. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.03.017>.
36. Greiten, Lawrence E., Sara J. Holditch, Shivaram Poigai Arunachalam, e Virginia M. Miller. «Should There Be Sex-Specific Criteria for the Diagnosis and Treatment of Heart Failure?» *Journal of Cardiovascular Translational Research* 7, n. 2 (marzo 2014): 139–55. <https://doi.org/10.1007/s12265-013-9514-8>.
37. Saeed, Sahrai, Giuseppe Mancica, Ronak Rajani, Denise Parkin, e John B. Chambers. «Sex-Differences in Aortic Stenosis: Effect on Functional Capacity and Prognosis». *International Journal of Cardiology* 304 (aprile 2020): 130–34. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.11.136>.
38. Shan, Ying, e Patricia A Pellikka. «Aortic Stenosis in Women». *Heart* 106, n. 13 (luglio 2020): 970–76. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315407>.
39. Toyofuku, Mamoru, Tomohiko Taniguchi, Takeshi Morimoto, Kyohei Yamaji, Yutaka Furukawa, Kosuke Takahashi, Takashi Tamura, et al. «Sex Differences in Severe Aortic Stenosis — Clinical Presentation and Mortality —». *Circulation Journal* 81, n. 8 (2017): 1213–21. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-1244>.
40. Galli, John-Matthews, Rousseau, Schnell, Leclercq, Donal, «Echocardiographic reference ranges for myocardial work in healthy subjects: a preliminar study». *Echocardiography*, 23 August 2019, <https://doi.org/10.1111/echo.14494>.

