



OSSERVATORIO
MEDICINA DI GENERE

Scompenso cardiaco e sue peculiarità nella donna

Documento approvato in seduta plenaria dall'Osservatorio dedicato alla Medicina di Genere in data: 25/01/2024.

Gruppo di Lavoro "Percorsi clinici"

Coordinamento:

- *Dott. Franco Lavallo, Rappresentante della Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri (FNOMCeO)*
- *Dott.ssa Antonella Campanale, Rappresentante della Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico del Ministero della Salute*

Esperte nominate dall'Osservatorio dedicato alla Medicina di Genere:

- *Prof.ssa Giovannella Baggio, Università di Padova, Padova*
- *Prof.ssa Federica Moscucci, "Sapienza" Università degli Studi di Roma, Roma*
- *Prof.ssa Cecilia Politi, UOC Medicina interna PO F. Veneziale, Isernia*
- *Prof.ssa Susanna Sciomer, "Sapienza" Università degli Studi di Roma, Roma*

Sommario

RIASSUNTO.....	4
1. Introduzione – Epidemiologia (Agenas, PNE 2022/2023).....	6
1.1 <i>Definizione</i>	6
1.2 Cause.....	7
1.3 Sintomi e segni.....	7
1.4 Diagnosi.....	8
1.5 Programma Nazionale Esiti: ricoveri evitabili. Dati Epidemiologici.....	9
2. Fisiopatologia e peculiarità sintomatologiche.....	9
2.1 Attività degli estrogeni sul sistema cardiovascolare.....	9
2.2 Sviluppo di scompenso cardiaco: specificità legate al sesso/genere.....	10
3. Valutazione prognostica, trapianto cardiaco e uso di devices.....	12
3.1 Valutazione prognostica.....	12
3.2 Impiego di devices impiantabili e trapianto cardiaco.....	13
4. Dati real life della situazione ospedaliera italiana dello scompenso cardiaco nei due sessi: valutazione osservazionale retrospettiva.....	13
4.1 Metodi.....	13
4.2 Risultati.....	14
4.3 Discussione.....	16
Bibliografia.....	19

RIASSUNTO

L'insufficienza cardiaca o scompenso cardiaco (SC) è una sindrome ad interessamento cardiaco e coinvolgimento sistemico, da annoverare tra le prime cause di mortalità e morbilità in tutti i paesi occidentali.

Lo SC è responsabile del 35% di mortalità cardiovascolare ed è prevalente nella popolazione femminile, in particolare se consideriamo quella con età al di sopra dei 75 anni. Inoltre, lo SC è tra le cause più frequenti di ricovero ospedaliero generale, presentando una mortalità del 40% dopo un anno dalla prima ospedalizzazione e una sopravvivenza a 5 anni che si attesta tra il 25 e il 38%, in base al sesso, all'età, alle comorbidità e alla gravità dello SC stesso.

Lo SC è la prima e più impattante tra le condizioni considerate nell'ambito del Programma Nazionale Esiti (PNE) in termini di ospedalizzazione potenzialmente "evitabile", e quella a maggiore impatto dal punto di vista della numerosità della casistica (126.840 ricoveri nel 2021).

Notoriamente classificato in base alla funzione ventricolare sinistra, lo SC è spesso una conseguenza di una coesistente cardiopatia ischemica, ipertensiva, diabetica o di altra natura, che ha determinato profonde modificazioni nelle capacità contrattili del cuore e nell'emodinamica del paziente. Come evidenziato da molti studi recenti, l'insufficienza cardiaca nelle donne assume caratteristiche estremamente peculiari. La ***fisiopatologia del danno è profondamente diversa nella donna***; la disfunzione endoteliale, il danno al microcircolo e le comorbidità (es. diabete mellito, ipertensione arteriosa sistemica, patologie autoimmuni, cardiotoxicità da farmaco, ecc.) che causano lo SC cronico sono infatti frequentemente associati ad un tipo di scompenso che presenta una frazione di eiezione tendenzialmente preservata, rispetto a quella che spesso presentano i soggetti di sesso maschile. Se la causa principale dello SC nell'uomo risulta la cardiopatia ischemica da malattia coronarica ostruttiva, nella donna è più frequente osservare un *danno ischemico più significativo a livello del microcircolo* e dei piccoli vasi (myocardial infarction with no obstructive coronary arteries, MINOCA). Per questo motivo, sintomatologia, decorso clinico e prognosi saranno peculiari e la risposta terapeutica dovrà necessariamente essere personalizzata in funzione delle caratteristiche del/della paziente.

I sintomi dello SC nella donna sono spesso vaghi e *non "tipici"*, aspetto che frequentemente *ritarda la diagnosi*, portando le pazienti all'attenzione del medico solo tardivamente. Per tale ragione frequentemente le donne hanno un'età molto più avanzata al momento della diagnosi; ciò si accompagna ad un più alto grado di co-patologia e polifarmacoterapia nella paziente donna, con il rischio di scarsa aderenza alle terapie e a maggiori effetti collaterali dei farmaci. In questa situazione, le pazienti di sesso femminile sono altamente esposte al rischio di *danno iatrogeno*, di scarso compenso e di insuccesso terapeutico. L'età è spesso un fattore limitante anche per l'arruolamento negli studi clinici, che quindi presentano di frequente un "bias" di genere.

È stato, inoltre, dimostrato che le pazienti con scompenso cardiaco, pur giovandosi in modo significativo dell'impianto di devices (pace-maker e defibrillatori impiantabili) o della terapia di resincronizzazione rispetto ai pazienti di sesso maschile, ricevono più raramente una indicazione a questo tipo di interventi.

Anche la valutazione prognostica risulta particolarmente difficoltosa nella popolazione femminile affetta da scompenso. L'Heart Failure Survival Score (HFSS), il Seattle Heart Failure Model (SHFM), il Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) e il Metabolic Exercise Cardiac Kidney Index (MECKI) score, utilizzati per la stratificazione del rischio di morte o necessità di trapianto cardiaco urgente dei pazienti affetti da scompenso, non consentono una valutazione sesso specifica, pur essendo stati individuati in alcuni studi degli elementi di valutazione sostanzialmente differenti tra i due sessi. Infatti, a fronte di score che descrivono una malattia severa, le donne spesso presentano prognosi tendenzialmente migliori in termini di mortalità. Ciò, potrebbe dipendere proprio dalle differenze sottese alla fisiopatologia del danno cardiaco che determinano una presentazione clinica spesso grave ed invalidante, alla quale può non corrispondere una prognosi altrettanto infausta.

Va comunque ribadito che lo SC nella donna anziana è causa di una quota estremamente rilevante di ricoveri ripetuti ("revolving door"), con episodi di SC acuto (dispnea, edema polmonare acuto) che si ripresenta ad intervalli sempre più brevi, fino all'exitus. Ciò determina non solo elevati costi di gestione, ma anche un severo impatto sulla qualità di vita. I PNE 2022 e 2023 mettono in evidenza come una corretta gestione a livello territoriale dei pazienti con scompenso cardiaco, anche attraverso la definizione di protocolli adeguati alla gestione ambulatoriale, permetta di ridurre la progressione della patologia e di evitare il ricorso all'ospedalizzazione.

Dall'età avanzata alla diagnosi e dalla difficoltà nella stratificazione del rischio della paziente scompensata, risulta anche il ridotto invio delle pazienti a trapianto cardiaco.

Osservando il numero di decessi intraospedalieri dei pazienti affetti da scompenso cardiaco negli anni 2020 e 2021, occorsi sul territorio nazionale e comunicati tramite le schede di dimissione ospedaliera al Ministero della Salute, è risultato maggiore il tasso di donne decedute durante il ricovero rispetto agli uomini ricoverati con la medesima diagnosi.

Tale quadro dimostra in modo evidente come sia assolutamente indispensabile e necessario un approccio genere specifico a questa condizione particolarmente complessa, in modo da poter garantire diagnosi, trattamenti e terapie target per ridurre morbilità, mortalità e costi di gestione.

Per fare questo è necessario:

- a) istituire programmi di educazione continua in ambito sanitario basati sull'impatto dello scompenso cardiaco e delle sue complicanze nel sesso femminile, considerando anche i costi non solo diretti e tangibili, ma anche quelli indiretti ed intangibili che hanno un impatto personale, sociale e sul sistema sanitario;
- b) garantire programmi di informazione della popolazione tutta e del genere femminile in particolare sulla percezione e consapevolezza dell'impatto che hanno le malattie cardiovascolari tutte, poiché la loro conseguenza più temibile a lungo termine è proprio lo scompenso cardiaco. Particolare attenzione dovrebbe essere rivolta alle patologie che esitano in scompenso cardiaco (diabete mellito, ipertensione arteriosa, cardiotossicità di alcuni farmaci, patologia cardiovascolare in gravidanza, ecc);

- c) strutturare percorsi clinici e percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali (PDTA) dedicati alle donne e finalizzati alla diagnosi precoce ed ai relativi trattamenti medici e/o interventistici che permettano di evitare la latenza temporale diagnostico-terapeutica che ancora oggi si verifica dall'esordio della sintomatologia soggettiva all'accesso alle cure;
- d) garantire programmi di prevenzione secondaria e di riabilitazione cardiovascolare incentrati non solo sulle modifiche degli stili di vita, ma anche sull'impiego di interventi riabilitativi ad oggi utilizzati in misura minore nelle donne rispetto agli uomini.

Ciò permetterebbe di ridurre i reiterati ricoveri in ambito sanitario, ridurre mortalità e morbilità e contestualmente migliorare la qualità di vita in una popolazione, quella femminile, che storicamente è stata ed è considerata protetta dalle malattie cardiovascolari e dalle sue conseguenze.

Alla luce di quanto esposto è indispensabile la predisposizione di percorsi clinici e/o PDTA dedicato alla tempestiva messa in opera dei provvedimenti diagnostici e terapeutici finalizzati a ridurre morbilità e mortalità per scompenso cardiaco nella donna.

1. Introduzione – Epidemiologia (Agenas, PNE 2022/2023)

1.1 Definizione

Lo scompenso cardiaco (SC) è una sindrome clinica complessa, caratterizzata da incompetenza funzionale del ventricolo sinistro, che può manifestarsi per ridotta capacità sistolica o inadeguata compliance ventricolare della fase di riempimento (diastolica) e per aumento delle pressioni intracavitare. L'apporto ematico, nonché di nutrienti e ossigeno, a tessuti, organi e apparati risulterà insufficiente a soddisfarne le necessità metaboliche. Ulteriore conseguenza dello SC è, inoltre, l'accumulo di liquidi nell'interstizio polmonare, aumento delle pressioni del circolo polmonare e la formazione di edema tissutale. Quest'ultimo aspetto è frequentemente la causa diretta della sintomatologia ascrivibile a SC caratterizzata, infatti, da dispnea e ridotta tolleranza allo sforzo (per aumento delle pressioni nel circolo polmonare, incremento della pressione dell'interfaccia alveolo-capillare - gradiente alveolo capillare, A-aDO₂-, ecc.) astenia, edemi, in particolar modo localizzati nelle regioni declivi dell'organismo.

Tale condizione può evolvere fino a determinare edema polmonare acuto, condizione clinica severa, che necessita approccio clinico-terapeutico urgente ed intensivo.

Lo SC rappresenta la **prima causa di ricovero in ospedale negli ultrasessantacinquenni in Italia** ed è anche per questo da ritenersi un problema di salute pubblica. Sono circa 600.000 le persone che in Italia soffrono di SC con una stima di raddoppio della prevalenza a ogni decade di vita (dopo i 65 anni arriva al 10% circa).

L'aumento della prevalenza dello SC è determinato dal miglioramento degli *outcomes* di sopravvivenza media sia del trattamento delle sindromi coronariche acute, sia di altre patologie croniche (es. diabete mellito, ipertensione arteriosa sistemica) che ne possono rappresentare fattori di rischio, cause scatenanti e comorbidità.

Una quota di casi risulta comunque non diagnosticata, mentre la prevalenza della forma subclinica è verosimilmente elevata, ma non accuratamente quantificabile.

1.2 Cause

Le cause più frequenti dello SC sono la cardiopatia ischemica, l'ipertensione arteriosa e la cardiopatia diabetica. Tuttavia, lo SC può essere causato anche da patologia valvolare cardiaca, da cardiomiopatie (ipertrofica, dilatativa, restrittiva, ecc), cardiopatie congenite o legati a particolari condizioni (cardiomiopatia peripartum), aritmie e miocarditi (virali, autoimmuni, a cellule giganti, eosinofile). A seconda della modalità di insorgenza, lo SC può essere clinicamente definito come:

- **cronico:** è il risultato del perdurare di noxae patogene che causano danni di varia entità al miocardio durante un lungo periodo temporale, in cui l'insufficienza cardiaca si aggrava lentamente e progressivamente.
- **acuto:** può comparire all'improvviso (de novo) in corso, ad esempio, di infarto del miocardio, embolia polmonare, valvulopatie acute, aritmie, crisi ipertensive. Nella maggior parte dei pazienti è dovuto a un repentino peggioramento di uno scompenso cardiaco cronico preesistente in presenza di un fattore precipitante o scatenante come per esempio aritmie, rialzi della pressione arteriosa, infezioni, sospensione della terapia (riacutizzazione di SC cronico).

1.3 Sintomi e segni

Negli stadi iniziali dello SC, la sintomatologia è spesso legata all'intensità dello sforzo fisico. La stadiazione della New York Heart Association (classe NYHA I-IV) suddivide in classi di gravità clinica lo SC in base alla sintomatologia dispnoica associata o meno allo sforzo fisico. All'aumentare della gravità clinica, saranno necessari sforzi fisici sempre meno intensi per evidenziare sintomi clinici, fino alla loro manifestazione persino a riposo.

I sintomi più comuni dell'inadeguato apporto di sangue ossigenato agli organi e dell'accumulo di fluidi nel territorio extravascolare (tessuti e cavità) sono:

- la dispnea (affanno/difficoltà respiratoria), da sforzo nelle fasi iniziali, a riposo nelle fasi più avanzate oppure nelle forme acute;
- l'ortopnea (affanno/difficoltà respiratoria che si manifesta in posizione supina/sdraiata e che migliora con la posizione seduta o eretta)
- la dispnea parossistica notturna (affanno/sensazione di mancanza di respiro, respiro periodico) che compare improvvisamente durante la notte risvegliando il paziente, spesso dopo 1 o 2 ore dall'addormentamento, e che di solito è alleviata in posizione semiortopnoica;
- la ridotta tolleranza allo sforzo;
- l'astenia (affaticamento, debolezza);
- asma cardiaco con tosse;
- disturbi gastroenterici;
- stato confusionale (soprattutto nel soggetto anziano);

- diaforesi.

Ulteriori sintomi possono essere il cardiopalmo (dovuto a fibrillazione atriale o ad altre aritmie di frequente riscontro), la sincope, la perdita di appetito e di peso (soprattutto nelle fasi più avanzate) o al contrario un rapido aumento di peso (maggiore di 2 Kg in pochi giorni), dovuto alla ritenzione di liquidi.

Tra i segni clinici, quelli di più frequente riscontro sono la presenza di edemi declivi (segno della fovea) evidenza di ascite e fegato da stasi, turgore delle giugulari, presenza di terzo tono (ritmo di galoppo) all'auscultazione cardiaca, aumento delle dimensioni dell'aia cardiaca alla percussione toracica.

1.4 Diagnosi

Le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC 2021 e successivo update 2023) hanno confermato l'approccio diagnostico già precedentemente validato che si basa sul riscontro clinico dei tipici sintomi e segni, oltre che sull'anamnesi e sull'utilizzo di diversi esami strumentali e di laboratorio.

L'**elettrocardiogramma** dà informazioni sul ritmo cardiaco (rivelando ad esempio la presenza di aritmie come la fibrillazione atriale) e sulla presenza o meno di alterazioni della conduzione elettrica; consente, inoltre, di valutare la fase di ripolarizzazione ventricolare ed eventuali alterazioni della morfologia del tracciato, da considerarsi come equivalenti ischemici.

L'**ecocardiogramma** transtoracico consente una valutazione di primo livello di tipo morfologico, garantendo la stima delle dimensioni delle camere cardiache e delle loro pareti, nonché il grado di funzionalità del ventricolo sinistro, mediante il calcolo della frazione di eiezione (percentuale di sangue che ad ogni contrazione del ventricolo sinistro viene espulsa in aorta). L'esame consente, inoltre, la valutazione degli apparati valvolari e della loro funzionalità; le patologie di cui le valvole cardiache possono essere affette, possono essere sia causa che conseguenza di SC. La eventuale presenza di patologia dei foglietti pericardici può essere rapidamente evidenziata proprio grazie all'uso dell'ecoardiografia transtoracica (calcificazioni, versamento ecc).

La **radiografia** del torace può consentire di evidenziare segni di congestione ilare o di edema polmonare, un ingrandimento dell'ombra cardiaca ed eventuale versamento pleurico. Garantisce, inoltre, un tassello essenziale per una corretta diagnosi differenziale nei casi di dispnea (es. polmonite).

Gli **esami ematochimici** risultano fondamentali per verificare la funzionalità epatica e renale, l'equilibrio elettrolitico e la possibile presenza di un'ischemia miocardica. È importante anche escludere la presenza di anemia, che può aggravare lo scompenso cardiaco, e di disfunzioni metaboliche (es. tiroidee).

Un test di laboratorio particolarmente utile nella diagnosi dello scompenso cardiaco è il dosaggio dei **peptidi natriuretici**, ormoni che svolgono un ruolo importante nella regolazione dei liquidi

circolanti nel corpo. I peptidi natriuretici vengono infatti secreti dal muscolo cardiaco sottoposto a stress di parete e vengono rilasciati in circolo in caso di scompenso cardiaco in fase acuta. La valutazione della porzione N-terminale del pro-Brain Natriuretic Peptide, costituisce un marker bioumorale affidabile di scompenso cardiaco.

1.5 Programma Nazionale Esiti: ricoveri evitabili. Dati Epidemiologici.

Come sopra evidenziato, lo SC è tra le condizioni cliniche-mediche a maggior impatto dal punto di vista dei costi dell'assistenza, per le frequenti riacutizzazioni e per i costi diretti e indiretti ad esse correlati. Tra le condizioni considerate nell'ambito del PNE in termini di ospedalizzazione potenzialmente "evitabile", quella a maggiore impatto dal punto di vista della numerosità della casistica è rappresentata dallo scompenso cardiaco (126.840 ricoveri nel 2021). Si tratta di una condizione a elevata incidenza che contribuisce in maniera significativa al carico di malattia della popolazione italiana, rappresentando la prima causa di ricovero ospedaliero negli ultrasessantacinquenni. A soffrire di scompenso cardiaco in Italia sono circa 600.000 persone e si stima che la sua prevalenza raddoppi a ogni decade di età (dopo i 65 anni arriva al 10% circa). Una corretta gestione a livello territoriale dei pazienti con scompenso cardiaco, anche attraverso la definizione di protocolli adeguati alla gestione ambulatoriale, permette di ridurre la progressione della patologia e di evitare il ricorso all'ospedalizzazione.

Nel biennio 2020-21 il tasso di ospedalizzazione per scompenso si è mantenuto stabile, con valori intorno al 2,5%.

2. Fisiopatologia e peculiarità sintomatologiche

2.1 Attività degli estrogeni sul sistema cardiovascolare

Le differenze di genere nello sviluppo delle malattie cardiovascolari sono state dimostrate sia nel mondo animale che tra gli esseri umani. Queste differenze spiegano la minore incidenza nelle donne, prima della menopausa, di patologie cardiovascolari (CV) quali ictus, ipertensione arteriosa e aterosclerosi. La cardioprotezione osservata nelle donne è dovuta in larga misura all'azione degli estrogeni. Questi ormoni stimolano il rilascio di fattori vasodilatatori di derivazione endoteliale e modulano il sistema renina-angiotensina-aldosterone. (Dos Santos et al 2014) Sebbene sia parte integrante della terapia ormonale sostitutiva, non è ancora chiaro se il progesterone abbia un ruolo protettivo sul sistema CV. Le sue azioni vasodilatatrici e vasocostrittrici variano a seconda della concentrazione e della localizzazione lungo l'albero vascolare. (Dos Santos et al 2014)

Il corpo umano ha due diversi recettori per gli estrogeni; come tutti i sistemi, anche le cellule del sistema cardiovascolare esprimono il recettore- α e il recettore- β per gli estrogeni, che hanno una caratteristica distribuzione tissutale. Anche il testosterone ha dimostrato una significativa attività a livello dei recettori presenti a livello del miocardiocita, determinandone incremento degli indici cardiaci delle performance migliorando le performance cardiache (inotropismo, cronotropismo, dromotropismo). Inoltre, è stato dimostrato che in pazienti che presentano ipogonadismo, marker elettrocardiografici della fase di ripolarizzazione ventricolare vengono ad alterarsi precocemente sotto sforzo, indicando instabilità elettrica e rischio di aritmie ventricolari. (Piccirillo G 2019)

Come precedentemente dimostrato, (Harvey RE et al 2015) la presenza e la corretta funzionalità del recettore α nelle cellule endoteliali dei vasi si riflette in un ridotto rischio di aterosclerosi; d'altra parte, il recettore per gli estrogeni- β funge da controregolatore dello stesso recettore per gli estrogeni- α .

È noto che la disfunzione endoteliale costituisce la base fisiopatologica dell'aterosclerosi. La presenza di estrogeni garantisce l'attivazione dell'enzima endoteliale ossido nitrico sintasi (eNOS), permettendo la produzione di questo fondamentale mediatore cellulare. (Harvey RE et al 2015) L'NO gioca un ruolo fondamentale sia negli organismi maschili che in quelli femminili. È stato dimostrato che nei soggetti con mutazione genetica del recettore per gli estrogeni è assente la fisiologica dilatazione flusso-mediata delle arterie con conseguente accelerazione dell'aterosclerosi. Nelle donne in postmenopausa, nelle quali la produzione di ossido nitrico è ridotta rispetto all'età fertile, si possono riscontrare analoghe alterazioni funzionali. (Harvey RE et al 2015)

Inoltre, va ricordato che il complesso processo dell'angiogenesi è modulato dal recettore- α degli estrogeni, che svolge anche un ruolo fondamentale nel rimodellamento vascolare, bilanciando la proliferazione e la migrazione delle cellule endoteliali, nonché nel trofismo delle cellule muscolari lisce, attraverso l'attivazione della proteina chinasi del mitogeno. (Harvey RE et al 2015)

Quanto sopra fornisce un piccolo esempio di quanto complesso e sfaccettato sia il ruolo degli estrogeni nel sistema cardiovascolare, suggerendo che anche minime variazioni del profilo ormonale della donna, seppur fisiologiche, possono contribuire all'induzione di stati di rischio per malattie cardiovascolari. (Harvey RE et al 2015)

2.2 Sviluppo di scompenso cardiaco: specificità legate al sesso/genere.

L'evoluzione nel tempo di molte malattie cardiovascolari croniche (es. ipertensione arteriosa) porta a scompenso cardiaco cronico (con frazione di eiezione conservata, HFpEF >50%, "mildly reduced", HFmrEF 41-49% o ridotta frazione di eiezione, HFrEF <40%), da annoverare tra le più significative cause di ospedalizzazione e mortalità tra le donne. (Klein F et al 2011) Lo SC presenta caratteristiche specifiche nel genere femminile, di cui tenere conto sia nella pratica clinica che nella ricerca. Il quadro clinico tipico non viene spesso riconosciuto se non tardivamente; inoltre, la risposta al trattamento, sia farmacologico, sia effettuato con dispositivi impiantabili, è sostanzialmente differente tra uomini e donne, sia in termini di aderenza delle pazienti alle terapie prescritte, sia in merito all'applicazione meno rigorosa delle linee guida. A ciò si aggiunge il minor invio ai percorsi riabilitativi delle pazienti dopo evento acuto e ospedalizzazione, determinando disuguaglianze, iniquità e outcomes peggiori tra le donne affette da scompenso cardiaco cronico

Molto frequentemente, le donne vanno incontro ad un tipo di insufficienza cardiaca con una frazione di eiezione tendenzialmente preservata (HFpEF) (Crousillat DR et al 2018) rispetto agli uomini di pari età. La classica coronaropatia con relativa cardiopatia ischemica dovuta ad ateromasia dei grandi vasi epicardici è, infatti, meno frequente nelle donne rispetto agli uomini (se non tardivamente, nell'ottava-nona decade di vita); le donne risultano più frequentemente affette da cardiopatia ipertensiva o diabetica, che più facilmente colpisce il microcircolo cardiaco, determinando così un'alterazione prettamente diastolica, con ridotta compliance del ventricolo sinistro e un maggior contributo atriale alla fase di riempimento del ventricolo sinistro. L'aumento

delle pressioni intracavitarie (telediastolica in primis), altera pertanto l'emodinamica cardiaca, determinando stress di parete e produzione di peptidi natriuretici, caratteristici ed essenziali per la diagnosi di scompenso cardiaco (BNP, proBNP, NT-proBNP).

Laddove è invece presente uno scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta, la causa va spesso ricercata nel mancato o tardivo riconoscimento di una sindrome coronarica acuta (Moscucci F et al EJPC 2022) che, ricordiamo, si manifesta spesso nella donna con caratteristiche peculiari, ma non per questo meno gravi. Pertanto, il più frequente mancato riconoscimento di sindromi coronariche acute nelle donne, anche giovani, è causa dell'evoluzione verso forme di HFrEF. Quest'ultima forma di scompenso è inoltre da considerarsi come forma evolutiva di qualunque forma di HFpEF progredita e non trattata.

Esistono, inoltre, condizioni che costituiscono fattore di rischio sesso-specifico per lo sviluppo di scompenso cardiaco e disfunzione ventricolare sinistra come la cardiopatia peri-partum (parto pretermine, diabete gestazionale, pre-eclampsia) e la cardiopatia da tossicità da farmaci chemioterapici e non, atti a trattare condizioni morbose prevalenti nella popolazione femminile, come ad esempio il carcinoma della mammella (trattamenti chemio- e radioterapici, antinfiammatori, ecc, che richiedono follow up cardiovascolari molto lunghi, dai 5 ai 20 anni post trattamento) (Garcia M et al 2016, Darby SC et al 2005)

L'età alla menopausa, l'aver effettuato o meno la terapia ormonale sostitutiva, sono fattori da tenere in considerazione nella stratificazione del rischio di scompenso della paziente, poiché possono influenzare l'insorgenza, la progressione e l'esito della cardiopatia. (Sciomer S et al 2016)

Un ulteriore "bias" da tenere presente è la sottorappresentazione delle donne negli studi clinici randomizzati; la tendenza è, infatti, quella di valutare trattamenti su popolazioni di uomini (spesso più giovani e con forme differenti di scompenso cardiaco) e successivamente utilizzare farmaci, così validati, anche in popolazioni con caratteristiche diverse (donne, di età più avanzata, con diversi fattori di rischio, con un più alto grado di polipatologia).

Anche la sintomatologia è spesso differente, più sfumata e meno "tipica", con astenia più marcata, ridotta tolleranza allo sforzo, diaforesi, dispnea più intensa e cardiopalmo più accentuato. Il mancato riconoscimento di questi sintomi porta a ritardo diagnostico, a più frequente riacutizzazione e ospedalizzazione ("revolving door") e a peggior outcome tra le donne affette da SC (tabella 1).

Tabella 1. Peculiarità dello scompenso cardiaco nella donna.

Peculiarità dell'insufficienza cardiaca cronica nella donna.	
Fisiopatologia del danno differente	Danno endoteliale e alterazione del microcircolo (diabete mellito e ipertensione arteriosa sistemica alla base del danno).
Sintomatologia peculiare e non tipica	Astenia più marcata, ridotta tolleranza allo sforzo, diaforesi, dispnea più accentuata, palpitazioni precordiali.
Ritardo diagnostico che condiziona diagnosi in età più avanzata.	-Alto grado di polipatologia, polifarmacoterapia e danno iatrogeno -ridotta possibilità di accesso al trapianto -esclusione dai trial clinici
Difficile stratificazione prognostica	-Score/carte del rischio formulati su modelli maschili quindi non pensati e studiati per il sesso femminile -Nessuno score al momento prende in considerazione i fattori di rischio sesso-specifici.
Alto rischio di "revolving door"	-elevati costi di gestione per il SSN -ridotta qualità di vita delle pazienti

3. Valutazione prognostica, trapianto cardiaco e uso di devices.

3.1 Valutazione prognostica

La stratificazione prognostica dei pazienti con scompenso sistolico gioca un ruolo chiave nella gestione clinica e nell'indicazione al trapianto cardiaco. La valutazione prognostica dello SC sistolico nella donna risulta particolarmente complessa, partendo da basi fisiopatologiche spesso molto diverse e dovendo tenere conto di innumerevoli variabili, non adeguatamente considerate negli score di rischio più utilizzati.

Ad oggi, per la valutazione prognostica dei pazienti affetti da SC con ridotta frazione di eiezione vengono utilizzati vari score, tra cui il Seattle Heart Failure Model (SHFM) (Lewy WC et al 2006), l'Heart Failure Survival Score (HFSS) (Lund LH et al 2005), il Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) (Sartipy U et al 2014) e il Metabolic Exercise Cardiac Kidney Index) (MECKI Score) (Agostoni PG et al 2013).

I punteggi HFSS e MECKI includono alcuni parametri del test da sforzo cardiopolmonare (CPET), più adatti a valutare lo stato funzionale del paziente.

Tra questi troviamo il consumo di ossigeno (VO₂) e lo "slope" ventilazione/produzione di anidride carbonica (VE/VCO₂ slope). Inoltre, alcuni parametri hanno un potere prognostico diverso tra uomini e donne. Ad esempio, tutti questi scores tengono conto della frazione di eiezione. Molto frequentemente le donne, anche in presenza di uno scompenso sistolico del ventricolo sinistro, presentano una frazione di eiezione migliore rispetto agli uomini, a fronte però di sintomi più severi

e di una maggiore riduzione della capacità funzionale. Ciononostante, la prognosi è spesso migliore. Il rischio è pertanto quello di stratificare in maniera non adeguata il rischio delle pazienti.

Per superare questo *bias* sono stati condotti studi ad hoc da parte di alcuni gruppi di ricerca nei quali si è evidenziato come con un appropriato *propensity score matching*, la stratificazione del rischio di mortalità per scompenso e di necessità di trapianto urgente era adeguata anche per la popolazione femminile. (Piepoli M 2018, Salvioni E 2022)

3.2 Impiego di devices impiantabili e trapianto cardiaco

Inoltre, meno frequente è l'indicazione a terapia di ablazione, risincronizzazione o trapianto tra le donne rispetto agli uomini, a causa di età più avanzata, elevato grado di comorbidità, differenti basi fisiopatologiche dello scompenso cardiaco. (Han Z et al 2017, Morris AA et al 2015).

Alle donne è spesso precluso l'accesso al trapianto, per motivi intrinseci alla fisiopatologia dello scompenso: poiché si manifesta con circa 2 decenni di ritardo rispetto alle forme di HFref nella popolazione maschile, lo SC nella donna è difficilmente trattabile con trapianto cardiaco, per raggiunti e superati limiti trapiantologici di età.

Inoltre, pur giovandosi della possibilità di impianto di device come defibrillatori impiantabili (ICD) e terapia di resincronizzazione (CRT) destinati rispettivamente a pazienti con FE<35% e QRS>150 msec, solo di rado le donne vengono trattate con approccio invasivo, proprio per età avanzata a cui spesso si accompagna un alto grado di comorbidità. (Crousillat DR et al 2018)

4. Dati real life della situazione ospedaliera italiana dello scompenso cardiaco nei due sessi: valutazione osservazionale retrospettiva.

4.1 Metodi

È stata effettuata una valutazione osservazionale retrospettiva valutando i dati relativi ai ricoveri per scompenso cardiaco riportati nelle schede di dimissione ospedaliera (SDO) negli anni 2020 e 2021. I dati sono stati ottenuti valutando i codici nosologici di dimissione per scompenso cardiaco (ICD9 428 e affini) nelle SDO pervenute al Ministero della Salute nel biennio sopra menzionato. Sono stati, inoltre, valutati i dati inerenti alle *modalità di dimissione* riportati sulle SDO dei pazienti dimessi con diagnosi di scompenso cardiaco, come segue:

01 = decesso;

02 = dimissione ordinaria al domicilio del paziente;

03 = dimissione ordinaria presso struttura residenziale territoriale (ad esempio: Residenze socio-assistenziali, Hospice, strutture psichiatriche, strutture di riabilitazione ex Art. 26 L. 833/1978)

04 = dimissione al domicilio del paziente con attivazione di assistenza domiciliare, come definita dal d.m. 17/12/2008 "Istituzione del sistema informativo per il monitoraggio dell'assistenza domiciliare";

05 = dimissione volontaria (da utilizzare anche nei casi in cui il paziente in ciclo di trattamento diurno non si sia ripresentato durante il ciclo programmato);

06 = trasferimento ad un altro istituto di cura, pubblico o privato, per acuti;

07 = trasferimento ad altro regime di ricovero (ricovero diurno o ordinario) o ad altro tipo di attività di ricovero (acuti, riabilitazione, lungodegenza) nell'ambito dello stesso istituto di cura;

08 = Trasferimento ad istituto pubblico o privato di riabilitazione.

09 = Dimissione ordinaria con attivazione di ADI)

È stata, infine, valutata *la mortalità intraospedaliera e i tempi di degenza*, suddividendo la popolazione, oltre che per sesso, anche per fasce di età (osservando in particolare le fasce di età 45-65 anni, 65-74 anni, età ≥ 75 aa).

Sono stati calcolati gli IRR (Incidence Rate Ratio), indicanti le distribuzioni tra il tasso delle donne e quello degli uomini dei parametri valutati, quindi:

- IRR>1 tasso più alto nelle femmine
- IRR<1 tasso più alto nei maschi

Il confronto tra gruppi di uomini e donne è stato ottenuto valutando il *p* value, considerato statisticamente significativo se ≤ 0.05 .

4.2 Risultati

Durante il 2021 sono stati registrati 149301 ricoveri per SC, di cui 104623 hanno interessato pazienti di età ≥ 75 (70,07%). Mentre nelle fasce di età 45-65 anni e 65-74 anni, la maggior parte dei ricoveri per scompenso cardiaco hanno interessato soggetti di sesso maschile (σ 12394 vs φ 4118, σ 16909 vs φ 9020), nei soggetti più anziani è numericamente prevalente il numero di donne tra i soggetti ricoverati per SC (σ 48953 vs φ 55643).

Il tasso di mortalità intraospedaliera dei pazienti affetti da SC, ovvero i decessi rapportati ai ricoveri, sia nel 2020 che nel 2021 ha mostrato una differenza complessiva per tutte le fasce di età tra uomini e donne statisticamente significativa, maggiore tra le donne.

Tabella 2. Mortalità intraospedaliera per scompenso cardiaco: dati relativi alle fasce di età e divisi per sessi.

ETA	M	F	Totale complessivo	IRR	p-value
25-44	1,42	2,73	1,75	1,93	0,072
45-64	1,79	2,62	2,00	1,46	0,001
65-74	3,73	3,61	3,69	0,97	0,656
75+	9,95	10,34	10,16	1,04	0,049
TOT	7,20	8,94	8,01	1,24	<0,001

Suddividendo la popolazione per gruppi di età, le donne con età compresa tra 45 e 64 anni e quelle con età superiore ai 75 anni hanno mostrato un tasso di incidenza totale dei decessi di 1,24 volte superiore (8,94 decessi ogni 100 ricoveri) rispetto agli uomini (7,20 decessi ogni 100 ricoveri), con *p*-value statisticamente significativo.

Pur non raggiungendo una significatività statistica, in tutte le fasce di età è risultato evidente che l'incidenza dei decessi rispetto ai ricoveri risulti significativamente superiore tra le donne rispetto agli uomini appartenenti alle stesse classi di età.

Nello specifico, osservando i dati stratificati per età, è stato osservato che:

- per il 2020, nella classe di età 45-64 anni, il tasso di decessi per ricovero nelle donne è stato 1.34 volte maggiore rispetto a quello degli uomini (*p* value 0,01)
- per il 2021, sono state osservate differenze statisticamente significative per il medesimo tasso nelle classi di età 45-64 anni e ≥75 anni.

Nel 2020, complessivamente, si osserva un tasso decessi/ricoveri superiore nelle donne, con significatività statistica del valore totale (tutte le età). Valutando le differenti classi di età, questa differenza è statisticamente significativa nella classe di età centrale 45-64 e in quella più elevata, 75+. Nella classe 65-74 M e F risultano avere valori praticamente sovrapponibili.

La valutazione dei dati ha dimostrato che nel biennio in esame la dimissione a domicilio è stata la modalità più utilizzata per la popolazione femminile e maschile (tabella 3).

Tab 3. Dimissioni per a domicilio 2020-2021

ETA	M	F	Totale complessivo	IRR	p-value
0	16,92	18,30	17,59	1,08	0,715
1-4	2,00	1,78	1,89	0,89	0,734
5-13	2,22	1,98	2,10	0,89	0,557
14	3,77	0,73	2,30	0,19	0,017
15-24	5,60	2,18	3,96	0,39	<0,001
25-44	14,76	5,35	10,10	0,36	<0,001
45-64	116,82	37,55	76,40	0,32	<0,001
65-74	432,66	205,67	312,83	0,48	<0,001
75+	1290,81	945,60	1084,22	0,73	<0,001

Il trasferimento presso un istituto di lungodegenza riabilitativa è invece stato effettuato maggiormente per pazienti di sesso maschile in tutte le fasce di età fino ai 74 anni, mentre al di sopra dei 75 anni, è la popolazione femminile ad essere stata maggiormente oggetto di trasferimento in lungodegenza.

Tabella 4. Dimissione in lungodegenza (cod 56 e cod 60)

ETA	M	F	Totale complessivo	IRR	p-value
1-4	0,00	0,00	0,00		
5-13	0,00	0,00	0,00		
14	0,00	0,00	0,00		
15-24	0,00	0,00	0,00		
25-44	0,04	0,01	0,03	0,34	0,385
45-64	0,75	0,39	0,56	0,52	0,002
65-74	6,92	4,07	5,42	0,59	<0,001
75+	49,32	65,22	58,84	1,32	<0,001

Più donne rispetto agli uomini sono dimesse nel 2020 e 2021 per le tipologie:

01 = decesso;

03 = dimissione ordinaria presso struttura residenziale territoriale (ad esempio: Residenze socio-assistenziali, Hospice, strutture psichiatriche, strutture di riabilitazione ex Art. 26 L. 833/1978)

04 = dimissione al domicilio del paziente con attivazione di assistenza domiciliare, come definita dal d.m. 17/12/2008 "Istituzione del sistema informativo per il monitoraggio dell'assistenza domiciliare";

07 = trasferimento ad altro regime di ricovero (ricovero diurno o ordinario) o ad altro tipo di attività di ricovero (acuti, riabilitazione, lungodegenza) nell'ambito dello stesso istituto di cura;

09 = Dimissione ordinaria con attivazione di ADI

4.3 Discussione

Lo scompenso cardiaco nel genere femminile presenta caratteristiche estremamente peculiari, tanto da renderlo clinicamente distinguibile da quello del sesso maschile. (Crousillat DR et al 2018). Le basi eziopatogenetiche del danno miocardico sono profondamente diverse, poiché nella donna, il ruolo della disfunzione endoteliale e dell'impairment del microcircolo sono predominanti. Queste condizioni, spesso associate a diabete mellito ed ipertensione arteriosa sistemica ad insorgenza post-menopausale, sono spesso correlate ad uno scompenso cardiaco a frazione di eiezione tendenzialmente conservata o solo lievemente ridotta (HFpEF, HFmrEF) rispetto allo scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta, prevalente nella popolazione maschile. (Han Z et al. 2017)

Anche la sintomatologia risulta differente, con caratteristiche spesso non “tipiche” dello scompenso cardiaco, aspetto che frequentemente ritarda la diagnosi e il trattamento delle pazienti. Di conseguenza, le pazienti risultano avere un’età più avanzata alla diagnosi, cosa che esclude potenziali trattamenti, come il trapianto. Alla età più avanzata spesso corrisponde anche un più alto grado di comorbidità delle pazienti, che quindi sono spesso in polifarmacoterapia per diverse condizioni cliniche concomitanti, con un elevato rischio iatrogeno di insorgenza di eventi avversi e una più bassa compliance e più alto insuccesso terapeutico.(Nakao YM et al. 2018)

L’età avanzata è spesso un fattore limitante anche per l’arruolamento negli studi clinici, che quindi spesso presentano un bias di genere. (Crousillat DR et al 2018)

Come valutato dal nostro gruppo, osservando i dati nazionali forniti dal Ministero della Salute, le donne anziane negli anni 2020-2021 hanno avuto un tasso di ricoveri più elevato rispetto agli uomini. Il dato va letto anche alla luce della pandemia da SARS-CoV2 che in quei due anni ha caratterizzato un altissimo numero di ricoveri e, per COVID-19, sono stati ricoverati più uomini che donne.

Ciononostante, il dato già evidente in letteratura è stato confermato: la mortalità per scompenso cardiaco intraospedaliera è maggiore nelle donne rispetto agli uomini. Ciò è spiegabile considerando la più grave compromissione funzionale e generale delle donne ricoverate per scompenso cardiaco, che spesso accedono ai presidi solo tardivamente e con quadri di instabilità emodinamica più severi.

Dai dati presentati emerge in maniera evidente e si conferma quanto già presente in letteratura in merito al minor numero di percorsi riabilitativi offerti/accettati dalle donne dopo scompenso cardiaco acuto. Sono infatti significativamente meno degli uomini le donne dimesse presso strutture di lungodegenza riabilitativa fino all’età di 75 anni. Il dato si inverte nella fascia di età superiore ai 75 anni, dove un maggior numero di donne è stata trasferita presso strutture di lungodegenza. Il motivo è molto probabilmente legato a fattori genere-relati: nelle fasce di età inferiore ai 74 anni il ruolo sociale di cura e assistenza che la donna ricopre frequentemente nel proprio ambito familiare, la porta più raramente a potersi giovare di periodi di riabilitazione. Dopo il 75 anni, la donna è spesso affetta da elevati gradi di polipatologia che rendono complicata la gestione della paziente a domicilio motivo per il quale è frequente la richiesta di istituzionalizzazione. E’ frequente infatti l’invio della paziente direttamente dall’ospedale per acuti presso strutture di lungodegenza riabilitativa (ricovero previsto per un massimo di 60 giorni), in attesa di un più stabile trasferimento presso Residenze Sanitarie Assistite (RSA).

E’ quindi evidente come la condizione della donna affetta da scompenso cardiaco sia soggetta ad chiare disparità diagnostiche, terapeutiche e di follow up, configurando un quadro critico in termini di mortalità, qualità della vita e di spesa sanitaria.

Tutto ciò dimostra in modo evidente come sia indispensabile e necessario un approccio genere specifico a questa condizione particolarmente complessa, che deve diventare trasversale a tutte le discipline e a tutti i livelli di apprendimento della medicina, in modo da poter garantire diagnosi, trattamenti e terapie target che riducano morbidità, mortalità e costi di gestione.

Per fare questo è necessario:

- a) istituire programmi di educazione continua in ambito sanitario basati sull'impatto dello scompenso cardiaco e delle sue complicanze nel sesso femminile, considerando anche i costi non solo diretti e tangibili, ma anche quelli indiretti ed intangibili che hanno un impatto personale, sociale e sul sistema sanitario;
- b) garantire programmi di informazione della popolazione tutta e del genere femminile in particolare sulla percezione e consapevolezza dell'impatto che hanno le malattie cardiovascolari tutte, poiché la loro conseguenza più temibile a lungo termine è proprio lo scompenso cardiaco. Particolare attenzione dovrebbe essere rivolta alle patologie che esitano in scompenso cardiaco (diabete mellito, ipertensione arteriosa, cardiotossicità di alcuni farmaci, patologia cardiovascolare in gravidanza, ecc);
- c) strutturare percorsi clinici e percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali (PDTA) dedicati alle donne e finalizzati alla diagnosi precoce ed ai relativi trattamenti medici e/o interventistici che permettano di evitare la latenza temporale diagnostico-terapeutica che ancora oggi si verifica dall'esordio della sintomatologia soggettiva all'accesso alle cure.
- d) garantire programmi di prevenzione secondaria e di riabilitazione cardiovascolare incentrati non solo sulle modifiche degli stili di vita, ma anche sull'impiego di interventi riabilitativi ad oggi utilizzati in misura minore nelle donne rispetto agli uomini.

Ciò permetterebbe di ridurre i reiterati ricoveri in ambito sanitario, ridurre mortalità e morbilità e contestualmente migliorare la qualità di vita in una popolazione, quella femminile, che storicamente è stata ed è considerata protetta dalle malattie cardiovascolari e dalle sue conseguenze.

Alla luce di quanto esposto è indispensabile la predisposizione di percorsi clinici e/o PDTA dedicato alla tempestiva messa in opera dei provvedimenti diagnostici e terapeutici finalizzati a ridurre morbilità e mortalità per scompenso cardiaco nella donna.

Bibliografia

- 2018 ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension
- AGENAS Programma Nazionale Esiti 2022 -
- Agostoni P, Corra` U, Cattadori G, et al.; MECKI Score Research Group. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKI score: a multiparametric approach to heart failure prognosis. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2710–2718.
- Agostoni P, Corra` U, Cattadori G, Veglia F, Battaia E, La Gioia R, Scardovi AB, Emdin M, Metra M, Sinagra G, et al.; MECKI Score Research Group. Prognostic value of indeterminable anaerobic threshold in heart failure. *Circ Heart Fail* 2013;6:977–987.
- Badon SE, Gabriel KP, Karvonen-Gutierrez C, Sternfeld B, Gold EB, Waetjen LE, Lee C, Avalos LA, El Khoudary SR, Hedderston MM. Dual trajectories of physical activity and blood lipids in midlife women: The Study of Women’s Health Across the Nation. *Maturitas*. 2021 Apr;146:49-56.
- Ballotari P, Venturelli F, Greci M, et al. Sex differences in the effect of type 2 diabetes on major cardiovascular diseases: results from a populationbased study in Italy. *Int J Endocrinol* 2017; 60:39356.
- Brown HL, Smith GN. Pregnancy Complications, Cardiovascular Risk Factors, and Future Heart Disease. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020 Sep;47(3):487-495.
- Bucciarelli Valentina, Anna Laura Caterino, Francesco Bianco, Cristiano Giovanni Caputi, Sara Salerni, Susanna Sciomer, Silvia Maffei, Sabina Gallina Depression and cardiovascular disease: The deep blue sea of women’s heart *Trends Cardiovasc Med* 2020 Apr;30(3):170-176.
- Cattadori G, Agostoni P, Corra` U, Di Lenarda A, Sinagra G, Veglia F, Salvioni E, La Gioia R, Scardovi AB, Emdin M, et al.; MECKI Score Research Group. Severe heart failure prognosis evaluation for transplant selection in the era of b-blockers: role of peak oxygen consumption. *Int J Cardiol* 2013;168:5078–5081.
- Cooney Laura G, Anuja Dokras Cardiometabolic Risk in Polycystic Ovary Syndrome: Current Guidelines *Endocrinol Metab Clin North Am* 2021 Mar;50(1):83-95.
- Corra` U, Agostoni P, Giordano A, et al.; MECKI Score Research Group. Sex profile and risk assessment with cardiopulmonary exercise testing in heart failure: propensity score matching for sex selection bias. *Can J Cardiol* 2016; 32: 754–759.
- Crousillat DR and Ibrahim NE. Sex differences in the management of advanced heart failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018; 20: 88.
- Darby SC et al Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol*. 2005 Aug;6(8):557-65.
- Deane KD, Holers VM. Rheumatoid Arthritis Pathogenesis, Prediction, and Prevention: An Emerging Paradigm Shift. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Feb;73(2):181-193.
- Dines V, Kattah A. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020 Nov;27(6):531-539.
- dos Santos RL, da Silva FB, Ribeiro RF, Jr., Stefanon I. Sex hormones in the cardiovascular system. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2014;18:89-103.
- Rosalba Falzone, Lorenza Lenzi, Cecilia Politi Scompensamento cardiaco: differenze di genere? *Italian Journal of Medicine* 2021; volume 9(2):e3
- Freitas P, Aguiar C, Ferreira A, Tralhão A, Ventosa A, Mendes M. Comparative Analysis of Four Scores to Stratify Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2017 Aug 1;120(3):443-449.
- Garcia M et al 2016 Cardiovascular disease in women: clinical perspectives. *Circ Res* 2016 Apr 15;118(8):1273-9.

-Goda A, Lund LH, Mancini D. The Heart Failure Survival Score outperforms the peak oxygen consumption for heart transplantation selection in the era of device therapy. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30:315–325

-Guazzi M, Myers J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Arena R. Exercise oscillatory breathing in diastolic heart failure: prevalence and prognostic insights. *Eur Heart J* 2008;29:2751–2759.

-Han Z, Chen Z, Lan R, et al. Sex-specific mortality differences in heart failure patients with ischemia receiving cardiac resynchronization therapy. *PloS One* 2017; 12: e0180513.

-Harvey RE, Coffman KE, Miller VM. Women-specific factors to consider in risk, diagnosis and treatment of cardiovascular disease. *Womens Health (Lond)* 2015; 11:239–257.

-<https://www.salute.gov.it/portale/alleanzaCardioCerebrovascolari/>

-Jafari L, Akhter N. Heart failure prevention and monitoring strategies in HER2-positive breast cancer: a narrative review. *Breast Cancer Res Treat.* 2021 Jan 22:1-9

-Kirkman MS, Rowan-Martin MT, Levin R, et al. Determinants of adherence to diabetes medications: findings from a large pharmacy claims database. *Diabetes Care* 2015; 38:604–609.

-Klein L, Grau-Sepulveda MV, Bonow RO, et al. Quality of care and outcomes in women hospitalized for heart failure *Circ Heart Fail* 2011; 4: 589–598.

-Law SWY, Lau WCY, Wong ICK, Lip GYH, Mok MT, Siu CW, Chan EW. Sex-based differences in outcomes of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:271–282.

-Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006; 113: 1424–1433.

Lund LH, Aaronson KD and Mancini DM. Validation of peak exercise oxygen consumption and the Heart Failure Survival Score for serial risk stratification in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 95: 734–741.

-Mal K, Kumar R, Mansoor F, Kaur N, Kumar A, Memon S, Rizwan A Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Cureus.* 2020 Dec 23;12(12):e12246

-Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778–786.

-Mansoor H, Elgendy IY, Williams RS, Joseph VW, Hong YR, Mainous AG3rd. A risk score assessment tool for peripheral arterial disease in women: from the National Health And Nutrition Examination Survey. *Clin Cardiol* 2018; Aug;41(8):1084-1090.

-Matina Kouvari, Mary Yannakoulia, Kyriakos Souliotis, Demosthenes B Panagiotakos Challenges in Sex- and Gender-Centered Prevention and Management of Cardiovascular Disease: Implications of Genetic, Metabolic, and Environmental Paths *Angiology.* 2018 Nov;69(10):843-853.

-Mattioli AV, Sciomer S, Moscucci F, Maiello M, Cugusi L, Gallina S, Dei Cas A, Lombardi C, Pengo M, Parati G, Barilla F, Ciccone MM, Palmiero P, Mercurio G, Maffei S. Cardiovascular prevention in women: a narrative review from the Italian Society of Cardiology working groups on ‘Cardiovascular Prevention, Hypertension and peripheral circulation’ and on ‘Women Disease’. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2019 Sep;20(9):575-583.

- Theresa A McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, et al (2021) ESC Scientific Document Group 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure *Eur Heart J.* Sep 21;42(36):3599-3726. E successive update 2023 a medesima firma.

-Meattini I, Poortmans PM, Aznar MC, Becherini C, Bonzano E, Cardinale D, Lenihan DJ, Marrazzo L, Curigliano G, Livi L Association of Breast Cancer Irradiation With Cardiac Toxic Effects: A Narrative Review. *JAMA Oncol.* 2021 Mar 4.

- Morris AA, Cole RT, Laskar SR, et al. Improved outcomes for women on the heart transplant wait list in the modern era. *J Cardiac Fail* 2015; 21: 555–560.
- Moscucci F, Lavallo F, Politi C, Campanale A, Baggio G, Sciomer S. Acute coronary syndrome in women: a new and specific approach is needed. *Eur J Prev Cardiol*. 2022 Aug 22;29(11):e305-e308.
- Nakao YM, Miyamoto Y, Higashi M, et al. Sex differences in impact of coronary artery calcification to predict coronary artery disease. *Heart* 2018;104:1118–1124
- O'Connor CM, Whellan DJ, Wojdyla D, Leifer E, Clare RM, Ellis SJ, Fine LJ, Fleg JL, Zannad F, Keteyian - Paolillo Stefania, Piergiuseppe Agostoni Prognostic Role of Cardiopulmonary Exercise Testing in Clinical Practice *Ann Am Thorac Soc* Vol 14, Supplement 1, pp S53–S58, Jul 2017
- G. Piccirillo · F. Moscucci · R. Pofi · G. D'Alessandro · M. Minnetti · A. M. Isidori · D. Francomano · A. Lenzi · P. E. Puddu · J. Alexandre · D. Magri · A. Aversa Changes in left ventricular repolarization after short-term testosterone replacement therapy in hypogonadal males *Journal of Endocrinological Investigation* 2019 <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01026-5>
- Plein S, Erhayiem B, Fent G, Horton S, Dumitru RB, Andrews J, Greenwood JP, Emery P, Hensor EM, Baxter P, Pavitt S, Buch MH Cardiovascular effects of biological versus conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug therapy in treatment-naïve, early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Nov;79(11):1414-1422.
- Reckelhoff JF. Gender differences in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2018; 27:176–181.
- Salvioni E, Corrà U, Piepoli M, et al.; MECKI score research group. Gender and age normalization and ventilation efficiency during exercise in heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2020; 7: 371–380.
- Sartipy U, Dahlstrom U, Edner M, et al. Predicting survival in heart failure: validation of the MAGGIC heart failure risk score in 51,043 patients from the Swedish heart failure registry. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 173–179.
- Scardovi AB, Petruzzi M, Rosano A, et al. Heart failure phenotype in women. *G Ital Cardiol (Rome)* 2012; 13: 6S–11S.
- Sciomer Susanna , Carlotta De Carlo, Federica Moscucci, Silvia Maffei Age at menopause: A fundamental data of interest to acquire in female patients' anamnesis *Int J Cardiol*. 2016 Jul 15;215:358-9.
- Sciomer S, Moscucci F, Salvioni E, Marchese G, Bussotti M, Corrà U, Piepoli MF. Role of gender, age and BMI in prognosis of heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Dec;27(2_suppl):46-51.
- Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016; 1–14.
- Townsend N, Kazakiewicz D, Lucy Wright F, Timmis A, Huculeci R, Torbica A, Gale CP, Achenbach S, Weidinger F, Vardas P. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nat Rev Cardiol*. 2022 Feb;19(2):133-143. doi: 10.1038/s41569-021-00607-3. Epub 2021 Sep 8. PMID: 34497402.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/AphA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71:e127-e248.
- SJ, et al. Factors related to morbidity and mortality in patients with chronic heart failure with systolic dysfunction: the HF-ACTION predictive risk score model. *Circ Heart Fail* 2012;5:63–71.
- Zhu Tiantian, Jinrui Cui, Mark O Goodarzi Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Type 2 Diabetes, Coronary Heart Disease, and Stroke Diabetes. 2021 Feb;70(2):627-637.