



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**STENOSI AORTICA VALVOLARE : STATO DELL'ARTE SULLE
DIFFERENZE SESSO SPECIFICHE E SUL LORO IMPATTO**

Relatrice : Prof.ssa Francesca Maria Susin

Laureanda: Alexia Strazimiri

Matricola 1164239

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

Data di laurea 19/03/2024

Padova, 19/03/2024

*A mamma, papà e Nicola :
me zemer plot, faleminderit, ju dua pafund*

Indice

1. Introduzione	3
2. Cenni anatomici	5
2.1 Anatomia della radice aortica	5
2.1 Lembi valvolari	8
3. Stenosi Aortica	10
3.1 Definizione.....	10
3.2 Inquadramento fluidodinamico	12
3.3 Parametri emodinamici significativi per la diagnosi	17
4. Differenze di genere	20
4.1 Morfologia	20
4.2 Eziologia	22
4.3 Rimodellamento del ventricolo sinistro e ipertrofia miocardica.....	27
4.4 Presentazione clinica.....	34
4.5 Strategie di intervento e trattamento	36
5. Conclusioni.....	39
6. Bibliografia.....	41

1. Introduzione

La stenosi aortica valvolare (AS) è la valvulopatia nativa più sovente nel mondo occidentale, risultato diretto dell'invecchiamento della popolazione e la prima valvulopatia per cui attualmente esistono indicazioni operatorie.

L'incidenza della malattia è aumentata significativamente tra le popolazioni anziane, così come la percentuale di donne affette da stenosi aortica.

La classificazione reale della gravità della patologia rappresenta il punto cruciale per la gestione del paziente, specialmente in soggetti anziani con numerose comorbidità e limitata mobilità.

Sotto quest'ottica risulta necessario ed essenziale stratificare tali pazienti, in quanto la sintomatologia si manifesta in una fase "tardiva" della malattia.

A riguardo, un'efficace classificazione della malattia è subordinata a molteplici fattori, tra questi non meno importante, ma ad oggi ancora approssimativo e sommario rispetto alla sua enorme rilevanza, il genere.

Il sesso rappresenta un'importante variabile biologica nella fisiopatologia delle malattie cardiovascolari. Infatti potrebbe determinare grandi differenze nella manifestazione, nel trattamento e negli esiti di diversi disturbi cardiaci. A livello della valvola aortica, ci sono fattori sesso specifici legati alla patogenesi della stenosi aortica che influenzano i cambiamenti emodinamici derivanti dalla risposta al sovraccarico di pressione, che potrebbero cambiare completamente le attuali linee guida. Nonostante esistano differenze basate sul sesso relativamente la stenosi aortica, spesso non sono pienamente riconosciute e comprese, portando a risultati di trattamento inadeguati tra maschi e femmine.

Il sesso femminile affetto da AS, e più in generale da cardiopatia valvolare, è stato sottorappresentato in molti degli studi storici che costituiscono la base per le raccomandazioni delle linee guida. Di conseguenza, i rinvii chirurgici nelle donne sono stati spesso ritardati, con esiti postoperatori peggiori rispetto agli uomini.

Uno sforzo più recente per includere le donne negli studi di ricerca e negli studi clinici è aumentato, portando alla conoscenza delle differenze basate sul sesso in epidemiologia, fisiopatologia, criteri diagnostici, opzioni di trattamento, risultati e prognosi.

Nel leggere e analizzare criticamente il numeroso materiale bibliografico ritrovato, emergono copiose informazioni, non raramente discordanti tra di loro, ma l'accumulo di prove suggerisce il significativo contributo del sesso nella stratificazione/classificazione della stenosi aortica.

Se da una parte, risulta lampante il grande fermento della ricerca clinica sulla questione, dall'altra l'eterogeneità delle informazioni raccolte non permette di delineare un quadro generale che sia il più possibile comprensibile e completo.

In relazione a questo aspetto, il lavoro in questione intende offrire un quadro delle attuali prove sulle differenze sesso specifiche, sul loro impatto, proponendo una raccolta di informazioni ciascuna di per se la più chiara .

La tesi in oggetto si compone di un primo capitolo dove viene esposto morfologicamente il distretto anatomico di interesse per lo studio in esame. Segue un secondo capitolo dedicato alla stenosi aortica, al suo inquadramento dal punto di vista fluidodinamico e alle attuali linee guida nella classificazione.

Nel capitolo successivo, seguirà il corpo centrale dell'elaborato di tesi in cui verranno elencati in modo approfondito i vari ambiti in cui si riscontrano le più significative differenze di genere, dalla morfologia fino alla scelta di trattamento.

Infine, si dedica l'ultimo capitolo alle conclusioni e alle possibili prospettive future della ricerca.

2. CENNI ANATOMICI

Dal punto di vista funzionale, il sistema cardiocircolatorio può essere schematizzato in via semplificativa, come un circuito idraulico costituito da una doppia pompa, il cuore.

Nel fondamentale meccanismo, le valvole cardiache rivestono un ruolo centrale, garantendo in condizioni fisiologiche, l'unidirezionalità del flusso ematico evitando che ritorni indietro sotto forma di flusso di rigurgito.

Le valvole cardiache funzionano in un ambiente meccanicamente complesso, aprendo e chiudendo quasi un miliardo di volte durante la vita umana media, sperimentando pressioni transvalvolari e sollecitazioni di taglio pulsatili e oscillatorie, nonché sollecitazioni di flessione e assiale.

Il cuore è dotato di quattro valvole cardiache :

- Due valvole cuspidate, denominate anche atrio-ventricolari in quanto separano atrio e ventricolo, in particolare la valvola mitralica separa le cavità sinistre del cuore, mentre la valvola tricuspide separa le cavità destre
- Due valvole semilunari che mettono in comunicazione le cavità ventricolari con i vasi efferenti : la valvola polmonare tra il ventricolo destro e l'arteria polmonare e la valvola aortica tra il ventricolo sinistro e l'aorta [1]

2.1 ANATOMIA DELLA RADICE AORTICA

La radice aortica è la porzione del tratto di connessione tra la zona di uscita dal ventricolo sinistro, per questo è un'entità che funziona in relazione con l'aorta così come con il ventricolo sinistro.

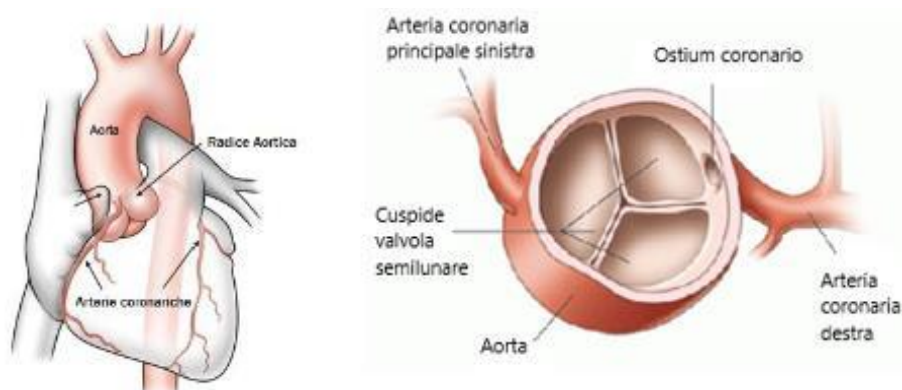


Figura 1: A sinistra: un'immagine del cuore, in cui si evidenzia la posizione anatomica della radice e della valvola aortica. A destra: un'immagine che evidenzia i principali elementi di una radice aortica tagliata trasversalmente nel piano sopra-valvolare[4]

Ogni componente ha una struttura e un'architettura anatomica che contribuisce alla funzione della radice aortica nel suo complesso : la canalizzazione intermittente e unidirezionale di grandi volumi di fluido, mantenendo il flusso laminare, con resistenza minima e minor stress e danno tissutale durante le diverse condizioni emodinamiche.

La radice aortica è formata da tre lembi valvolari detti leaflets,, dall'anello basale, dall'annulus, dalle commissure, dai seni di Valsava, dalla giunzione sino-tubolare (STJ) e dall'aorta ascendente.

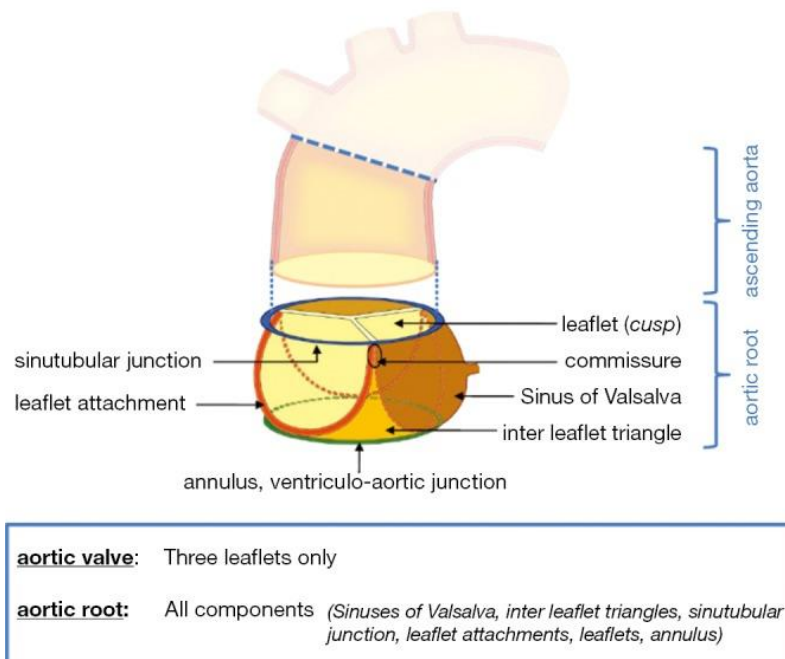


Figura 2 : Illustrazione dei vari distretti che compongono la radice aortica

La fascia di condensazione di tessuto fibroso che permette di identificare il punto di giunzione tra ventricolo e aorta individua l'annulus aortico. Si interpone insieme all'anello basale, struttura "virtuale", come la sede di inserzione dei lembi valvolari nella parete aortica. Assume una forma simile ad una corona, permettendo di identificare le commissure, i tre punti superiori di suddetta corona, appartenenti alla giunzione sino-tubolare (STJ) localizzati nelle zone intermedie dei lembi : tra foglietto destro e sinistro, tra il destro e il non coronarico, tra il sinistro e il non-coronarico.

L'anello basale identifica i tre punti più bassi di attacco dei lembi (nadir) , segnando il limite prossimale della radice aortica.

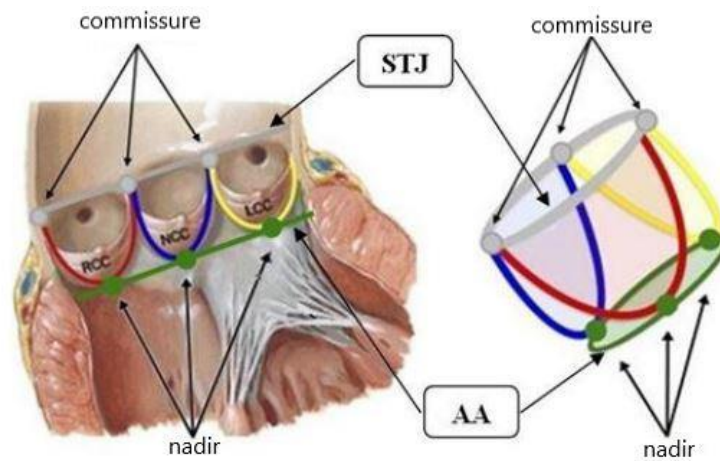


Figura 3: A sinistra, la radice aortica in sezione con alcune delle sue strutture in evidenza: l'annulus aortico (AA) e la giunzione sino-tubolare (STJ), rappresentati rispettivamente dalla linea verde e grigia; i nadir dei foglietti evidenziati dai punti verdi e le commissure dai punti grigi. A destra è riportata la corrispondente rappresentazione schematica della radice aortica[4]

I seni di Valsava sono delle strutture espanse simili a dei rigonfiamenti della radice aortica, delimitati distalmente dalla giunzione sino-tubolare (STJ) e prossimalmente dagli attacchi dei lembi valvolari. Ogni seno viene classificato in base alla posizione delle arterie coronariche, di conseguenza due dei tre seni sono definiti coronarico destro e coronarico sinistro, mentre il terzo seno è detto non coronarico .

Studi effettuati su 25 preparati di radice aortica umana riportano dimensioni diverse per ogni seno [2]: il seno non coronarico possiede un volume intermedio ($1.33 \pm 0.27 \text{ml}$), il seno coronarico sinistro possiede un volume minore ($1.04 \pm 0.23 \text{ml}$) mentre il seno coronarico destro possiede un volume maggiore ($1.64 \pm 0.34 \text{ml}$).

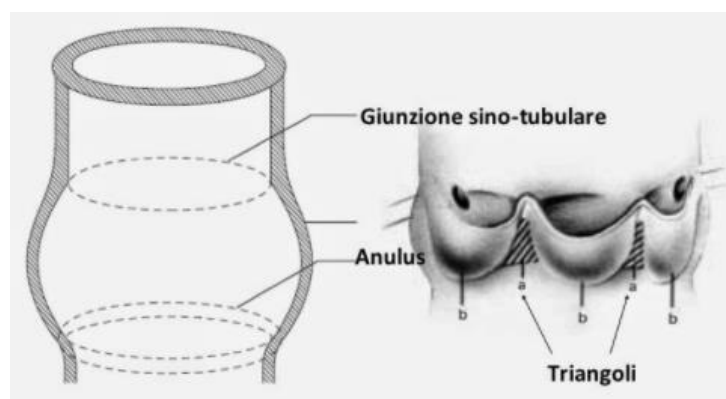


Figura 4: Schematizzazione della radice aortica che mostra i foglietti interleaflets e i lembi valvolari [4]

La giunzione sino-tubolare (STJ) ha forma circolare, il suo diametro varia da $(14.4 \pm 0.4 \text{ mm})$ in fase di fine diastole a $(16.7 \pm 0.4 \text{ mm})$ in fase di sistole [3]. Svolge differenti funzioni : sostiene l'attaccatura periferica dei lembi valvolari e delimita superiormente i seni di Valsava.

2.2 LEMBI VALVOLARI

A livello istologico, i lembi valvolari mostrano una microstruttura altamente organizzata suddivisa in tre diversi strati, o lamine [4]:

- *Lamina fibrosa*: è lo strato che si affaccia sull'aorta, presente con maggior spessore, quasi il 40% dello spessore totale. È caratterizzato da un allineamento circonferenziale delle fibre da una commisura all'altra e da un'elevata resistenza meccanica alle sollecitazioni. Le fibre di collagene, prevalentemente di tipo I, sono ripiegate quando il tessuto è sottoposto a flessione, in fase sistolica, e stirate quando il tessuto è sottoposto a trazione, in fase diastolica.
- *Lamina ventricularis* : è composto da una fitta rete di fibre di elastina e collagene [19], e si affaccia sul ventricolo sinistro [18], ricoprendo il 30% dello spessore totale. Le fibre di elastina sono allineate radialmente, ovvero da margine libero a linea di inserzione del lembo, in modo da ridurre le deformazioni radiali agenti sul foglietto valvolare durante la fase di massima apertura valvolare, agevolando il passaggio del sangue. [4]
- *Lamina spongiosa* : è lo strato intermedio agli altri due, con un spessore del 30% rispetto al totale. E' composto da proteoglicani (PGs) e glicosaminoglicani (GAGs) idratati che agiscono da lubrificanti durante la deformazione del lembo valvolare per effetto dei carichi agenti. [4]

Tale microstruttura conferisce al lembo valvolare una risposta meccanica approssimativamente elastica, non omogenea, vista la struttura a strati, anisotropa, a causa dell'allineamento delle fibre di collagene lungo direzioni preferenziali, non lineare per via del progressivo reclutamento delle fibre di collagene, ed isocora, per la presenza di acqua GAGs che rendono trascurabili le deformazioni volumetriche. [4]

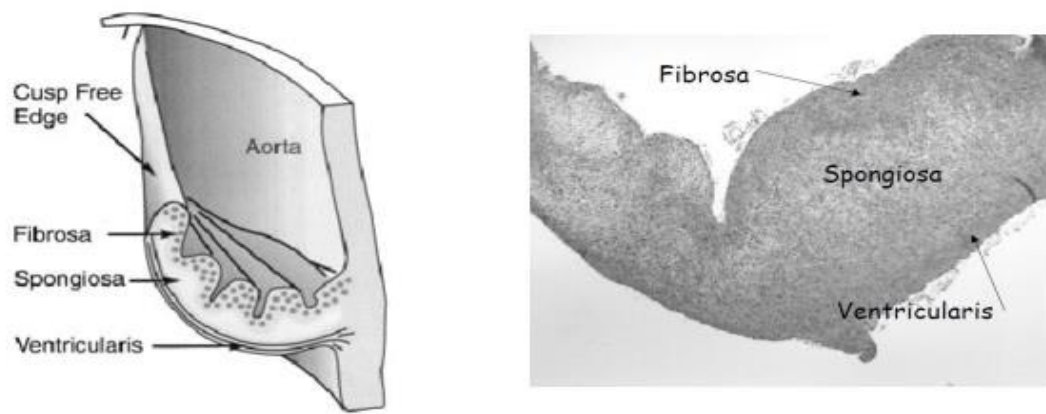


Figura 5: Immagine illustrativa del lembo valvolare suddiviso nelle 3 lamine (a sinistra) e la sua visione istologica (a destra)

3. STENOSI AORTICA

3.1 DEFINIZIONE

La stenosi aortica AS è una malattia valvolare, di cui si tratterà in questo capitolo. Quando la valvola aortica è sana, i lembi valvolari si allineano perfettamente, separando ventricolo sinistro e aorta.

Sotto la condizione emodinamica di stenosi aortica, si ha una compromissione della fisiologica apertura dei lembi valvolari, portando alla creazione di un'ostruzione e di una consecutiva resistenza all'eiezione del flusso ematico nel tratto di deflusso del ventricolo sinistro nella fase di sistole ventricolare.

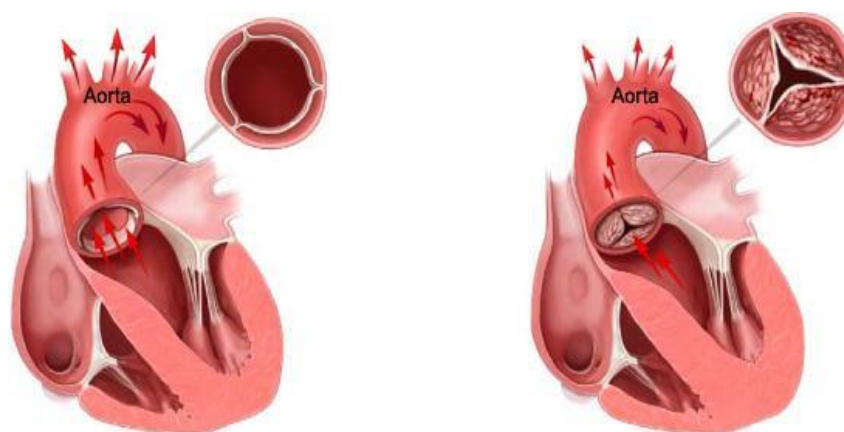


Figura 6: Rappresentazione del cuore in fase di eiezione: a) senza SA, valvola completamente aperta; b) con SA, la valvola si apre solo parzialmente causando un'ostruzione al flusso di sangue dal VS all'aorta. Si noti l'ispessimento parietale del VS.

La storia naturale della stenosi aortica nell'adulto è caratterizzata da un periodo prolungato di latenza in cui morbilità e mortalità sono molto basse.

La riduzione dell'orifizio è accompagnata da un progressivo incremento della pressione sistolica del ventricolo sinistro, innescando un sovraccarico pressorio sul ventricolo, che per mantenere le normali prestazioni cardiache richieste, si adatta sviluppando un'ipertrofia miocardica, ovvero aumentando spessore della parete e della massa del ventricolo sinistro.

L'ipertrofia miocardica permette di mantenere le adeguate prestazioni anche per molti anni, ma il perdurare di tale condizione e il continuo aggravamento della patologia valvolare, portano il cuore a uno stato scompensatorio fino ad arrivare all'insufficienza cardiaca.

I sintomi nella stenosi aortica sono essenzialmente dovuti a uno squilibrio che si instaura tra l'aumento del carico emodinamico del ventricolo sinistro causato dall'ostruzione valvolare e dalla capacità del ventricolo sinistro di superare tale aumento.

Di conseguenza, si crea un gradiente transvalvolare che porta all'ipertrofia dei cardiomiociti e alla fibrosi interstiziale. Il segnale meccanico generato dall'aumento della pressione sistolica avvia una cascata di eventi biologici. L'aggiunta concomitante di sarcomeri (unità generatrici di forza) provoca un aumento della larghezza dei miociti, con conseguente aumento dello spessore della parete ventricolare e normalizzazione dello stress della parete del ventricolo (LV = left ventricular) sinistro, mantenendo le prestazioni di espulsione di LV nonostante l'elevata pressione sistolica.

Per sorreggere l'aumento del carico biomeccanico, la crescita dei miociti dev'essere accompagnata da aumenti coordinati dell'architettura circostante del tessuto connettivo e delle reti capillari/nervose. Da qui si sviluppa una fibrosi interstiziale "reattiva" originata dall'aumento di sintesi del collagene da parte dei miofibroblasti che si distribuisce all'interno dell'interstizio e almeno in parte, potrebbe essere reversibile dopo la sostituzione della valvola aortica (AVR). [5]

L'ipertrofia del ventricolo sinistro, porta a un flusso ridotto nei vasi artero-coronari e ad un aumento della resistenza vascolare coronarica, portando alla riduzione della riserva di flusso coronarico nei pazienti con AS. Tale riduzione limita la capacità della circolazione coronarica di aumentare il proprio flusso per soddisfare la domanda di ossigeno richiesta dal miocardio, soprattutto quando sotto sforzo/esercizio. Questa condizione diventa un fattore chiave per l'insorgenza di ischemia miocardica e sintomi.

L'ischemia miocardica ripetitiva correlata all'esaurimento della riserva di flusso coronarico porta all'apoptosi dei miociti e allo sviluppo della fibrosi miocardica "sostitutiva", di natura irreversibile anche a seguito del sollievo del sovraccarico di pressione dopo AVR.

I due tipi di fibrosi appena esposte, "reattiva" e "sostitutiva" rivestiranno un ruolo centrale nelle differenze di sesso, che verranno approfondite esaustivamente nei capitoli successivi. [5, 6]

La classificazione della stenosi aortica differisce :

1. ***in base alla sede*** :

- 1.1. Sottovalvolare (al di sotto della valvola aortica)
- 1.2. Sopravalvolare (al di sopra della valvola aortica)
- 1.3. Valvolare

2. ***distinta in congenita o acquisita***

- 2.1. Congenita, di natura costituzionale, presente dalla nascita
- 2.2. Acquisita, di natura degenerativa, i lembi valvolari si ammalano

Il lavoro si concentrerà prettamente sulla stenosi aortica valvolare acquisita.

3.2 Inquadramento fluidodinamico

In questo paragrafo ci occuperemo della fluidodinamica della stenosi aortica, cioè del legame che intercorre tra il restringimento dell'orifizio valvolare e le caratteristiche fondamentali del flusso. Il comportamento del flusso ematico attraverso la valvola aortica stenotica può essere rappresentato come nella figura 3.2A, equivalente ad un modello idraulico semplificato di una corrente monodimensionale in un condotto circolare di diametro D , nel quale la stenosi sia rappresentabile come un restringimento localizzato, cioè il diametro passa localmente da D a d (figura 3.2B). [7]

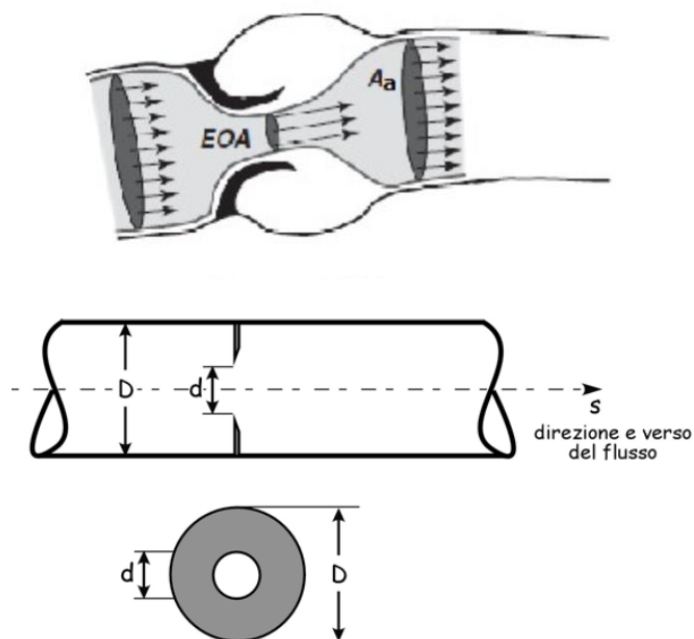


Figura 7 : A) Rappresentazione del flusso di sangue attraverso la valvola aortica stenotica; EOA: effective orifice area; Aa: area della sezione trasversale della aorta ascendente. B) Modello ideale del problema fluidodinamico, con restringimento localizzato. [7]

Rispetto al problema reale, il modello della figura (3.2B) costituisce una semplificazione, ovvero un modello ideale che coglie gli aspetti fondamentali (i.e. il restringimento della sezione di deflusso del sangue) semplificandone altri; ad esempio, nel modello teorico non compaiono i tre rigonfiamenti nella radice aortica a valle della valvola, i seni di Valsalva, uno per ogni lembo valvolare.

Dal punto di vista fluidodinamico, si osserva che la presenza dell'orifizio stenotico impone al flusso di sangue di attraversare una sezione di dimensioni minori di quelle del tratto di monte. Per affrontare tale condizione, la corrente di monte comincia gradualmente a restringersi, o a contrarsi, sino a presentare, in corrispondenza dell'orifizio, le dimensioni dell'orifizio stesso

(tratto 1-O). Il restringimento della corrente, detta vena liquida, non si esaurisce in corrispondenza dell'orifizio, ma prosegue per un certo tratto a valle, sino a raggiungere la cosiddetta sezione di vena contratta, in *vc*. In tale sezione la corrente presenta area minima, quest'area è chiamata *effective orifice area* o *EOA*

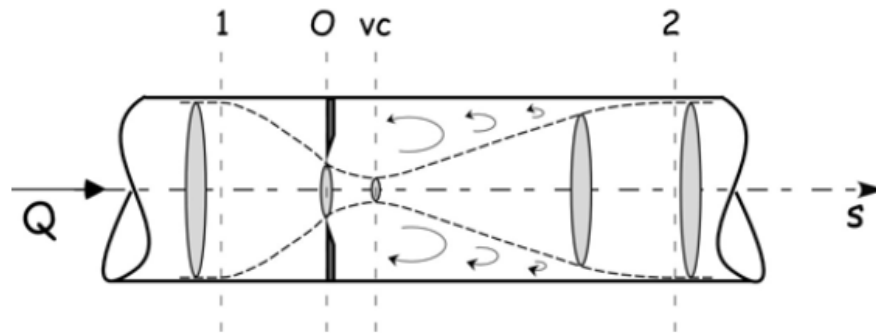


Figura 8 : Modello teorico del comportamento di una corrente nel superamento di un restringimento localizzato. La linea tratteggiata indica il contorno della vena, dapprima in espansione e poi in contrazione.

Q: portata; *vc*: sezione della vena contratta.[7]

Dalla sezione *vc*, la corrente comincia a comportarsi come un getto sommerso, ovvero comincia gradualmente ad allargarsi sino ad occupare nuovamente, in corrispondenza della sezione 2, l'intera sezione disponibile (la sezione 2 di figura 3.2 corrisponde all'area *A*). La lunghezza del tratto *vc*-2 è detta anche lunghezza di riattacco. Si noti, in Figura (3.2), la presenza di vortici adiacenti al getto nel tratto in cui la corrente si espande.

Le conseguenze della presenza del restringimento sulla cinematica della corrente nel tratto 1-2 possono essere desunte dall'equazione di continuità per un tronco di corrente:

$$\frac{\partial \rho Q}{\partial s} + \frac{\partial \rho A}{\partial t} = 0 \quad (3.1)$$

dove ρ è la densità del fluido ($[M/L^3]$ - kg/m^3), Q è la portata fluida volumetrica della corrente ($[L^3/T]$ - m^3/s), A è l'area della sezione trasversale del tronco di corrente ($[L^2]$ - m^2), s è la coordinata lungo l'asse della corrente (m) e t è il tempo (s). Nell'ipotesi di fluido incomprimibile e condotto indeformabile, l'equazione (1) si riduce alla

$$Q = cost(s) \quad (3.2)$$

Ricordando la definizione di velocità media V nella sezione trasversale di una corrente:

$$v = \frac{Q}{A} \quad (3.3)$$

è immediato allora osservare che nel tratto $1-O-vc$ la corrente va via via accelerando, presentando la massima velocità proprio in corrispondenza della sezione di vena contratta, mentre nel tratto $vc-2$ il getto va decelerando sino a ripresentare, nella sezione 2, la medesima velocità della corrente a monte dell'orifizio (per l'andamento della velocità si veda la figura 3.5).

L'andamento dell'energia E e della pressione p lungo il getto possono invece essere desunti dall'applicazione dell'equazione di bilancio dell'energia, che tra la sezione 1 e la generica sezione s si scrive:

$$E_1 - E_s = \left(\frac{p_1}{\gamma} + h_1 + \alpha \frac{V_1^2}{2g} \right) - \left(\frac{p_s}{\gamma} + h_s + \alpha \frac{V_s^2}{2g} \right) = + \frac{\beta}{g} \int_1^s \frac{\partial v}{\partial t} ds + \Delta E_{1 \rightarrow s} \quad (3.4)$$

dove γ è il peso specifico del fluido ($[F/L^3]$ - $[N/m^3]$), g è l'accelerazione di gravità ($[L/T^2]$ - $[m/s^2]$), h è la quota geodetica del punto considerato ($[L]$ - $[m]$), e α e β sono dei coefficienti moltiplicativi che tengono conto dello scostamento della velocità media V dall'effettivo profilo di velocità nella sezione, ed il loro valore dipende appunto dalla forma del profilo di velocità (nel caso di profilo uniforme di velocità risultano entrambi pari ad 1).

Osserviamo subito che :

- nel problema in esame la limitata estensione assiale del tratto indagato permette di trascurare in ogni caso (i.e. anche quando il condotto fosse disposto lungo la verticale) le differenze di quota geodetica; nella (3.4) assumiamo dunque $h_1 = h_s$.
- Decidiamo inoltre di considerare $\partial V / \partial t = 0$. Ciò significa che lavoriamo in uno dei tre casi seguenti: i) il moto è stazionario; ii) facciamo riferimento all'istante in cui la velocità è massima; iii) consideriamo un moto vario come se istante per istante fosse stazionario (moto quasi stazionario), trascuriamo cioè gli effetti dell'accelerazione temporale.
- Nelle dissipazioni di energia può essere comunque trascurato il contributo delle dissipazioni continue, poiché proporzionali alla lunghezza del tratto $1-s$, comunque breve per un 'problema locale' quale quello in esame. Deve però tenersi in debito conto la presenza delle dissipazioni localizzate. Per affrontare opportunamente questo aspetto, è necessario osservare quanto segue. Il carattere di moto accelerato che la corrente manifesta da 1 a vc fa sì che in detto tratto possano ritenersi trascurabili i fenomeni che provocano dissipazioni localizzate di energia.

In altri termini, è come se nel tratto $1-vc$ il fluido si comportasse come un fluido perfetto, sicché $\Delta E_{1-s} = 0$ per $s \in (1, vc)$. Viceversa, nel tratto $2-vc$ la decelerazione della corrente induce la produzione di vortici che sottraggono energia alla corrente stessa, sicché per $\Delta E_{vc-s} \neq 0$ per $s \in (vc, 2)$

Di conseguenza, dall'equazione (3.4) si ha per l'energia lungo il getto

$$E_s = E_1 \quad \text{per } s \in (1, v_c) \quad (3.5)$$

$$E_s = E_1 - \Delta E_{1 \rightarrow s} \quad \text{per } s \in (v_c, 2) \quad (3.6)$$

La minima energia viene raggiunta, evidentemente, in 2. Ancora dall'equazione (2.3), per la pressione lungo il getto si ha poi

$$\frac{p_s}{\gamma} = \frac{p_1}{\gamma} + \left(\alpha \frac{V_1^2 - V_s^2}{2g} \right) \quad \text{per } s \in (1, v_c) \quad (3.7)$$

$$\frac{p_s}{\gamma} = \frac{p_1}{\gamma} + \left(\alpha \frac{V_1^2 - V_s^2}{2g} \right) - \Delta E_{1 \rightarrow s} \quad \text{per } s \in (v_c, 2) \quad (3.8)$$

La rappresentazione qualitativa dell'andamento di E e di p/γ lungo il getto è riportata in figura (3.3). Il comportamento di E è facilmente desumibile dalle equazioni (3.5) e (3.6) assumendo che la dissipazione di energia localizzata dovuta alla presenza dei vortici tra la vena contratta e la sezione 2 si produca gradualmente tra le suddette sezioni. L'andamento di p/γ tra 1 e v_c discende subito dalla (2.5a), ricordando che in tale tratto la velocità va aumentando sino a raggiungere il valore massimo in corrispondenza della sezione di vena contratta. La minima pressione si verifica pertanto proprio in detta sezione, nella quale, dunque, si manifesta anche il massimo salto di pressione rispetto alla pressione di monte nella sezione 1. Si osservi che, peraltro, nel tratto 1- v_c l'energia rimane costante, e la diminuzione di pressione è 'semplicemente' espressione di una conversione di energia da energia di pressione a energia cinetica. A valle di v_c , si verifica un recupero di pressione per effetto della diminuzione di velocità, ma contemporaneamente si manifesta la dissipazione di energia che non consente il completo recupero della pressione. In 2, cioè, la pressione è necessariamente minore della pressione in 1 (ricordiamoci che stiamo considerando $A_1 = A_2$, quindi $V_1 = V_2$). [7]

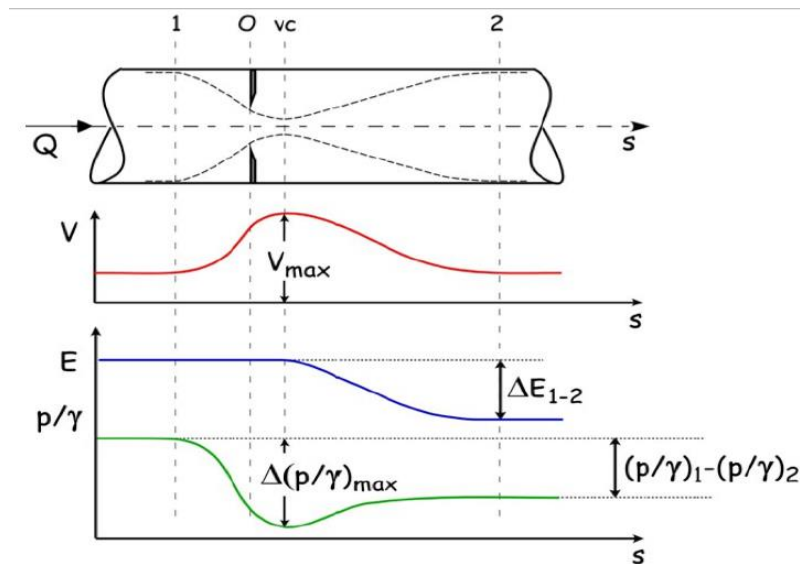


Figura 9: Andamento della velocità, dell'energia e del salto di pressione nel superamento di un restringimento localizzato.[7]

3.3 PARAMETRI EMODINAMICI SIGNIFICATIVI PER LA DIAGNOSI

La diagnosi della stenosi aortica per la valutazione dei pazienti viene effettuata sulla base di parametri emodinamicamente significativi, i quali permettono di quantificare la gravità della patologia.

Il primo dei parametri emodinamici maggiormente utilizzato nell'ambito clinico è il massimo salto di pressione, espresso dalla seguente equazione discendente da (3.7):

$$\Delta(p/\gamma)_{max} = \frac{p_1}{\gamma} - \frac{p_{vc}}{\gamma} = \left(\alpha \frac{V_{vc}^2 - V_1^2}{2g} \right) \quad (3.9)$$

Assumendo $\alpha = 1$, ovvero assumendo profilo di velocità nella sezione sia uniforme, e trascurando V_1 rispetto a V_{vc} l'equazione (3.9) fornisce:

$$\Delta(p/\gamma)_{max} = \frac{V_{vc}^2}{2g} \quad (3.10a)$$

che spesso viene proposto nella forma

$$\Delta(p/\gamma)_{max} = 4V_{vc}^2 \quad (3.10b)$$

al fine di avere il salto di pressione espresso in mmHg da una misura di V in m/s. L'equazione (3.10b) nella letteratura tecnica è denominata "Equazione di Bernoulli semplificata". La misura viene effettuata tramite tecnica Doppler transtoracica, metodica non invasiva per il paziente rispetto alle precedenti tecniche di cateterismo.[7]

Il massimo salto di pressione è stato considerato erroneamente in ambito clinico l'evento gravoso per eccellenza della presenza della stenosi aortica sulla funzionalità cardiaca, mentre è puramente indicativo di una trasformazione, nel tratto 1-vc, di energia della corrente da pressoria a cinetica.

Il secondo parametro emodinamicamente significativo è l'area del getto nella sezione di vena contratta; la letteratura clinica e biomedica adotta per tale grandezza l'acronimo inglese EOA o "effective orifice area".

Il calcolo di EOA viene condotto mediante eco-Doppler tramite l'equazione di continuità applicata, nell'ipotesi di fluido incomprimibile e condotto indeformabile, alle sezioni 1 e vc al generico istante, espressa dalla seguente equazione:

$$EOA \cdot V_{EOA} = A_1 \cdot V_1 \quad (3.11)$$

Mediando la (3.11) nel periodo di eiezione si ottiene:

$$\overline{EOA \cdot V_{EOA}} = \overline{A_1 \cdot V_1} = A_1 \cdot \overline{V_1} \quad (3.12)$$

dove l'ultimo segno di uguaglianza discende dal fatto che l'area A_1 , assunta l'indeforabilità del condotto, può ritenersi costante nel tempo. Ammettendo che anche EOA sia sostanzialmente indipendente dal tempo (si vedrà in seguito che in realtà la patologia stenotica è tale da rendere poco verosimile detta assunzione), dalla (3.12) si ha dunque per l'area della sezione di vena contratta:

$$EOA = A_1 \bar{V}_1 / \sqrt{V_{EOA}} \quad (3.13)$$

Nel caso della valvola aortica, A_1 è l'area del tratto terminale di efflusso dal ventricolo sinistro, il cui valore viene calcolato misurando ecograficamente il diametro del tratto suddetto, e assumendo per esso forma circolare. V_1 e V_{EOA} sono la velocità media nel periodo di eiezione della corrente nel ventricolo sinistro e nella sezione di vena contratta, entrambe calcolate mediando le curve di velocità misurate con Doppler.

Ulteriore metodo per il calcolo di EOA si basa sulla misura da catetere della portata e del salto di pressione transvalvolare : dalla equazione (3.10a) e ricordando il legame tra velocità media e portata, si può scrivere:

$$\Delta(p/\gamma)_{max} = \frac{Q^2}{2g \cdot EOA^2} \quad (3.13)$$

dalla quale si ottiene

$$EOA = \frac{Q}{\sqrt{2g} \cdot \sqrt{\Delta(p/\gamma)_{max}}} \quad (3.14)$$

Ancora ammettendo che EOA sia sostanzialmente indipendente dal tempo, si ha dunque

$$EOA = \frac{1}{\sqrt{2g}} \frac{\bar{Q}}{\sqrt{\Delta(p/\gamma)_{max}}} \cong \frac{1}{\sqrt{2g}} \frac{\bar{Q}}{\sqrt{\Delta(p/\gamma)_{max}}} \quad (3.15a)$$

nella quale le medie sono relative al periodo di eiezione sistolica. L'equazione (3.15a) è peraltro usualmente proposta nella forma, nota come formula di Gorlin:

$$EOA = \frac{1}{50} \frac{\bar{Q}}{\sqrt{\Delta(p/\gamma)_{max}}} \quad (3.15b)$$

dove il coefficiente numerico 1/50 compare per avere EOA in cm^2 , purché la portata sia espressa in ml/s e il salto di pressione sia espresso in mmHg. È bene ricordare che nella (3.15b) vengono utilizzati i valori medi di Q e di $\Delta(p/\gamma)_{max}$ calcolati a partire dai valori istantanei misurati in procedure di cateterismo (invasive). [7]

Per la valutazione della severità della stenosi aortica si fa riferimento alle linee guida ACC/AHA 2021 , le quali raccomandano l'utilizzo dei seguenti parametri : velocità di getto attraverso l'orifizio aortico, il gradiente di pressione transvalvolare medio , l'area della valvola

aortica (AVA = Aortic Valve Area), l'area valvolare indicizzata alla superficie corporea (AVAi = Aortic Valve Area Indexed). La tabella schematizza i valori determinanti adottata per determinare il grado di severità della stenosi aortica.[8]

	Gradiente medio di pressione	Velocità del getto	AVA	AVAi
	[mmHg]	[m/s]	[cm ²]	[cm ² /m ²]
AS lieve	<25	<3.0	>1.5	/
AS moderata	25-40	3.0-4.0	1.0-1.5	/
AS grave	>40	>4.0	<1.0	<0.6

Rispetto alle svariate e sortite prove sulle differenze di genere, c'è da chiedersi se sia possibile, se non ancor prima essenziale, effettuare delle linee guida sesso-specifiche, stratificando al meglio delle evidenze ad oggi analizzate la tabella soprastante.

Michelena et al. (2012) hanno studiato l'impatto del diametro del tratto di deflusso del ventricolo sinistro (LVOT = Left Ventricular Outflow Tract) sulle incongruenze nella classificazione della gravità AS in 9.488 pazienti (di cui il 58% uomini) con normale frazione di eiezione del ventricolo sinistro utilizzando l'ecocardiografia. Importante sottolineare che la maggior parte (91%) dei pazienti con un piccolo diametro LVOT erano donne anziane. Il diametro LVOT ha contribuito significativamente alla discordanza nella valutazione della stenosi aortica attenendosi ai valori di cutoff dell'AVA delle linee guida per la AS grave. I risultati migliori sono stati osservati ridimensionando il valore di cutoff di AVAi a 0.8 cm² rispetto al lavoro suggerito dalle linee guida di AVAi uguale a 0.6 cm². Il tasso di classificazione discordante è diminuito dal 48% al 26% dei pazienti. [9]

Dal punto di vista fluidodinamico, l'analisi risulta limitante in quanto il valore LVOT da solo non ha significato.

Le premesse stimolanti dello studio meritano di essere implementate dalle future ricerche cliniche.

4. DIFFERENZE DI GENERE

Prove sempre più emergenti vengono analizzate e divulgate riguardo le differenze di sesso sia nei cambiamenti patologici che nelle modalità di trattamento della malattia, nonostante ciò, perdurano tuttora grandi lacune nella comprensione generale.

Le cospicue evidenze presenti nella ricerca clinica costringono a vagliare l'impatto del sesso anche nelle attuali linee guida della gestione della stenosi aortica grave, con l'obiettivo di ridurre al minimo le disparità di trattamento.

Tuttavia, fattori sociali continuano a contribuire alle disparità basate sul sesso in molti aspetti delle cure cardiovascolari. Nonostante gli sforzi in corso per includere più donne negli studi clinici, l'arruolamento di donne è ancora in ritardo rispetto alla prevalenza della malattia per molte condizioni.

In questo capitolo verranno esposte le differenze fino ad ora esaminate e il loro impatto in ogni ambito caratterizzante la stenosi aortica.

4.1 MORFOLOGIA

Dal punto di vista ingegneristico, è essenziale riuscire ad ottenere una riproduzione quanto più realistica del problema da indagare, partendo da un conforme modello geometrico. Sotto questo aspetto, la descrizione della differente morfologia che intercorre tra i sessi risulta essere basilare per la traduzione, in termini matematici, di tale modello.

Le differenze di sesso nelle dimensioni della radice aortica e dell'aorta ascendente sono ben note, conseguenza intuibilmente diretta delle dimensioni ridotte del cuore femminile da quello maschile, con una differenza di massa di circa il 26% (peso del cuore femminile 245gr, contro peso del cuore maschile 331gr). Se si assume una scala isometrica con -26%, lo spessore della parete femminile e i suoi diametri ventricolari e atriali sarebbero circa $(1,00-0,26)^{1/3} = 0,90$ volte inferiore le dimensioni della controparte maschile, ovvero il -9% più piccoli. [10]

Tra i risultati di imaging pertinenti alla valutazione di pazienti indirizzati al trattamento di sostituzione chirurgica della valvola aortica (AVR = Aortic Valve Replacement) si osservano le differenze più rilevanti nella dimensione anulare aortica.

Buellesfeld et al.(2013) hanno valutato i risultati di imaging tramite tomografia computerizzata multidetector (MDCT) tra 97 donne e 80 uomini con AS sintomatica grave, trovando dimensioni anulari e dimensioni LVOT più piccole, ma dimensioni dell'aorta ascendente simili.

Nella meta-analisi AVR condotta da O'Connor et al (2015). il diametro medio dell'anello aortico era significativamente più piccolo nelle donne (20.7 ± 3.6 mm contro 22.8 ± 5.1 mm, rispettivamente).

Dimensioni anulari aortiche più piccole possono essere associate a tassi più bassi di rigurgito paravalvulare, importante determinante negli esiti successivi al trattamento AVR.[11]

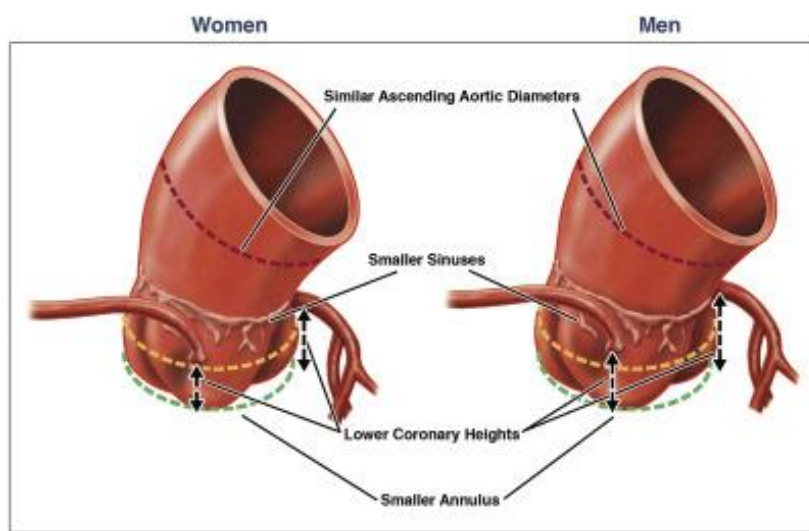


Figura 10 : Differenze anatomiche chiave nelle dimensioni della radice aortica dimostrate tra uomini e donne.[9]

In un'ulteriore ricerca, nella popolazione di studio SEAS (2014) (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis), l'indicizzazione dell'AVA(Aortic Valve Area) per la superficie corporea ha aumentato la prevalenza di AS grave dal 31% al 44%. Dal punto di vista terapeutico, un anello aortico più piccolo è stato associato a un'emodinamica valvolare meno favorevole dopo la sostituzione della valvola aortica (AVR). Tra 7.864 pazienti con AS grave sottoposti ad AVR, 944 avevano un diametro anulare aortico ≤ 21 mm evinto da ecocardiografia transtoracica, in cui l' 80% era rappresentato dal sesso femminile.[12]

Aggiuntivi valori quantitativi sulle dimensioni anulari valvolari vengono riportati sottostante da un'analisi effettuata con lo scopo di confrontare gli esiti procedurali a breve termine in ambo i sessi, su una coorte di 100 pazienti (58 donne, 42 uomini) sottoposti a TAVR (= Transcatheter Aortic Valve Replacement). [13]

Table 2
Baseline echocardiographic and invasive data

Variable	All	Men	Women	p Value*
Aortic valve area (cm ²)	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.7 ± 0.3	<0.01
Aortic valve area index (cm ² /m ²)	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.2	NS
Annulus diameter (cm ²)	23.5 ± 2.6	24.6 ± 2.2	22.7 ± 2.6	<0.01
Mean aortic gradient (mm Hg)	44.4 ± 18.4	43.0 ± 15.9	45.4 ± 20.0	NS
Peak aortic gradient (mm Hg)	74.3 ± 28.2	72.4 ± 25.3	75.6 ± 30.2	NS

Si osserva per altro, con maggiore attenzione, che il diametro è riportato in cm² e non in cm.

4.2 EZIOLOGIA

La calcificazione della valvola aortica è il principale meccanismo fisiopatologico in risposta all'insorgenza e allo sviluppo della stenosi aortica.

La risposta calcifica risulta essere un meccanismo protettivo a causa di un'iniziale danno epiteliale sulla lamina fibrosa innescando, l'infiltrazione lipidica di lipoproteine a bassa densità (LDL) e lipoproteine-A, l'ossidazione dei lipidi e la produzione di citochine, il rimodellamento della matrice extracellulare e infine la differenziazione delle cellule interstiziali valvolari in cellule simili a osteoblasti e deposizione calcifica, comportando l'infiammazione dei lembi valvolari. [14]

Prima prova d'indagine consiste nell'utilizzo della tomografia computerizzata (TC) senza contrasto per rilevare la quantità di depositi calcifici sui lembi valvolari, di cui si tratterà in seguito.

In accordo alle fasi evolutive della stenosi aortica, oltre alla TC senza contrasto che mostra la calcificazione della valvola aortica, la PET combinata con la TC è stata utilizzata per identificare l'attività della malattia nella valvola aortica. Due traccianti PET, *18F-fluorodeossiglucosio* (18F-FDG) e *18F-fluoruro di sodio* (18F-NaF) sono noti per colpire rispettivamente l'infiammazione e la calcificazione. L'assorbimento di 18F-FDG, un analogo del glucosio, è aumentato nelle cellule metaboliche attive come i macrofagi vascolari. 18F-NaF è un tracciante osseo usato per rilevare la formazione e il rimodellamento del calcio.[12]

Marincheva-Savcheva et al. (2011) hanno valutato l'assorbimento di 18F-FDG in pazienti con stenosi aortica rispetto a un gruppo di controllo di pari età. Questo studio ha dimostrato che l'assorbimento di 18F-FDG è aumentato nei pazienti con AS. Tuttavia, quando si suddividono i pazienti in base a stenosi aortica lieve, moderata o grave, l'assorbimento di 18F-FDG è aumentato nei pazienti con stenosi aortica lieve e moderata, ma non in quelli con stenosi aortica grave, suggerendo che l'infiammazione è predominante durante la fase iniziale della patologia.

Dweck et al. (2012) hanno studiato l'assorbimento di 18F-FDG e 18F-NaF nelle valvole aortiche di pazienti con valvole aortiche normali e quelli con vari gradi di AS. I pazienti con AS grave hanno mostrato il più alto assorbimento di 18F-NaF e 18F-FDG rispetto a quelli con valvole aortiche normali. Inoltre, l'assorbimento di 18F-NaF è aumentato progressivamente con l'avanzare della gravità della malattia, mentre 18F-FDG ha mostrato un aumento più modesto. Tuttavia, gli studi non hanno menzionato se ci fossero differenze di sesso nell'assorbimento di 18F-FDG e 18F-NaF nei pazienti con AS. [12]

Come affermato in precedenza, è fatto ormai appurato che il carico di calcio presente nella valvola aortica è direttamente correlato alla gravità emodinamica dell'AS e il punteggio di depositi di calcio (AVC = Aortic Valve Calcification) calcolato tramite tomografia computerizzata multislice (MCT) è il metodo gold standard per misurarlo.[15]

Tuttavia, risulta interessante sottolineare che è stato dimostrato che il punteggio di AVC per qualsiasi livello di gravità di AS era significativamente più basso nelle donne rispetto agli uomini, anche dopo aver indicizzato i valori per le loro dimensioni corporee.[15]

Ciò ha portato all'istituzione di valori di cutoff separati del punteggio di AVC misurate tramite MCT per la determinazione di AS grave : le soglie in unità di Agatston specifiche per sesso sono 1300 UA nelle donne e 2000 UA negli uomini.[15,16, 12]. L'indagine dei valori di AVC comprovanti la severità della stenosi aortica ha dimostrato di essere utile in pazienti con discordanza tra AVA e gradiente transvalvolare medio.

Il punteggio di calcio depositato sui lembi valvolari è predittivo della sopravvivenza dei pazienti con AS sintomatica grave, oltre ad evidenziare anche potenziali differenze nella progressione fisiopatologica della malattia, suggerendo che nelle donne predomina una degenerazione più fibrotica e depositi di tessuto connettivo denso nella valvola, mentre negli uomini predomina un fenotipo più calcifico. [11,12,17]

Simard et al (2017) su 125 pazienti con AS sottoposti a tomografia computerizzata multidetector (MDCT) ed ecocardiografia Doppler ha mostrato livelli più elevati di depositi fibrotici nelle donne. Inoltre, negli uomini, il grado di fibrosi era correlato alla quantità di calcificazione. I risultati di questo studio conferiscono ulteriore sostegno al sesso come fattore determinante nei processi patologici essenziali per la progressione dell'AS. Tuttavia, rimane poco chiaro se il processo infiammatorio fibro-calcifico della stenosi aortica sia fondamentalmente diverso nei due sessi o se sia simile ma con punti di uscita differenti. [14]

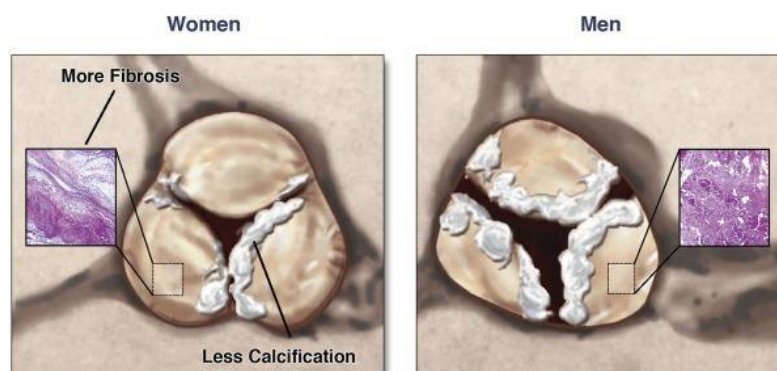


Figura 10 : AVC e fibrosi : Gli inserti dimostrano il carico di fibrosi più elevato osservato nelle donne rispetto agli uomini nella valutazione istopatologica del tessuto della valvola aortica resecato chirurgicamente. [11]

Ulteriori indagini effettuate sulla base di tali prove, trovano risultati analoghi anche dagli esami istologici dei lembi valvolari aortici, come evidenzia l'immagine sottostante.

I lembi valvolari femminili e maschili sono stati macchiati dalla colorazione tricomatica di Masson che rivela fibrosi dalla colorazione più bluastra in blu e calcificazione dalla colorazione rosa/violacea. I dati sono stati misurati utilizzando inoltre la tomografia computerizzata. I depositi calcifici sono sovrabbondanti nella scansione maschile rispetto a quella femminile, nonostante entrambi abbiano una AS emodinamicamente grave.[16]

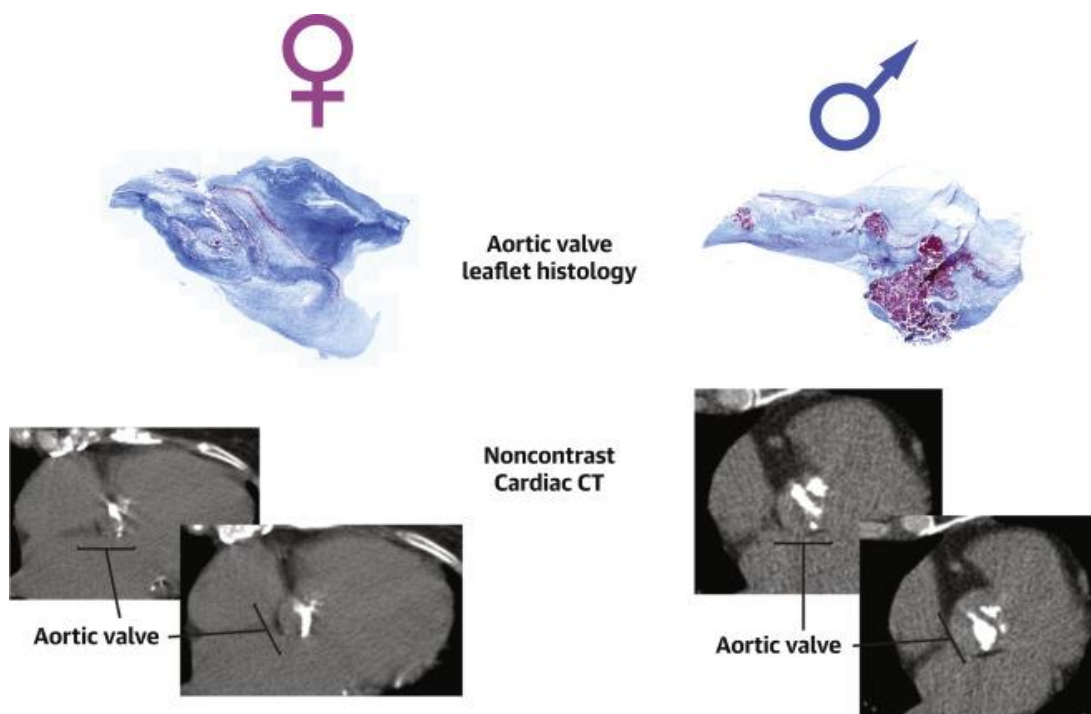


Figura 11 : Valvola aortica stenotica femminile e maschile in istologia e tomografia computerizzata senza contrasto [16]

La differenza nei depositi di calcio rimane significativa anche dopo aver considerato la dimensione dell'annulus aortico : $AVC/area\ annulus \geq 300\ UA/cm^2$ nelle donne e $500\ UA/cm^2$ negli uomini. [16]

L'entità della diversa della risposta fibro-calcifica al progredire dell'infiammazione potrebbe implicare differenze nella mobilità dei lembi valvolari, dato che potrebbe rivelarsi significativo nell'analisi emodinamica della valvola stenotica tramite l'utilizzo di specifici modelli fluidodinamici.

Gli esiti finali della progressione della stenosi aortica pare siano chiaramente condizionati dal sesso; a riguardo, si aggiungono informazioni essenziali sulle conoscenze preliminari dell'influenza ormonale e sul ruolo determinante che i meccanismi molecolari giocano su questo aspetto.

Lo stato ormonale è stato implicato nella spiegazione parzialmente degli esiti patologici, in particolare il testosterone è associato alla promozione delle vie di calcificazione dei lembi valvolari. [18]

I meccanismi molecolari proposti per le differenze dei carichi di AVC correlati al sesso sembrano essere i seguenti :

- 1) L'attività IFN-alfa da sola, e in combinazione con lipopolisaccaride, innesca una maggiore infiammazione e calcificazione nelle cellule interstiziali della valvola aortica maschile (VIC) rispetto al sesso femminile, aumentando la secrezione di prostaglandina E2, interleuchina6 e interleuchina8
- 2) La fosforilizzazione specifica femminile di Akt – chinasi che svolge un ruolo nella calcificazione delle cellule interstiziali valvolari – abbassa la secrezione di interleuchina6 nelle VIC femminili, proteggendo dalla mineralizzazione
- 3) La differenziazione nei profili di espressione genica tra uomini e donne conta 183 geni come significativamente diversi nei volantini valvolari aortici maschili rispetto a quelli femminili, arruolati nei processi biologici legati alla calcificazione. L'effetto rende più incline le cellule interstiziali valvolari maschili all'apoptosi, con calcificazione distrofica, spiegando il più alto grado di AVC negli uomini rispetto alle donne osservato negli studi clinici. [15]

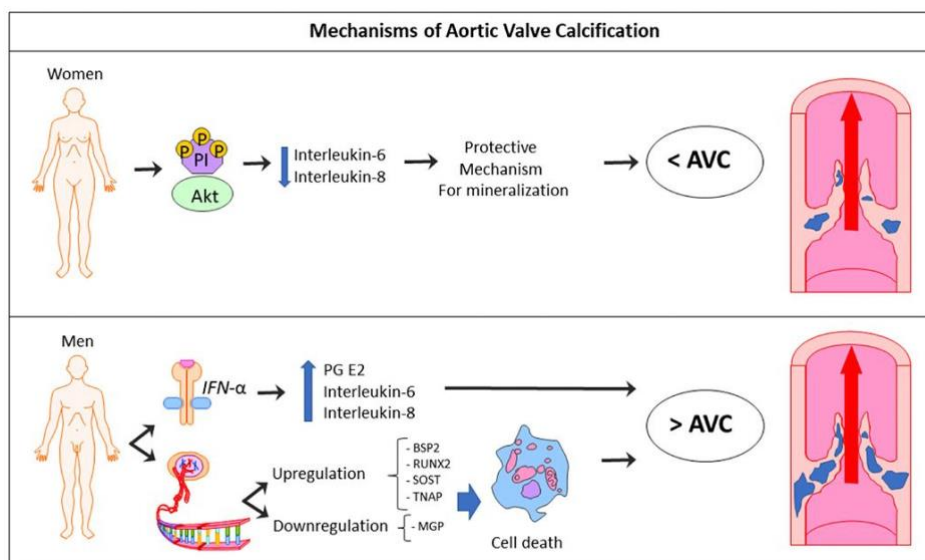


Figura 12: Meccanismi di calcificazione della valvola aortica (AVC).[15]

Abb.: Akt = chinasi; PI = fosforilazione; IFN-α = interferone alfa; PG E2 = prostaglandina E2; BSP2 = sialoproteina ossea 2; RUNX2 = fattore di trascrizione correlato al runt-2; SOST = sclerotina marcatore di osteociti; TNAP = fosfatasi alcalina non specifica del tessuto; MGP = matrice di mineralizzazione-proteina Gla.

L'effetto che i processi molecolari esercitano all'interno dell'evoluzione della stenosi aortica è un dato frequentemente riproposto. Si propone un diagramma dei percorsi di segnalazione molecolare implicati nella patogenesi dell'AS osservati, evidenziando la sensibile dipendenza dal sesso. Le linee blu rappresentano le vie di segnalazione specifiche maschili, le linee rosse rappresentano le vie di segnalazione specifiche femminili mentre quelle verdi sono generiche.[14]

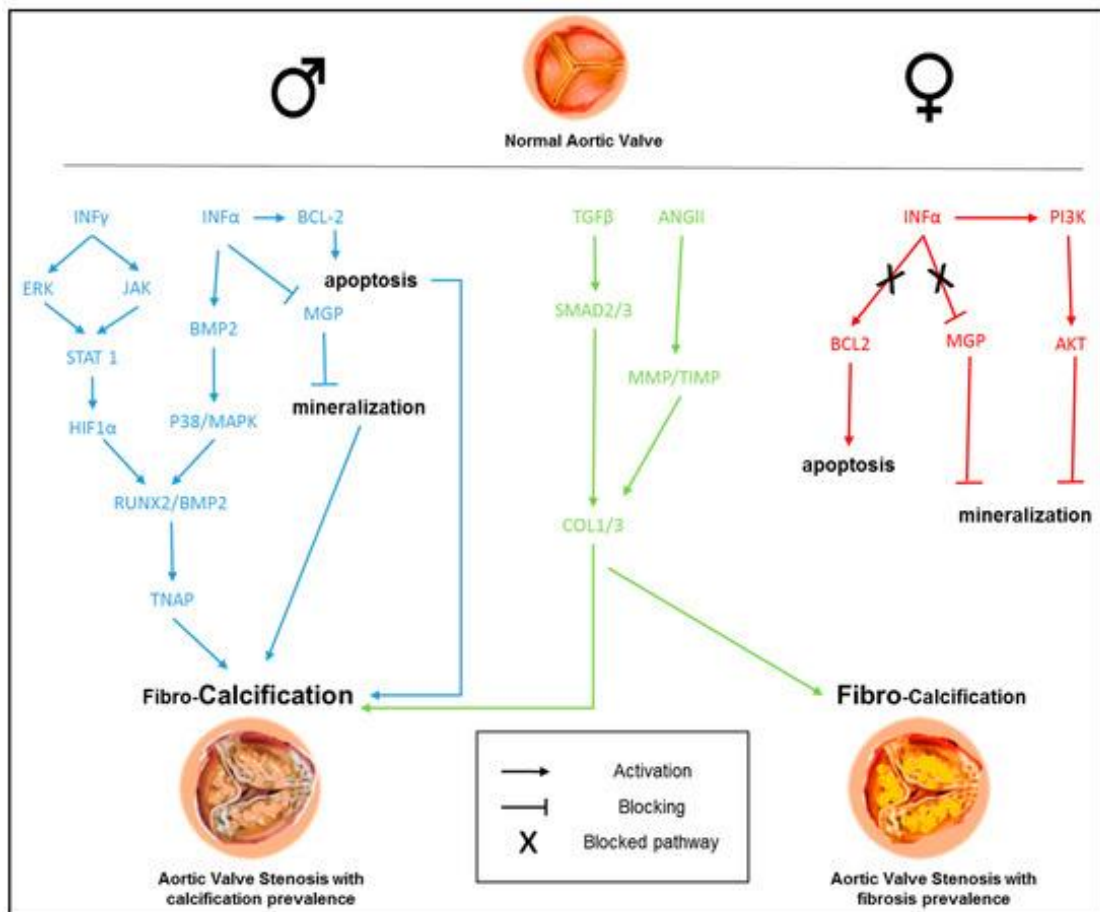


Figura 13 : Vie di segnalazione nei meccanismi molecolari dipendenti dal genere[14]

L'accumulo di materiale sulla specificità dei processi molecolari e delle espressioni geniche sesso-specifiche pone un punto di partenza da valutare per studi e ricerche future, in quanto una migliore comprensione delle differenze nelle vie regolatorie molecolari e non, potrebbe aiutare in una stratificazione ancora più precisa per la valutazione sesso-personalizzate.

4.3 RIMODELLAMENTO DEL VENTRICOLO SINISTRO E IPERTROFIA MIOCARDICA

La progressione della stenosi aortica ha importanti conseguenze funzionali sul miocardio. L'aumento del post carico dovuto all'ostruzione induce una risposta ipertrofica del ventricolo sinistro (LV) al fine di ripristinare lo stress di parete e mantenere le prestazioni cardiache. In conclusione, questo processo scompensatorio porta alla morte progressiva delle cellule miocitiche e la fibrosi miocardica guida verso l'insufficienza cardiaca.

Il modello e l'entità della risposta adattiva del ventricolo sinistro al sovraccarico di pressione nella stenosi aortica è altamente eterogeneo e influenzato non solo dalla gravità della malattia, ma anche dal genere.

Le differenze legate al sesso nella risposta miocardica all'AS grave sono state descritte sia in termini di natura del rimodellamento geometrico che di estensione della fibrosi extracellulare. La ricerca clinica propone quattro tipi di pattern geometrici di rimodellamento di LV le cui caratteristiche si basano sulla massa del ventricolo sinistro e sul rapporto tra massa del ventricolo sinistro e le dimensione della cavità ventricolare sinistra [5]:

- Il *modello normale* è definito da massa LV e rapporto (massa LV/cavità LV) normali
- Il *rimodellamento concentrico* è definito da massa normale e rapporto (massa LV/cavità LV) aumentato; si osservano pareti ventricolari spesse e piccole cavità
- L'*ipertrofia concentrica* è definita da massa LV e rapporto (massa LV/cavità LV) aumentati
- L'*ipertrofia eccentrica* è definita da massa LV aumentata e rapporto (massa LV/cavità LV) normale; si osservano spessore della parete ventricolare sinistra normale o leggermente aumentata e cavità ventricolare sinistra ingrandita

Tale classificazione risulta incompleta di dati quantitativi di grande rilevanza per l'inquadramento a livello ingegneristico e la possibilità di sviluppare nuove tecniche diagnostiche.

Con riferimento a un lavoro effettuato con l'obiettivo di osservare gli esiti a breve termine di pazienti con stenosi aortica grave sottoposti a sostituzione transcateretere della valvola aortica (TAVR) l'inquadramento geometrico del rimodellamento ventricolare sinistro è stato effettuato sulla base dei dati quantitativi di massa ventricolare sinistra e allo spessore relativo della parete ventricolare sinistra.[13]

La massa ventricolare sinistra è stata calcolata dalla formula di Devereux e indicizzata alla superficie corporea (BSA). Tale valore se $> 110 \text{ g/m}^2$ era indice di ipertrofia nel sesso femminile, se $> 125 \text{ g/m}^2$ era indice di ipertrofia nel sesso maschile.[13]

Lo spessore relativo della parete (RWT = Relative Wall Thickness) è stato calcolato come $((2 \times \text{spessore nella fase diastolica della parete posteriore}) / \text{diametro del ventricolo sinistro alla fine della diastole})$. Un valore di RWT maggiore o uguale a 0.42 era associato a ipertrofia concentrica, mentre per valori inferiori a 0.42 l'ipertrofia era eccentrica.

I termini utilizzati per la classificazione dell'ipertrofia non sembrano essere riferiti al sesso.[13]

La figura sottostante riproduce i diversi rimodellamenti esposti in precedenza.

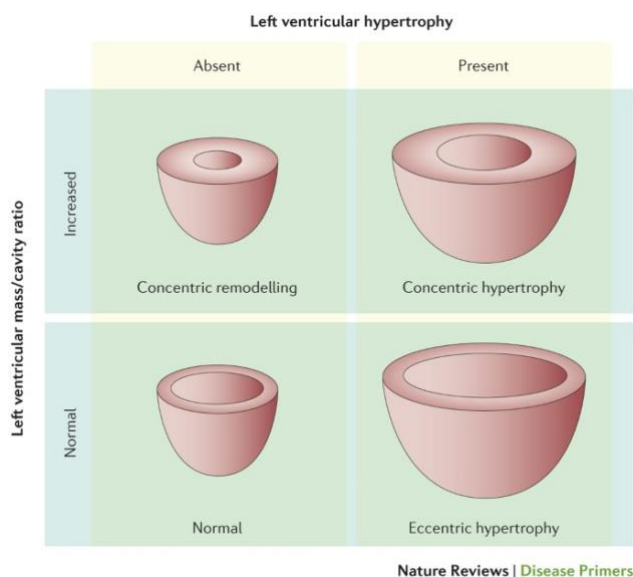


Figura 14 : Pattern geometrici del rimodellamento ventricolare sinistro [5]

Si riporta un'aggiuntiva schematizzazione illustrativa del rimodellamento miocardica proposta da [15] con dati quantitativi relativi allo spessore relativo della parete del ventricolo sinistro e all'indice di massa ventricolare sinistra, specifici per il genere.

WOMEN		MEN
+++ Concentric Remodeling	Type of Geometric Pattern	+++ Eccentric Remodeling
> 0.42	Relative Wall Thickness	≤ 0.42
< 95 g/m ² BSA	LV Mass Index	> 115 g/m ² BSA

Figura 15 : Schemi di rimodellamento cardiaco in base allo spessore relativo della parete e all'indice di massa LV. Ogni tipo di geometria LV è illustrato da linee che rappresentano le immagini M-mode.

LV = ventricolo sinistro; S = setto; EDD = diametro telediastolico; ESD = diametro telesistolico; PW = parete posteriore[15]

Per lo stesso grado di AS, è stato più volte dimostrato che le donne tendono prevalentemente a sviluppare un rimodellamento concentrico, mentre gli uomini sono più inclini a sviluppare ipertrofia eccentrica. [5]

Ricerche precedenti mostrano prevalenza di masse LV indicizzate alla superficie corporea più elevate, una frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF)*, inferiore e una maggiore rigidità miocardica diastolica per il sesso maschile, mentre per il sesso femminile si nota maggiormente un rimodellamento concentrico con maggiore spessore della parete relativa del ventricolo sinistro e una maggiore frazione di eiezione ventricolare sinistra.

*Per completezza si ricorda che la frazione di eiezione del ventricolo sinistro è espressa dalla formula :

$$LVEF(\%) = \frac{SV}{EDV} \cdot 100 \quad (4.1)$$

dove SV (Stroke Volume) è il rapporto tra il volume telediastolico (EDV) e il volume telesistolico (ESV).

Uno studio prospettico multimaging su 168 pazienti con AS sintomatica grave (età 69±10 anni, di cui il 56% maschio) indirizzati al trattamento chirurgico di sostituzione valvolare (AVR = Aortic Valve Replacement) hanno mostrato sostanziali differenze di sesso nel rimodellamento del miocardio e nella fibrosi.

L'ecocardiografia ha valutato la funzione diastolica, l'area e la velocità valvolare. L'imaging di risonanza magnetica cardiaca (CMR) ha valutato la struttura e la funzione ventricolare tramite miglioramento tardivo del gadolinio (LGE), mentre la mappatura T1 ha valutato la frazione di volume extracellulare (ECV) per la caratterizzazione del tessuto miocardico.

I dati mostrano che gli uomini manifestano prevalentemente ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) concentrica o eccentrica, fenotipo meno favorevole e disadattivo con valori di frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) inferiore, maggiore fibrosi focale ed espansione extracellulare. Al contrario le donne manifestavano un fenotipo più favorevole con meno ipertrofia, meno fibrosi focale ed espansione extracellulare con una geometria normale o rimodellamento concentrico e maggiore LVEF. [19]

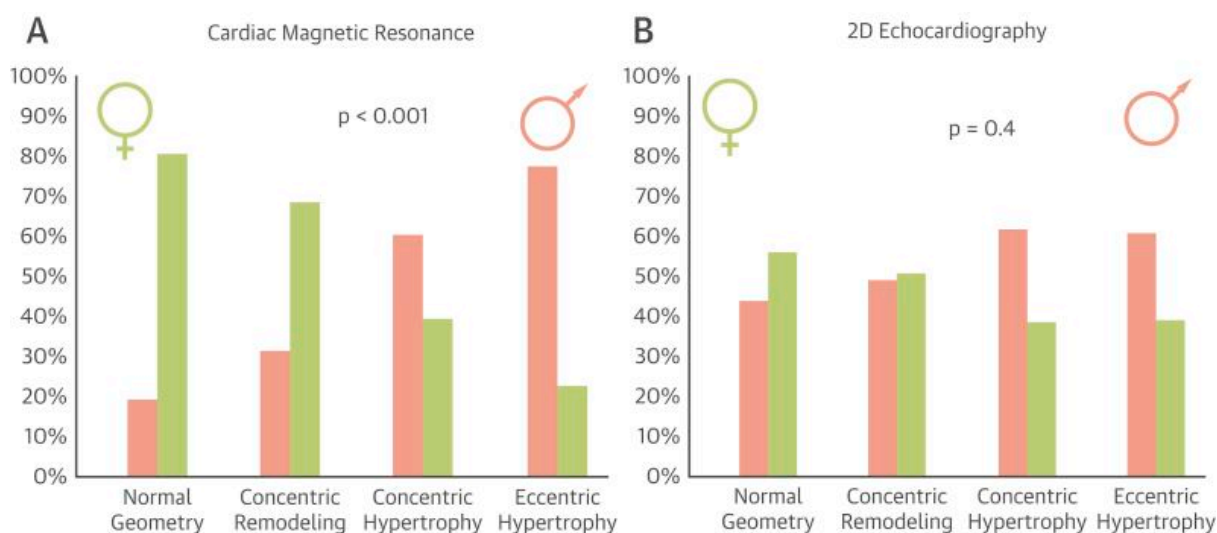


Figura 16 : Differenze di sesso nel modello ventricolare sinistro di rimodellamento in AS [19]

L'immagine mette a confronto i dati ottenuti tramite risonanza magnetica (A) ed ecocardiografia bidimensionale 2D (B).

In (A) la geometria normale (82% femminile) e il rimodellamento concentrico (60% femminile) sono state osservate prevalentemente nelle donne, mentre l'ipertrofia concentrica (71% maschile) e l'ipertrofia eccentrica (76% maschile) negli uomini.

Dall'ecocardiografia bidimensionale 2D (B) la netta differenza riscontrata dai risultati, non era di immediata evidenza: il sesso femminile sviluppa geometria normale al 56%, rimodellamento concentrico al 51%, ipertrofia concentrica al 38% e ipertrofia eccentrica al 39%. Le percentuali sono espresse come divisione maschio/femmina per categoria di rimodellamento. [19]

Ciononostante, la maggior parte degli studi si è basata solo sull'ecocardiografia. Questo potrebbe risultare un limite diagnostico, viste le precedenti considerazioni.

Per quanto concerne l'ambito del rimodellamento ventricolare sinistro, si possono rinvenire numerosi studi con risultati affini e concordi, conferendo notorietà all'impatto che il genere ha su di essi.

A parità di severità della AS, gli uomini mostrano un rimodellamento di LV più avanzato con volumi indicizzati più grandi, masse di LV maggiori, frazione di eiezione del ventricolo sinistro più basse e fibrosi focale, mentre le donne mostrano una maggiore prevalenza di geometria normale o rimodellamento concentrico con una frazione di eiezione del ventricolo sinistro più elevata e uno spessore relativo del ventricolo sinistro più elevato.

Pertanto, le donne sviluppano più frequentemente insufficienza cardiaca con frazione di eiezione mantenuta, mentre, in generale, l'insufficienza cardiaca negli uomini è accompagnata da una frazione di eiezione ridotta. [14,15,18].

Dal punto di vista modellistico, è da notare che l'evidenza di una differenza nel pattern geometrico nel rimodellamento del ventricolo sinistro suggerisce la manifestazione di diversi meccanismi di adattamento al sovraccarico di pressione, e quindi la necessità di descrivere in modo diverso, all'interno di un modello fluidodinamico, la risposta della parete miocardica nei maschi e nelle femmine.

Gli studi fino ad ora svolti sulla fibrosi miocardica esaminata da risonanza magnetica cardiaca (CMR) identificano la fibrosi come marcatore oggettivo di scompenso del ventricolo sinistro.

I modelli tipici di fibrosi miocardica sono due : *focale* e *diffusiva*.

La fibrosi focale, è di natura irreversibile, si verifica tardivamente nella storia naturale della malattia e viene indagata tramite miglioramento tardivo del gadolinio (LGE), mentre la fibrosi diffusiva, è di natura reversibile, si manifesta agli esordi dei primi sintomi di AS e viene quantificata dalla frazione di volume extracellulare (ECV) dalla mappatura T1.

Facendo riferimento al capitolo 3.1 e concentrando maggiormente l'attenzione sulle differenti tipologie di fibrosi miocardica esposte, una delle difficoltà più impegnative riscontrate analizzando il vario materiale clinico, è stata l'incongruenza e la differente terminologia adottata dagli studi.

Ulteriori terminologie per identificare la fibrosi focale e la fibrosi diffusiva sono rispettivamente fibrosi *sostitutiva* e fibrosi *reattiva*.

C'è una concordanza tra gli studi nell'osservare una maggiore frazione di volume extracellulare (ECV) nelle donne rispetto che negli uomini, misurata in modo non invasivo dalla mappatura T1 e un potenziamento tardivo del gadolinio (LGE) simile tra i sessi, indipendentemente dalla gravità di AS. [15, 6, 11]

Uno studio interessante di 249 pazienti (età media 66 ± 13 anni; 30% donne) con AS almeno lieve sono stati reclutati da 2 studi prospettici di coorte osservazionali e sottoposti a ecocardiogramma Doppler completa ed esami di risonanza magnetica cardiaca (CMR). Sulla CMR, la mappatura T1 è stata utilizzata per quantificare la frazione di volume extracellulare (ECV) come marcatore di fibrosi diffusa e il potenziamento tardivo del gadolinio (LGE) è stato utilizzato per valutare la fibrosi focale.

Sia LGE che ECV sono fortemente correlati al contenuto di collagene misurato dall'indagine istologica, suggerendo che sono entrambi marcatori surrogati della fibrosi miocardica. Studi recenti hanno riportato un'associazione tra LGE ed ECV con esiti peggiori nei pazienti con stenosi aortica grave. Diversi fattori, e in particolare l'età e il sesso, possono anche avere un effetto sull'espansione della fibrosi miocardica diffusa, marcatore chiave della scompenso del ventricolo sinistro in AS.

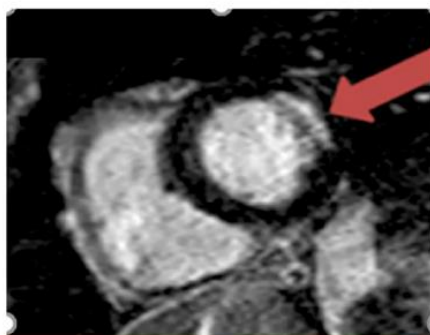
C'era una tendenza verso una percentuale più elevata di pazienti con LGE irrilevabile negli uomini rispetto che alle donne (42% contro 30%; $p = 0,08$), anche se il valore assoluto di LGE espresso in percentuali era simile tra i sessi (2,8% [0,6% a 6,8%] vs. 4,5% [2,3% a 7,0%]; $p = 0,20$).

Le donne hanno presentato una massa del ventricolo sinistro indicizzata inferiore ma paradossalmente una maggiore estensione di fibrosi miocardica diffusa (ECV) e una quantità simile di fibrosi miocardica sostitutiva (LGE). Inoltre, dopo analisi multivariabili complete, il sesso femminile è rimasto un importante determinante indipendente della frazione ECV più elevata e della LGE.

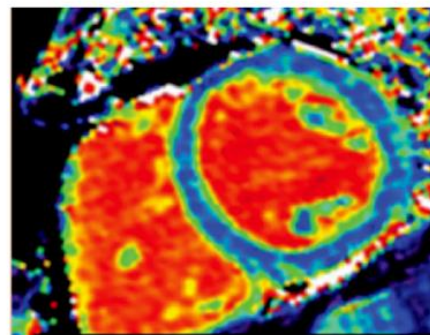
Complessivamente, questi risultati suggeriscono che negli uomini, l'espansione dell'ECV è guidata principalmente dalla gravità della AS e dall'estensione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, mentre nelle donne, la risposta del ventricolo sinistro al sovraccarico di pressione correlato all'AS in termini di rimodellamento, ipertrofia e fibrosi è più eterogenea e multifattoriale. [6]

Differenti studi, utilizzando sequenze di mappatura T1 native e post-contrasto, hanno proposto diverse misure per stimare la fibrosi miocardica diffusa. Inoltre, le sequenze tardive con contrasto del gadolinio (LGE) forniscono informazioni sulla fibrosi sostitutiva miocardica. La quantità di fibrosi diffusa e sostitutiva è stata associata a scarsi esiti nei pazienti con AS grave. Utilizzando la CMR, sono state riportate anche differenze nella risposta del ventricolo sinistra al sovraccarico di pressione tra i sessi. Gli studi che includono solo i pazienti con AS grave hanno dimostrato una maggiore fibrosi sostitutiva miocardica negli uomini e livelli simili di frazione di volume extracellulare tra i sessi.[12,15]

Myocardial fibrosis in CMR



LGE



ECV T1 mapping

Figura 17 : Risultati di imaging condotte per indagine su fibrosi miocardica tramite risonanza magnetica cardiaca (CMR)[15]

Prospettiva stimolante per ricerche future sviluppata da Treibel et al.(2019), si basa sulla dimostrazione della natura di irreversibilità della fibrosi sostitutiva miocardica focale e di reversibilità della fibrosi diffusa, su pazienti post-trattamento AVR. Questi risultati suggeriscono che la valutazione della fibrosi miocardica diffusa può essere utilizzata come biomarcatore per determinare la tempistica ottimale al trattamento di sostituzione chirurgica (AVR) e per monitorare la risposta all'AVR. [12]

Le implicazioni a livello molecolare sui meccanismi alla base delle differenze di genere rimangono incompresi sotto molti aspetti; ulteriori indagini nelle differenze molecolari delle vie regolatorie del rimodellamento e della fibrosi miocardica potrebbero spiegare parzialmente le differenze legate al sesso.

Vengono proposte due possibili ipotesi alla base delle differenze sesso-specifiche sopra citate. Per la differenza nella geometria del rimodellamento cardiaco sesso-specifico una delle possibili cause è imputata ad una maggiore perdita di cardiomiociti per apoptosi negli uomini rispetto che nelle femmine, con conseguente modello ipertrofico rispettivamente più eccentrico e più concentrico. [15]

Rispetto alla fibrosi miocardica, la suscettibilità è stata per lo più attribuita agli ormoni sessuali come gli estrogeni, che potrebbero esercitare un effetto cardioprotettivo nei cuori femminili. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti con AS ha un'età superiore ai 60 anni e l'effetto degli ormoni sessuali sul processo pro-fibrotico nelle donne in post menopausa rimane sconosciuto. Sono necessari ulteriori studi per determinare i meccanismi sottostanti per le differenze di sesso nell'entità della fibrosi miocardica nei pazienti con AS. [6]

Emergono difficoltà nel rintracciare ulteriore materiale clinico che possa confermare o confutare le precedenti tesi, dando così spunto a indagini future per la ricerca clinica.

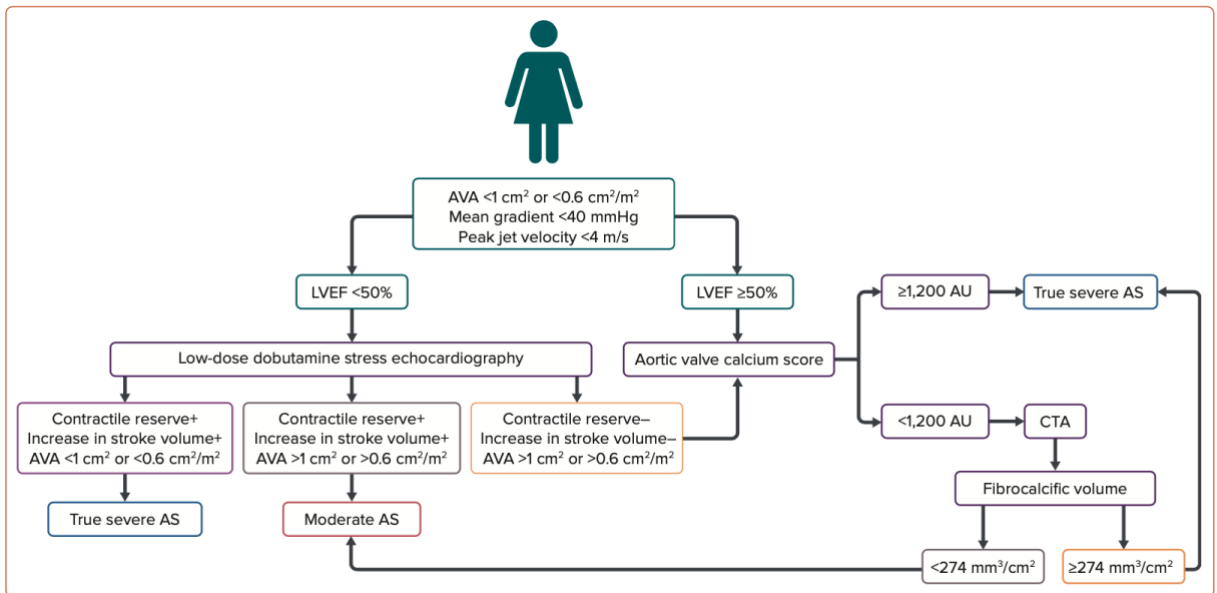
4.4 PRESENTAZIONE CLINICA

Recentemente, la descrizione che affronta le differenze di sesso nella presentazione clinica di AS è aumentata. Per la stessa area valvolare aortica e compromissione emodinamica, le donne sono più anziane alla presentazione, con un indice di massa corporea più basso, un punteggio di fragilità più alto da 2 a 3 e tassi di anemia più elevati. Rispetto agli uomini, le donne hanno una maggiore prevalenza di ipertensione e disfunzione diastolica, meno malattia coronarica, con un profilo di rischio chirurgico complessivo più elevato. [15]

Alla presentazione clinica, la valutazione emodinamica fatta in uno studio su pazienti indirizzati a trattamento di sostituzione valvolare transcateretere (TAVR), presentava una discordanza più frequente nelle donne anziane nella classificazione ecocardiografica della gravità della stenosi aortica in base all'area valvolare e al gradiente transvalvolare.[11]

Ciò discende principalmente da una particolare condizione emodinamica chiamata stenosi aortica paradossale a basso flusso, a basso gradiente (PLFLG) , che il sesso femminile è più predisposto a sviluppare. Lo stato di PLFLG è rilevante in questo contesto perché le donne anziane comprendono una percentuale significativa di coloro che presentano questa condizione.[9] È un'entità recentemente descritta che si discosta dalla condizione di stenosi aortica a basso flusso a basso gradiente con frazione di eiezione del ventricolo sinistro ridotta (ovvero < 50%). È caratterizzata da un pronunciato rimodellamento concentrico del ventricolo sinistro, piccole dimensioni della cavità del ventricolo sinistro e una fisiologia restrittiva che porta a una compromissione del riempimento di LV, funzione miocardica alterata e prognosi peggiore. Fino a poco tempo fa, questa entità è stata spesso diagnosticata erroneamente, causando così una sottostima della gravità della SA e ritardi inappropriati per l'intervento chirurgico. Quindi, la sfida principale in questi pazienti è una diagnosi corretta, che spesso richiede test diagnostici diversi dall'ecocardiografia Doppler. [20]

Alla luce della presente condizione emodinamica, che si sviluppa maggiormente nel sesso femminile , viene proposta l'illustrazione di un algoritmo diagnostico per facilitare la diagnosi di stenosi aortica grave nelle donne con classificazione discordante e per migliorare il rinvio a trattamenti efficaci. [12]



AS = aortic stenosis; AU = arbitrary units; AVA = aortic valve area; CTA = CT angiography; LVEF = left ventricular ejection fraction. + = presence - = absence.

Figura 18 : Diagramma rappresentativo un possibile algoritmo diagnostico nelle donne con classificazione discordante di AS[12]

4.5 STRATEGIE DI INTERVENTO E TRATTAMENTO

La prognosi della stenosi aortica sintomatica grave, in assenza di trattamento, risulta sfavorevole, con un tasso di mortalità sempre più crescente a 2/3 anni dopo la diagnosi [21]. Nessun trattamento sembra rallentare la progressione della stenosi aortica. Gli unici trattamenti definiti per l'AS sintomatica grave sono la sostituzione della valvola aortica, approccio chirurgico (SAVR) o transcateretere (TAVR). [15]

Le valutazioni effettuate per gli interventi, secondo le attuali linee guida, raccomandate per pazienti sintomatici o asintomatici si basano sulla presenza di disfunzione ventricolare/caduta sostenuta della pressione sanguigna su test di esercizio.

A fronte delle evidenze sottolineate precedentemente, i valori di riferimento per la frazione di eiezione (LVEF) sono più elevati nelle donne rispetto agli uomini; pertanto, la soglia di riferimento per la disfunzione del ventricolo sinistro nelle donne dovrebbe essere rivista in fase decisionale di trattamento. [15].

Uno dei limiti che si mostra lampante nei precedenti studi sulla selezione della terapia ottimale per le donne con AS grave tra SAVR e TAVR, è la sottorappresentanza femminile che nella maggior parte dei casi risulta inferiore al 50%. Si riporta la raccolta dei vari studi interventistici più rilevanti nella stenosi aortica in cui l'inclusione delle donne è inferiore alla metà. L'approfondimento sui singoli studi estrapolati per la creazione della tabella, trovano riferimento nella bibliografia di [15].

Prova	Rischio	N. pazienti inclusi	Età media(anni)	Donne incluse (%)
<i>Partner B</i>	Alto	358	83	54
<i>Partner A</i>	Alto	694	83	43
<i>Valvola centrale US Pivotal High Risk</i>	Alto	795	83	47
<i>Partner 2</i>	Intermedio	1032	81	46
<i>SURTAVI</i>	Intermedio	660	79	43
<i>Partner 3</i>	Basso	950	73	33
<i>Nozione</i>	Basso	280	79	47
<i>Evoluzione a basso rischio</i>	Basso	1403	74	36

Sebbene le donne siano ad aumentato rischio di eventi avversi dopo SAVR, e abbiano un maggiore beneficio di sopravvivenza con TAVR, questi risultati non sono mai stati confermati da uno studio specifico sulle donne.[15]

Benché la maggioranza degli studi singoli e multicentrici concordino nell'attribuire una sopravvivenza simile tra i sessi, c'è da segnalare il contributo di grandi meta analisi i quali dimostrano costantemente un miglioramento della sopravvivenza a medio termine nelle donne dopo sostituzione transcaterete della valvola aortica (TAVR).

Nonostante ciò, a sostegno di tali prove, risulta interessante citare altri studi.

L'indagine condotta da O'Connor et al.(2015) dimostra che il sesso femminile è associato a una migliore sopravvivenza ad un follow up mediano di 387gg, nonostante tassi più elevati di complicanze post-procedurali immediate.[11]

Similarmente, nella meta-analisi di Conrotto et al.(2015) che vede coinvolte 6654 pazienti (50% di sesso femminile) il sesso femminile esprimeva un tasso di mortalità più basso rispetto a quello maschile, rispettivamente del 24% e del 34%, ad un follow-up mediano di 365gg, nonostante un tasso più elevato di complicanze valvolari e sanguinamento maggiore.

Stangl et al. (2014) su 7973 pazienti, di cui il 53% di sesso femminile, ha mostrato un rischio di morte inferiore del 30% nelle donne. [11]

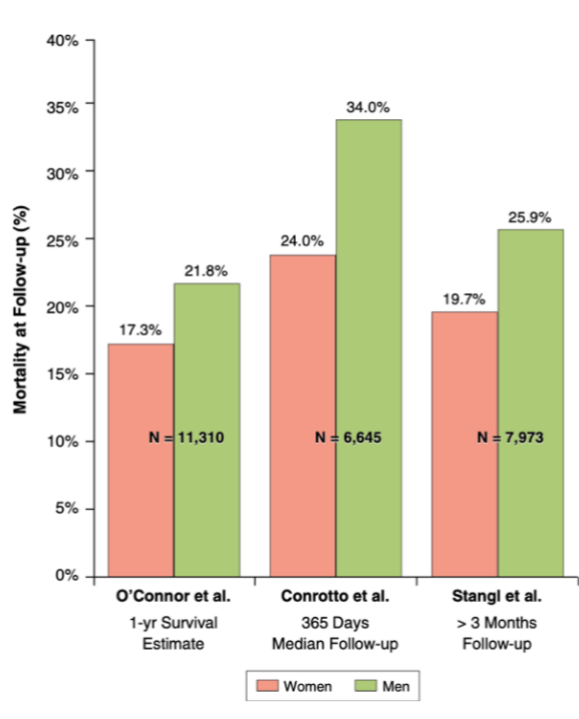


Figura 19 : Mortalità stratificata al sesso sulla base dei dati di 3 meta-analisi. Sostituzione valvola aortica transcaterete.[11]

Una delle motivazioni proposte a fronte di tali risultati includerebbe annulus aortico più piccolo, con conseguente possibile beneficio di TAVR rispetto a SAVR, a causa di una minore mancata corrispondenza protesi-paziente - in particolare in combinazione alla condizione emodinamica PLFLG (= stenosi aortica paradossale a basso flusso, basso gradiente)- che aumenterebbe significativamente il rischio di mortalità laddove non presente. [15]

C'è da aggiungere che le disparità che emergono nella classificazione dell'AS a causa dell'assenza di linee guida per la diagnosi personalizzata e sesso-specifica, causano un ritardo diagnostico nella valutazione d'intervento di AS, portando alla valutazione in uno stadio più avanzato di AS, indirizzando meno frequentemente e tardivamente per SAVR, portando ad un più alto tasso di mortalità chirurgica [18]

Con l'obiettivo di migliorare l'efficacia del trattamento SAVR nelle donne, sono in corso diversi studi per determinare quale sia il modello di protesi valvolare più favorevole alla riduzione della mortalità.

5. CONCLUSIONI

Una migliore comprensione delle differenze legate al sesso nella stenosi aortica potrebbe portare a migliori modelli di classificazione della severità, ottimizzazione dei tempi d'intervento e formulazione di piani di prevenzione e trattamenti specifici per il sesso. Come sottolineato, le donne sono sottorappresentate nella maggior parte degli studi relativi alla stenosi aortica, di conseguenza l'estrapolazione di risultati sesso-riferiti potrebbero essere inappropriati. Ciò evidenzia la necessità di ulteriori ricerche specifiche sulle donne.

Una migliore elaborazione dei dati relativi alla morfologia della valvola aortica nelle donne e negli uomini favorirebbe la creazione di modelli fluidodinamici specifici da implementare con considerazioni aggiuntive sulla progressione emodinamica della stenosi aortica, arrivando all'istituzione di valori di soglia personalizzati sulla base di dati antropometrici aggiornati.

Gli studi osservazionali hanno contribuito a definire molte differenze, ma ci sono pochi studi che chiariscono interamente il ruolo dei meccanismi genetici, ormonali e molecolari all'interno della fisiopatologia, in entrambi i sessi. Ulteriori informazioni potrebbero portare allo sviluppo di trattamenti preventivi nella progressione dell'infiammazione, rallentando o bloccando il processo fibrotico nelle donne e quello calcifico negli uomini.

Aggiuntive indagini per definire opportune linee guida per pazienti con stenosi aortica paradossale a basso flusso a basso gradiente (PLFLG) favorirebbe la riduzione delle discrepanze che concorrono a un'errata classificazione della severità della stenosi aortica, con successivo rinvio ai trattamenti.

Di brillante intuizione, ricerche future meritano di essere concentrate nell'ambito dell'ipertrofia miocardica, con particolare attenzione all'utilizzo della fibrosi diffusiva miocardica come biomarcatore per elaborare nuove tempistiche di trattamento, prima di raggiungere fasi irreversibili.[12]

L'utilizzo di differenti modalità multi-imaging può rivelarsi vantaggioso per estrarre con precisione lo stato cardiovascolare del paziente durante la diagnosi e selezionare l'opzione interventistica più adatta.

Allo stesso modo, le scelte procedurali immediate o differite per pazienti con stenosi aortica grave, potrebbero trovare beneficio da una fenotipizzazione più dettagliata della risposta miocardica ventricolare nella geometria del rimodellamento avvalorata da misure antropometriche precise, che permetterebbero la modellizzazione di schemi evolutivi specifici per il genere.

Sotto quest'ottica si ripropone l'interessante diagramma rappresentativo di un possibile algoritmo diagnostico nelle donne con classificazione discordante di stenosi aortica esposto alla fine del paragrafo 4.4.

Ciascuno di questi studi avrà un impatto sulle attuali linee guida di classificazione che riconoscono la mancanza di dati quantitativi solidi sulle differenze di sesso nella stenosi aortica valvolare.

Bibliografia

- [1] D.U. Silverthorn. *Fisiologia Umana*, Un approccio integrato
- [2] Berdajs, D, Lajos P. *The anatomy of the aortic root*. (2002)
- [3] Acar C, Duran CM, Goetz W, Lansac E, Lim HS, Lim KH, Rice NT, Shomura Y. *A four-dimensional study of the aortic root dynamics*. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* (2002)
- [4] Berardi F., Cappelletti M., *Riparazione di valvola aortica bicuspidale tramite tecniche di sparing : analisi computazionale degli effetti del riposizionamento a 180° delle commissure sulla biomeccanica valvolare*, Tesi di laurea magistrale in biomedical engineering, Politecnico di Milano, (2020-2021)
- [5] Clavel M.A., Iung B., Lancellotti P., Lindman B.R., Mathieu P., Otto C.M. and Pibarot P., *Calcific aortic stenosis* (2016)
- [6] Arsenault M., Beaudoin J., Bédard E., Capoulade R., Clavel M.A., Dweck M., Everett R.J., Guzzetti E., Kwiecinski J., Larose E., Newby E.D., Philippe P., Shen M., Tastet L., *Sex-Related Differences in the Extent of Myocardial Fibrosis in Patients With Aortic Valve Stenosis* , (2020)
- [7] Susin Maria Francesca, *Dispensa di dinamica dei fluidi per il corso di laurea magistrale in Ingegneria Biomedica* , (2010-2011)
- [8] *2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease (2021)*
- [9] Eleid M., Maalouf J., Margaryan E., Michelena H.I., Miller F.A., Pellikka P.A., Sarano M.E., Suri R., Zeitoun D.M., *Inconsistent echocardiographic grading of aortic stenosis: is the left ventricular outflow tract important?* , (2013)
- [10] Kuhl E., St.Pierre S.R., Peirlinck M., *Sex Matters: A Comprehensive Comparison of Female and Male Hearts*, (2022)
- [11] Blanke P, Dvir D, Humphries K, Leipsic J, Naoum C, Pibarot P, Webb J, *Clinical Outcomes and Imaging Findings in Women Undergoing TAVR* , (2016)
- [12] Delgado V, Singh G.K., *Multimodality Imaging to Explore Sex Differences in Aortic Stenosis*, (2022)
- [13] Baldenhofer G., Baumann G., Grubitzsch H., Knebel F., Laule M., Sanad W., Sander M., Spethmann S., Stangl K., Stangl V., Wernecke K.D., Zhang K., *Impact of Gender on Three-Month Outcome and Left Ventricular Remodeling After Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation* , (2012)
- [14] Moschetta D., Myasoedova V.A., Orekhov A.N., Poggio P., Summerhill V.I., *Sex-Specific Features of Calcific Aortic Valve Disease* (2020)

- [15] AlBadri A., Bairey Merz C.N., Iribarren A.C., Li D., Makkar R., Nelson M.D., Wei J., Sex differences in aortic stenosis: Identification of knowledge gaps for sex-specific personalized medicine (2022)
- [16] Asgar A.W., Clavel M.A., Douglas P.S., Hahn R.T., Mascherbauer J., Mick S.L., *Sex-Related Factors in Valvular Heart Disease* (2022)
- [17] Arrais dos Santos M., Ferreira M.C.M., Lemke V., Mangione F., Moura Paiva M.S., Nercolini D.C., Oliveira G.M.M., Viana de Oliveira M., *Degenerative Aortic Stenosis in Women: Challenges and Perspectives* (2023)
- [18] Pellikka P.A., Shan Y., *Aortic stenosis in women* (2020)
- [19] Badiani S., Diez J., Espinoza M., Fontana M., Hughes A.D., Kozor R., Lloyd G., Moon J.C., Reant P., Torlasco C., Treibel T.A., Yap J., *Sex Dimorphism in the Myocardial Response to Aortic Stenosis* (2018)
- [20] Dumesnil J.G., Pibarot P., Low-Flow, *Low-Gradient Aortic Stenosis With Normal and Depressed Left Ventricular Ejection Fraction* (2012)
- [21] Bax JJ, Bonow RO, Genereux P, Giustino G, Leon MB, Marquis-Gravel G, O'Gara PT, Pibarot P, Redfors B, Stone GW, Natural history, diagnostic approaches, and therapeutic strategies for patients with asymptomatic severe aortic stenosis , (2016)