

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU" CLUJ-NAPOCA

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Implicații arteriale și venoase în boala periferică
aterosclerotică și boala venoasă cronică a membrelor
inferioare**

Doctorand: Andrei Maria Cristina

Conducător științific: Prof. Dr. Andercou Aurel

CLUJ-NAPOCA 2014

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Relația dintre boala arterială aterosclerotică și boala venoasă cronică	17
1.1. Mecanismele biologice responsabile de asocierea între aterotromboza arterială și tromboza venoasă profundă	19
1.1.1. Factori de risc comuni pentru boala arterială aterosclerotică și boala venoasă cronică	19
1.2. Predispune ateroscleroza la tromboză venoasă profundă?	21
1.3. Tromboza venoasă profundă în evoluția bolii aterosclerotice arteriale periferice	22
1.4. Aterotromboza arterială și tromboza venoasă privitye la nivel molecular	25
1.4.1. Polimorfismul genetic și tromboza venoasă și arterială	26
1.4.2. Concluzii și perspective	28
2. Relații hemodinamice arteriale în boala venoasă cronică	29
2.1. Modificări de flux arterial în boala venoasă cronică	29
2.2. Modificări de diametru arterial în boala venoasă cronică	31
3. Histopatologia arterială și venoasă în boala periferică arterială aterosclerotică a membrelor inferioare	33
3.1. Modificări histopatologice arteriale în boala periferică arterială aterosclerotică avansată	33
3.2. Modificări histopatologice venoase în boala periferică arterială aterosclerotică avansată	35
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	39
2. Metodologie generală	39
3. Studiul 1 – Evaluarea diametrului și vitezei venoase în boala periferică aterosclerotică	41
3.1. Introducere	41
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	41
3.3. Material și metodă	42
3.4. Rezultate	43
3.5. Discuții	52
3.6. Concluzii	55
4. Studiul 2 – Evaluarea diametrului și vitezei arteriale în insuficiența venoasă cronică a membrelor inferioare	57
4.1. Introducere	57
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	57
4.3. Material și metodă	58
4.4. Rezultate	59
4.5. Discuții	68
4.6. Concluzii	71
5. Studiul 3 – Cercetări ale modificărilor histopatologice arteriale și venoase în boala aterosclerotică arterială periferică avansată	73
5.1. Introducere	73
5.2. Ipoteza de lucru/obiective	74
5.3. Material și metodă	75
5.4. Rezultate	75
5.5. Discuții	91
5.6. Concluzii	96
7. Concluzii generale	97
8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	99
REFERINȚE	101
Cuvinte cheie	

Boala periferică aterosclerotică, boala venoasă cronică, factori de risc ateroscleroză, diametru și viteză venoasă și arterială, aspecte histopatologice arteriale și venoase

Introducere

Afectarea arterială și venoasă au fost privite mult timp ca și patologii separate, cu diferiți factori cauzatori, iar mecanismul biologic care să explice asocierea între cele două patologii, rămâne să fie elucidat. Dar, recent studii epidemiologice au documentat o asociere între aceste două patologii, probabil prin prezența de factori de risc comuni care nu au fost recunoscuți. Există puține dovezi care să arate dacă pacienții cu boală periferică arterială simptomatică au un risc crescut de incidențe vasculare venoase, sau dacă pacienții cu afectare vasculară venoasă periferică prezintă un risc crescut de incidente a evenimentelor arteriale periferice. Aceste descoperiri, nu au doar o valoare epidemiologică, ele de asemenea au o implicare clinică importantă și de asemenea o implicare asupra tratamentului. De exemplu, pacienții cu afectare vasculară venoasă periferică ar trebui să fie examinați cu atenție pentru prezența unei afectări vasculare arteriale subclinice, cu scopul de a încerca modificarea profilului de risc.

Stadiul actual al cunoașterii

Patologia arterială aterosclerotică și patologia venoasă, au fost privite în mod tradițional ca și entități diferite, cu factori de risc, fiziopatologie și tratament diferit. Cu toate acestea, în ultimii ani studii recente epidemiologice au fost făcute pentru a arăta asocierea între boala periferică aterosclerotică și boala venoasă cronică. Studii recente morfopatologice, moleculare și genetice sugerează mecanisme etiopatogenice similare și factori de risc comuni pentru ambele boli. Sunt necesare în viitor, studii care să arate natura acestei asocieri și importanța asupra practicii medicale.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiul 1. Evaluarea diametrului și vitezei venoase în boala periferică aterosclerotică

Studiul a plecat de la ipoteza că există o legătură între modificarea diametrului și vitezei venoase și boala periferică aterosclerotică, ceea ce ar putea explica riscul de apariție a trombozei venoase profunde la pacienții cu boală periferică aterosclerotică.

Obiective

1. Evaluare modificărilor de diametru venos la pacienți cu boală periferică aterosclerotică în diferite stadii de evoluție, și urmărirea relației cu factorii de risc ai aterosclerozei.
2. Evaluarea modificărilor de viteză venoasă la pacienții cu boală periferică aterosclerotică în diferite stadii de evoluție, și urmărirea relației cu factorii de risc ai aterosclerozei.

Material și metodă

Studiul a fost transversal, efectuat în perioada 2011-2012, în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj, Clinica Chirurgie II. Lotul de studiu a inclus 58 de membre inferioare cu boală periferică aterosclerotică în diferite stadii de evoluție (14 femei, 44 bărbați), cu vârsta medie 66.58 ± 11.051 . Lotul martor a inclus 46 membre inferioare sănătoase (14 femei, 32 bărbați) cu vârste medie 54.09 ± 8.954 .

Criterii de excludere: pacienți cu ischemie acută de etiologie embolică sau trombotică, alte afecțiuni arteriale decât cea aterosclerotică, pacienți diabetici, fără modificări aterosclerotice evidente la examenul Doppler, pacienți cu indice gleznă-braț în limite normale.

Măsurători doppler: pacienți au fost evaluați prin ultrasonografie Doppler la nivelul venei poplitee, efectuându-se măsurători ale diametrului și vitezei în condiții de repaus și hiperemie reactivă.

Analiza statistică:

Datele rezultate din studiu au fost prelucrate cu ajutorul programelor de statistică medicală SPSS (versiunea 13.0) și Microsoft Excel. S-au utilizat teste Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, Pearson; s-a urmărit valoarea lui p cu prag de semnificație alfa stabilit la 0.5.

Rezultate

În condiții de repaus nu există diferențe semnificative statistic în privința diametrului venei poplitee la pacienții cu boală periferică aterosclerotică (7.707 ± 1.554 mm) și lotul martor (7.777 ± 2.5 mm), $p=0.997$. În condiții de hiperemie reactivă, se constată o scădere a diametrului venei poplitee la pacienții cu boală periferică aterosclerotică (6.763 ± 2.331 mm), găsindu-se o corelație medie între diametrul venei poplitee în condiții de repaus și de hiperemie reactivă ($p=0.01$). Prin calculul coeficientului de corelație Pearson ($p=0.038$) rezultă o corelație liniară inversă slabă între stadiul arteriopatiei și diametrul venei poplitee în condiții de repaus, negăsindu-se o semnificație statistică în condiții de hiperemie reactivă ($p=0.221$).

În condiții de repaus nu există diferențe semnificative statistic în privința vitezei venei poplitee la pacienții cu boală periferică aterosclerotică (9.501 ± 5.616 cm/sec) și lotul martor (9.270 ± 7.858 cm/sec), $p=0.982$. În condiții de hiperemie reactivă, se constată o creștere semnificativă a vitezei venoase la pacienții cu boală periferică aterosclerotică (11.177 ± 10.291 cm/sec). Nu s-a obținut o asociere semnificativă statistic între stadiul arteriopatiei și viteza venei poplitee în condiții de repaus ($p=0.621$) și de hiperemie reactivă ($p=0.315$).

Testarea asocierii între diametru respectiv viteza venei poplitee cu indicele gleznă braț, în condiții de repaus arată o corelație liniară directă ($p=0.046$, respectiv $p=0.001$), existând o corelație liniară directă și în condiții de hiperemie reactivă ($p=0.048$, respectiv $p=0.001$).

În studiu s-a urmărit și influența unor factori de risc pentru boala periferică aterosclerotică asupra diametrului respectiv vitezei venoase în condiții de repaus și de hiperemie reactivă. Corelație slabă inversă s-a găsit între viteza venei poplitee și vârstă ($p=0.042$), în condiții de repaus. Conform testului Pearson Chi-Square, este o asociere liniară directă între indicele de masă corporală și diametrul venos în condiții de repaus și hiperemie reactivă ($p=0.001$) și o asociere liniară inversă în privința vitezei venoase ($p=0.001$). Asociere liniară directă am obținut între diametrul venei poplitee și valorile glicemiei, în condiții de repaus ($p=0.011$) dar nu și în condiții de hiperemie reactivă ($p=0.824$). Relația dintre viteza venei poplitee și valorile glicemiei în condiții de repaus și de hiperemie reactivă arată o asociere liniară inversă între acești doi parametri ($p=0.049$, respectiv $p=0.003$). Asociere liniară inversă am găsit la analiza relației între fumat și diametrul venei poplitee în condiții de repaus și hiperemie reactivă ($p=0.001$). În privința vitezei am găsit o asociere liniară directă între cei doi parametri în ambele situații ($p=0.046$, 0.001). Nu am găsit o asociere a diametrului venei poplitee cu nivelul colesterolului în condiții de repaus ($p=0.958$), dar în condiții de hiperemie reactivă s-a găsit o relație liniară inversă ($p=0.002$). În privința asocierii vitezei venei poplitee cu nivelul colesterolului sanguin, s-a găsit o asociere liniară inversă în condiții de repaus, ($p=0.003$), dar fără o asociere în condiții de hiperemie reactivă ($p=0.052$).

Discuții

Studiul prezintă influența bolii periferice arteriale aterosclerotice asupra diametrului și vitezei venoase. Am ales vena poplitee ca și arie reprezentativă datorită poziției ușor de abordat din punct de vedere tehnic și a constanței anatomice a venei. Observațiile mele indică faptul că venele profunde de la nivelul membrelor inferioare răspund la procesul de ischemie, gradul de răspuns fiind în funcție de severitatea bolii periferice aterosclerotice. În stadii avansate a bolii periferice aterosclerotice, atât în condiții de repaus cât și în condiții de hiperemie reactivă diametrul venei poplitee a scăzut. Chiar dacă am constatat valori mai mici ale diametrului venei poplitee, viteza nu a fost influențată de stadiul arteriopatiei.

Reducerea fluxului venos, este un factor important, deja cunoscut în apariția trombozei venoase profunde. Pacienții care se mobilizează, efectuează exerciții fizice regulate, induc creșterea fluxului sanguin, lucru care poate fi pus în evidență cu testul hiperemiei reactive. De asemenea dacă și activitatea sistemului de coagulare ar fi crescută, incidența trombozei venoase profunde nu ar fi așa de mare. Este important următorul aspect: creșterea vitezei venoase, rezultat al venoconstricției, produsă de factorii umorali produși de țesuturile ischemice, au un rol protectiv important asupra trombozei venoase profunde.

Concluzii

- Diametrul și viteza venei poplitee sunt mai mici în stadiile avansate ale bolii periferice aterosclerotice arteriale, în condiții de repaus.
- Diametrul venei poplitee, la pacienții cu boală periferică aterosclerotică arterială este mai mic comparativ cu pacienții fără această patologie, în condiții de hiperemie reactivă și scade cu cât boala este mai avansată.
- Viteza venei poplitee în condiții de hiperemie reactivă la pacienții cu boală periferică aterosclerotică arterială este mai mică cu cât boala este mai avansată.
- Factorii de risc ai aterosclerozei pot influența modificările de diametru și viteză venoasă.

Sudiul 2. Evaluarea diametrului și vitezei arteriale în insuficiența venoasă cronică a membrilor inferioare

Obiectivul principal al acestui studiu a fost de a demonstra dacă boala venoasă cronică a membrilor inferioare (insuficiența venoasă cronică primară) este un factor predictiv semnificativ pentru modificările de endoteliu vascular arterial.

Obiective

1. Evaluarea modificărilor de diametru arterial la pacienți cu boală venoasă cronică periferică, în diferite stadii de evoluție, și urmărirea asocierii cu factorii de risc ai aterosclerozei
2. Evaluarea modificărilor de viteză arterială la pacienți cu boală venoasă cronică periferică, în diferite stadii de evoluție, și urmărirea asocierii cu factorii de risc ai aterosclerozei

Material și metodă

În perioada ianuarie 2011-ianuarie 2012, am realizat o evaluare Doppler periferică a pacienților cu diagnosticul de insuficiență venoasă cronică, în diferite stadii de evoluție, internați în Spitalul Clinic Județean Cluj-Napoca, Clinica Chirurgie II.

Au fost incluși în studiu pacienții cu disfuncție venoasă primară, cauza secundară a insuficienței venoase cronice a fost exclusă din studiu. De asemenea au fost incluși în studiu pacienții cu afectare la nivelul sistemului venos superficial, pacienții care prezentau modificări la nivelul sistemului venos profund, vizibile ecografic au fost excluși. Lotul martor, a inclus pacienți fără simptome de insuficiență venoasă cronică și fără modificări parietale vasculare.

Toți pacienții incluși în studiu au fost evaluați prin ultrasonografie Doppler la nivelul arterei poplitee, în condiții de repaus și hiperemie reactivă.

Prelucrarea statistică a datelor s-a realizat cu ajutorul testelor Kruskal-Wallis, Mann-Whitney, corelația Pearson.

Rezultate

Am examinat 64 de membre inferioare cu insuficiență venoasă cronică primară, prin măsurători de diametru și viteză la nivelul arterei poplitee. De asemenea, am examinat 46 membre inferioare fără boală periferică vasculară.

Diferențe semnificative statistic în privința diametrului arterei poplitee în condiții de repaus, la cele două loturi studiate au fost evidente ($p=0.001$), în sensul că valoarea medie a diametrului arterei poplitee la pacienții cu insuficiență venoasă cronică (5.747 ± 2.068) este mai mică decât la lotul martor (6.767 ± 0.857). În condiții de hiperemie reactivă, valoarea medie a diametrului arterei poplitee la pacienții cu insuficiență venoasă cronică (7.05 ± 0.809) este mai mare decât la pacienții din lotul martor (6.328 ± 1.128); ($p=0.028$).

Conform analizei post hoc Bonferroni, există o diferență semnificativă statistic între viteza arterei poplitee la pacienții cu insuficiență venoasă cronică (16.753 ± 12.65) și lotul martor (23.766 ± 8.356), în condiții de repaus ($p=0.002$). Nu există o diferență semnificativă statistic între cele două loturi studiate în privința vitezei arterei poplitee, în condiții de hiperemie reactivă ($p=0.597$).

Din cadrul studiului ca urmare a calculului coeficientului de corelație Pearson rezultă că există o corelație slabă directă între diametrul arterei poplitee ($p=0.005$) respectiv viteză ($p=0.04$) și vârstă la pacienții cu insuficiență venoasă cronică. Asocieră liniară directă s-a găsit între viteza arterei poplitee și nivelul colesterolului ($p=0.001$), la pacienții cu insuficiență venoasă cronică, în condiții de repaus. O asocieră inversă s-a obținut între diametrul arterei poplitee în condiții de hiperemie reactivă și nivelul colesterolului sanguin ($p=0.002$). Conform testului Pearson Chi-Square ($p=0.001$), există o asocieră liniară directă între diametrul arterei poplitee și valorile glicemice la subiecții cu insuficiență venoasă cronică în condiții de repaus. În privința asocierii dintre diametrul arterei poplitee și nivelul glicemiei sanguine, în condiții de hiperemie reactivă nu s-a găsit o asocieră semnificativă statistic ($p=0.601$). De asemenea o asocieră liniară directă s-a obținut între viteza arterei poplitee și valorile glicemice în condiții de repaus la subiecții cu insuficiență venoasă cronică ($p=0.002$). Am obținut o asocieră liniară directă între viteza arterei poplitee și nivelul colesterolului sanguin, respectiv nivelul glicemiei sanguine în condiții de hiperemie reactivă ($p=0.001$). La pacienții fumători am găsit valori mai mici ale diametrului arterei poplitee, situație validată statistic ($p=0.001$). Asocieră liniară directă a fost găsită între fumat și diametrul arterei poplitee în condiții de hiperemie reactivă ($p=0.045$). Nu s-a obținut o asocieră semnificativă statistic în privința consumului de toxice (fumat) și viteza arterei poplitee, în condiții de repaus, la pacienții cu insuficiență venoasă cronică ($p=0.676$). La testarea dacă fumatul se asociază cu viteza arterei poplitee, în condiții de hiperemie reactivă, rezultatul a fost că între cele două variabile măsurate conform testului Pearson Chi-Square ($p=0.02$), există o asocieră liniară inversă.

Discuții

Acest studiu evaluează modificările arteriale în condiții de repaus și după hiperemia reactivă, în insuficiența venoasă cronică a membrelor inferioare. Studiul nostru arată că pacienții cu insuficiență venoasă cronică primară au afectată funcția endotelială, evaluată prin hiperemia reactivă.

În studiu de față s-a observat faptul că valoarea medie a diametrului și vitezei arterei poplitee la pacienții cu insuficiență venoasă cronică este mai mică decât la lotul martor în condiții de repaus. De asemenea, valoarea medie a diametrului arterei poplitee la pacienții cu insuficiență venoasă cronică este mai mare decât la pacienții din lotul martor, în condiții de hiperemie reactivă. În privința vitezei nu am obținut diferențe semnificative statistic între cele două loturi studiate în condiții de hiperemie reactivă, deși valoarea medie a vitezei arterei poplitee la pacienții cu insuficiență venoasă cronică crește într-o măsură mai mică decât la lotul martor.

Din studiul nostru reiese faptul că viteza arterei poplitee la pacienții cu insuficiență venoasă cronică este vizibil mai scăzută decât la pacienții din lotul martor, în condiții de repaus. Modificările vitezei arteriale au câteva implicații asupra patogeniei insuficienței venoase. Una dintre teorii a postulat faptul că fistulele arteriovenoase primare scad perfuzia tisulară. Acest lucru duce la hipoxie tisulară și la hipertensiune venoasă. De asemenea creșterea inflow arterial poate fi explicată ca o consecință a procesului inflamator frecvent asociat cu insuficiența venoasă cronică.

Concluzii

- Valoarea medie a diametrului și vitezei arterei poplitee la pacienții cu insuficiență venoasă cronică este mai mică decât la lotul martor, în condiții de repaus.

- Valoarea medie a diametrului arterei poplitee la pacienții cu insuficiență venoasă cronică este mai mare decât la pacienții din lotul martor, în condiții de hiperemie reactivă.
- Diametrul și viteza arterei poplitee la pacienții cu insuficiență venoasă cronică crește cu vârsta.
- Factorii de risc ai aterosclerozei influențează modificările de diametru și viteză arterială în insuficiența venoasă cronică a membrelor inferioare

Studiul 3. Cercetări ale modificărilor histopatologice arteriale și venoase în boala periferică arterială aterosclerotică avansată

Studiul a plecat de la ipoteza că există modificări la nivelul structurii sistemului venos periferic în boala periferică arterială aterosclerotică în stadiu avansat.

Obiective

1. Evaluarea modificărilor histopatologice arteriale și venoase apărute în boala periferică arterială aterosclerotică în stadiu avansat de evoluție
2. Analiza unor posibile asocieri între modificările histopatologice arteriale și venoase
3. Influența factorilor de risc pentru boala periferică arterială aterosclerotică asupra sistemului venos periferic.

Material și metodă

Studiul a fost transversal și a inclus 60 pacienți, internați în perioada ianuarie 2011-decembrie 2012, în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj, Clinica Chirurgie II.

Criteriile de includere: lotul de studiu a inclus pacienți care au suferit amputație de coapsă per primar, datorită bolii periferice arteriale aterosclerotice avansate. Criteriile de excludere: au fost excluși pacienții cu amputații de alte cauze: revascularizări eșuate, ischemie acută depășită.

Metodologia studiului a inclus notarea unor date cu privire la modificările histopatologice arteriale, venoase întâlnite, la nivelul membrului inferior amputat, dar și cu privire la factorii de risc pentru boala aterosclerotică arterială.

După efectuarea amputației de coapsă, disecția membrului inferior a vizat descoperirea porțiunii III (distale) a arterei și a venei poplitee care însoțește artera în acest segment, examinând atât macroscopic prin inspecție și palpate aceste segmente, dar și prin examinare microscopică cu ajutorul unui microscop optic Leica DM 750.

Caracteristicile microscopice primare de la nivel arterial au fost înregistrarea prezenței aterosclerozei și a mediocalcinozei. De asemenea s-au notat date cu privire la lamina elastică internă, vasa vasorum, prezența sau absența infiltratului inflamator la nivelul peretelui arterial. La nivel venos s-au urmărit următorii parametri: calibrul venei, aspectul peretelui venos, prezența de celule inflamatorii la nivelul peretelui.

Analiza statistică a fost făcută folosind programe de statistică medicală SPSS (versiunea 13.0) și Microsoft Excel. Prelucrarea statistică a datelor s-a realizat cu ajutorul testului Shapiro-Wilk, în funcție de rezultatul acestui test s-a decis aplicarea testului: U Mann-Whitney, analiza univariată cantitativă ANOVA, mai exact analiza post-hoc de comparație multiplă (test Bonferroni), test Chi-Square, urmărindu-se valoarea lui p cu prag de semnificație alfa stabilit la $p=0.05$.

Rezultate

În studiu am examinat 60 segmente arteriale și venoase. Dintre plăcile intimale, 35 au fost dispuse circumferențial, iar 25 au fost dispuse localizat la nivelul peretelui arterial. Conform clasificării Sary, 3 segmente arteriale prezentau placă aterosclerotică de tip 4, 6 tip 5A, 25 tip 5B, 14 tip 5C, 12 tip 6. LA 83.45 dintre segmentele de arteră examinate, lamina elastică internă era ruptă. Am întâlnit o asociere pozitivă între gradul de stenoză a arterei poplitee și modificările de la nivelul laminei elastice interne ($p=0.029$).

Vasa vasorum de la nivelul adventiceii au fost îngustate prin proliferări endoteliale în 93.3% din segmentele arteriale examinate. S-a găsit o asociere pozitivă între gradul de stenoză arterială și modificările vasa vasorum de la nivelul adventiceii arteriale ($p=0.025$). Media a fost invadată de procesul ateromatous în 40 (66.6%) dintre segmente, fibrele musculare degenerază și dispar, apar depuneri de calciu, care dau uneori pe mari porțiuni de arteră, duritatea osului. Alte modificări la nivelul peretelui arterial au fost prezența de celule inflamatorii în 25 (41.6%) din segmentele arteriale examinate.

Îngroșarea peretelui venos prin hipercolagenizarea tuturor straturilor și care alternează cu zone de atrofie a musculaturii netede circulare și longitudinale a fost întâlnită la 33 (55%) dintre segmente. Alte modificări la nivelul segmentelor venoase examinate au cuprins: hiperemia cu proliferare capilară în adventice, la 34 (56.6%) dintre segmentele de venă poplitee examinate. Vasa vasorum la nivelul adventiceii venoase au fost constatate la 34 (56.6%) din segmentele venoase examinate. Tromboze vechi, multicanulare, cu tromb organizat fibros au fost întâlnite în 11 (18.3%) dintre segmentele examinate. Infiltratul inflamator rotundo-celular a fost constat la 3 (5%) dintre segmente. La 1 din segmentele de venă examinate s-au constat depozite de lipide la nivelul intimei venei poplitee.

Nu am găsit o asociere semnificativă statistic între gradul de stenoză a arterei poplitee și vârstă ($p=0.072$). De asemenea nu am găsit o asociere semnificativă statistic între modificarea de calibrul a venei poplitee și vârstă ($p=0.08$). O asociere liniară indirectă am găsit între nivelul glicemiei și gradul de stenoză arterială ($p=0.003$). Nu am găsit o asociere semnificativă statistic între nivelul glicemiei sanguine și modificările de calibrul venos a segmentelor examinate ($p=0.801$). O asociere liniară inversă am găsit între nivelul colesterolului și gradul de stenoză arterială ($p=0.001$), de asemenea găsind și o asociere între nivelul colesterolului și calibrul venos ($p=0.012$).

O asociere pozitivă a fost întâlnită între gradul de stenoză arterială și îngroșarea peretelui venos ($p=0.045$).

Discuții

Studiul actual demonstrează o asociere între modificările histopatologice de la nivelul unui segment de arteră și venă la un lot de subiecți cu amputație de coapsă din cauza bolii periferice arteriale aterosclerotice avansate.

Chiar dacă există o frecvență relativ mare de amputații în practica chirurgicală, modificările histopatologice arteriale și venoase asociate cu eventuala amputație a membrilor inferioare afectate de boala aterosclerotică arterială periferică rămân încă neexplorate. Nu am găsit în literatură studii anterioare care să urmărească atât modificările arteriale cât și cele venoase la nivelul membrilor amputate, am găsit doar studii în care se urmăresc modificările histopatologice din vasele arteriale periferice.

Concluzii

- Leziuni histopatologice arteriale și venoase, în membrele amputate, au fost găsite în majoritatea segmentelor vasculare examinate.
- Existența unei asocieri pozitive între modificările aterosclerotice de la nivelul arterelor și modificările de la nivelul peretelui venoase.
- Apariție de vasa vasorum arteriale cu tendința de revascularizare în adventicea venoasă, ar putea explica interrelația dintre modificările arteriale și cele venoase în ateroscleroză.
- Nivelul sanguin al glicemiei și colesterolului au fost factori predictivi pentru modificările arteriale.

Concluzii generale

1. Boala periferică aterosclerotică arterială predispune la apariția trombozei venoase profunde, riscul crescând odată cu avansarea bolii.
2. Factorii de risc ai aterosclerozei duc la creșterea riscului de tromboză venoasă profundă, prin reducerea vitezei venei poplitee atât în condiții de repaus cât și în condiții de hiperemie reactivă.

3. Asocierea între modificările venoase periferice și modificările aterosclerotice arteriale, au un factor comun care este reprezentat de disfuncția endotelială.
4. Factorii de risc cunoscuți ai aterosclerozei, contribuie atât la disfuncția arterială cât și venoasă.
5. Studii viitoare sunt necesare pentru a clarifica natura asocierii, implicațiile asupra evoluției bolii și evaluarea posibilităților de aplicare profilactică și terapeutică în practica medicală.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Acest studiu încearcă să aducă informații cu privire la legătura dintre boala periferică aterosclerotică arterială și boala venoasă cronică. O contribuție a studiului este că a demonstrat implicarea bolii aterosclerotice periferice în apariția modificărilor la nivelul sistemului venos periferic, atât prin măsurători ecografice cât și prin analiză histopatologică de segmente venoase. O altă contribuție a tezei, este evidențierea modificărilor de endoteliu vascular arterial, la pacienți cu insuficiență venoasă cronică, prin măsurători ecografice.

Teza aduce o contribuție de accepțiune și cuprindere integrativă asupra patologiei asociate arteriale și venoase, subliniind modificări și procese patologice comparativ asemănătoare între patologia arterială aterosclerotică și patologia venoasă, respectiv insuficiența venoasă cronică.

"IULIU HAȚIEGANU" UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY CLUJ-NAPOCA

SUMMARY OF DOCTORAL THESIS

**Arterial and Venous Implications in the Atherosclerotic
Peripheral Disease and in the Chronic Venous Disease of the
Lower Limbs**

Ph.D. Candidate: Maria Cristina Andrei

Scientific Coordinator: Prof. Aurel Andercou, Ph.D.

CLUJ-NAPOCA 2014

INDEX

INTRODUCTION	13
THE CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. The relationship between the atherosclerotic arterial disease and the chronic venous insufficiency	17
1.1. The biological mechanisms responsible for the association between arterial atherothrombosis and deep vein thrombosis	19
1.1.1. Common risk factors for the atherosclerotic arterial disease and the chronic venous disease	19
1.2. Does atherosclerosis predispose to deep vein thrombosis?	21
1.3. Deep vein thrombosis in the development of the atherosclerotic peripheral arterial disease	22
1.4. Arterial atherothrombosis and venous thrombosis seen at the molecular level	25
1.4.1. Genetic polymorphism and venous and arterial thrombosis	26
1.4.2. Conclusions and perspectives	28
2. Hemodynamic arterial relations in the chronic venous disease	29
2.1. Arterial flow changes in the chronic venous disease	29
2.2. Changes in the arterial diameter in chronic venous disease	31
3. Arterial and venous histopathology in the atherosclerotic peripheral arterial disease of the limbs	33
3.1. Arterial histopathological changes in the advanced atherosclerotic peripheral arterial disease	33
3.2. Venous histopathological changes in the advanced atherosclerotic peripheral arterial disease	35
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. The working hypothesis / objectives	39
2. General methodology	39
3. Study 1. Assessment of the venous velocity and diameter in the atherosclerotic peripheral disease	41
3.1. Introduction	41
3.2. The working hypothesis / objectives	41
3.3. Material and method	42
3.4. Results	43
3.5. Discussions	52
3.6. Conclusions	55
4. Study 2 Evaluation of the arterial diameter and velocity in chronic venous insufficiency of the limbs	57
4.1. Introduction	57
4.2. The working hypothesis / objectives	57
4.3. Material and method	58
4.4. Results	59
4.5. Discussions	68
4.6. Conclusions	71
5. Study 3. Research on the arterial and venous histopathological changes in the advanced atherosclerotic peripheral arterial disease	73
5.1. Introduction	73
5.2. The working hypothesis / objectives	74
5.3. Material and method	75
5.4. Results	75
5.5. Discussions	91
5.6. Conclusions	96
7. General conclusions	97
8. Originality and innovative contributions of the thesis	99
REFERENCES	101

Keywords

Atherosclerotic peripheral disease, chronic venous disease, risk factors for atherosclerosis, diameter and velocity in veins and arteries, arterial and venous histopathological findings.

Introduction

Arterial and venous impairment has long been regarded as two separate diseases with different causative factors; the biological mechanism to explain the association between the two diseases remains still to be elucidated. However, recent epidemiological studies have documented an association between these two diseases, probably due to the presence of common risk factors that have not been recognized before. There is little evidence to indicate if the patients with symptomatic peripheral arterial disease have an increased risk of venous vascular incidents, or if patients suffering from peripheral venous vascular impairment have an increased risk of peripheral arterial incidents. These findings do not have merely an epidemiological value, but they also significant clinical implications, while they also bear an impact on the treatment. For example, patients with severe peripheral vascular impairment of the veins should be carefully examined for the presence of the subclinical arterial vascular disease in order for the physician to try and change the risk profile.

The current state of knowledge

The atherosclerotic arterial pathology and the venous pathology were traditionally regarded as two separate entities, with different risk factors, pathophysiology and treatment. However, recent epidemiological studies have been carried out to demonstrate the association between the atherosclerotic peripheral disease and the chronic venous disease. Recent morphopathological, molecular and genetic studies suggest similar aetiopathogenic mechanisms and risk factors that are common to both diseases. Future studies are needed to show the nature of this association and its importance in the medical practice.

PERSONAL CONTRIBUTION

Study 1. Assessment of the venous velocity and diameter in the atherosclerotic peripheral disease

The study started from the assumption that there is a connection between the changes of the venous diameter and velocity and the atherosclerotic peripheral disease, which may account for the risk of deep vein thrombosis in patients with atherosclerotic peripheral disease.

Objectives

1. To assess the venous diameter changes in patients with atherosclerotic peripheral disease in various stages of development, and to monitor its relationship with the risk factors for atherosclerosis.
2. To assess the venous velocity changes in patients with atherosclerotic peripheral disease in various stages of development, and to monitor its relationship with the risk factors for atherosclerosis.

Material and method

The study was a cross-section study and was conducted in the Cluj County Emergency Hospital, Surgery Clinic no.2, in the period between 2011-2012. The study group included 58 lower limbs affected by atherosclerotic peripheral disease in various stages of development (14 women, 44 men), with a mean age of 66.58 ± 11.051 . The control group included 46 healthy lower limbs (14 women, 32 men) with a mean age of 54.09 ± 8.954 .

Exclusion criteria: patients with acute embolic or thrombotic aetiology ischemia, patients with other diseases, diabetic patients, patients without obvious atherosclerotic changes on the Doppler examination, patients with an ankle-brachial index within normal limits.

Doppler Measurements: the patients were evaluated by Doppler ultrasound at the level of the popliteal vein, and we measured the diameter and velocity at rest and in case of reactive hyperaemia.

Statistical analysis:

The findings of this study were processed using the medical statistical software SPSS (version 13.0) and Microsoft Excel. We used the Mann-Whitney, the Kruskal-Wallis, and the Pearson tests; we monitored the p value with an alpha significance level set to 0.5.

Results

There are no statistically significant differences in the diameter of the popliteal vein in patients with atherosclerotic peripheral disease (7.707 ± 1.554 mm) and in the control group (7.777 ± 2.5 mm), $p = 0.997$, when at rest. However, in the event of reactive hyperaemia, there was a decrease in the diameter of the popliteal vein in patients with atherosclerotic peripheral disease (6.763 ± 2.331 mm), with an average correlation between the popliteal vein diameter at rest and in reactive hyperaemia ($p = 0.01$). By calculating the Pearson correlation coefficient ($p = 0.038$) we found a weak inverse linear correlation between the state of the arterial disease and the diameter of the popliteal vein when at rest, with no statistical significance in case of reactive hyperaemia ($p = 0.221$).

When at rest there are no statistically significant differences in terms of the popliteal vein velocity in patients with atherosclerotic peripheral disease ($9,501 \pm 5.616$ cm / sec) and in patients in the control group (9.270 ± 7.858 cm / sec), $p = 0.982$. In reactive hyperaemia there was a significant increase in venous velocity in patients with atherosclerotic peripheral disease (11.177 ± 10.291 cm / sec). We could not find a statistically significant association between the stage of arterial disease and the velocity of the popliteal vein at rest ($p = 0.621$) and in reactive hyperaemia ($p = 0.315$).

The testing of the association between the popliteal vein diameter / velocity and the ankle-brachial index showed a direct linear correlation ($p = 0.046$, $p = 0.001$) while at rest, as well as in reactive hyperaemia ($p = 0.048$, respectively $p = 0.001$).

The study also monitored the influence of the risk factors for atherosclerotic peripheral disease on the venous diameter velocity while at rest and in reactive hyperaemia. At rest, the correlation between the popliteal vein velocity and age ($p = 0.042$) was weakly inverse. According to the Pearson Chi-Square test, there is a direct linear correlation between the body mass index and the venous diameter while at rest and reactive hyperaemia ($p = 0.001$) and an inverse linear correlation with the venous velocity ($p = 0.001$). We found a direct linear correlation between the popliteal vein diameter and blood sugar levels at rest ($p = 0.011$), but not in reactive hyperaemia ($p = 0.824$). The relationship between the popliteal vein velocity and the blood glucose levels at rest and in reactive hyperaemia shows an inverse linear correlation between these two parameters ($p = 0.049$, $p = 0.003$). We found an inverse linear correlation between smoking and the popliteal vein diameter at rest and in reactive hyperaemia ($p = 0.001$). In as far as velocity is concerned, we found a direct linear correlation between the two parameters in both cases ($p = 0.046$, 0.001). We found no association between the popliteal vein diameter and cholesterol ($p = 0.958$) at rest, and an inverse linear correlation ($p = 0.002$) in reactive hyperaemia. In term of the association between the popliteal vein velocity and the blood cholesterol level, we found a linear inverse correlation at rest ($p = 0.003$), but no association under reactive hyperaemia ($p = 0.052$).

Discussions

The study presents the influence of the atherosclerotic peripheral arterial disease on the venous diameter and velocity. We chose the popliteal vein as a representative area due to its position that can be easily approached from a technical point of view and due to the anatomical constancy of the vein. My observations indicate that the deep veins of the lower limbs respond to the ischemic process, the degree of response being dependent on the severity of the atherosclerotic peripheral disease. In advanced stages of

the atherosclerotic peripheral disease, the popliteal vein diameter decreased both at rest and in reactive hyperaemia. Even if we found lower values of the popliteal vein diameter, velocity was not influenced by the stage of the arterial disease.

Reduced venous flow is an important factor that is already known in deep vein thrombosis. Patients who perform regular exercise induce an increase in the blood flow, which can be seen using the reactive hyperaemia test. Also, if the coagulation system activity were increased the incidence of deep vein thrombosis would not be so high. It is important to note that the increased venous velocity resulted from venoconstriction caused by the humoral factors produced by the ischemic tissues, plays an important protective role in deep vein thrombosis.

Conclusions

- At rest, popliteal vein diameter and velocity are lower in advanced stages of the atherosclerotic peripheral arterial disease.
- In reactive hyperaemia popliteal vein diameter in patients with atherosclerotic peripheral arterial disease is lower compared with that in patients without this medical condition, and decreases with the progression of the disease.
- In reactive hyperaemia popliteal vein velocity in patients with atherosclerotic peripheral arterial disease is lower the more advanced the disease is.
- The risk factors for atherosclerosis may influence the changes in venous diameter and velocity.

Study 2. Evaluation of the arterial diameter and velocity in chronic venous insufficiency of the lower limbs

The main objective of this study was to demonstrate whether or not the chronic venous disease of the lower limbs (primary chronic venous insufficiency) is a significant predictor for the changes in the arterial vascular endothelium.

Objectives

1. To assess the changes in arterial diameter in patients with peripheral chronic venous disease in various stages of development and to monitor its association with the risk factors for atherosclerosis.
2. To assess the changes in arterial velocity in patients with peripheral chronic venous disease in various stages of development and to monitor its association with the risk factors for atherosclerosis.

Material and method

In the period between January 2011 and January 2012 we performed a peripheral Doppler evaluation of patients diagnosed with chronic venous insufficiency in various stages of development, hospitalized in the Cluj County Hospital, Surgical Clinic no. 2.

The study included patients with primary venous dysfunction excluding the secondary cause of the chronic venous insufficiency. It also included patients with severe superficial venous system impairment, excluding patients with changes in the deep venous system that were visible on ultrasound. The control group included patients with no symptoms of chronic venous insufficiency and with no vascular parietal changes.

All the patients in the study were evaluated by Doppler ultrasound at the level of the popliteal artery, at rest and in reactive hyperaemia.

The statistical analysis was performed using the Kruskal-Wallis test, Mann-Whitney test, and the Pearson correlation.

Results

We examined 64 lower limbs with primary chronic venous insufficiency, measuring the diameter and velocity in the popliteal artery. We also examined 46 peripheral vascular disease-free lower limbs.

In terms of the popliteal artery diameter at rest we found statistically significant differences in the two groups included in the study ($p = 0.001$), in that the average diameter of the popliteal artery of patients with chronic venous insufficiency (5.747 ± 2.068) is smaller than that in the control group (6.767 ± 0.857). In terms of reactive hyperaemia, the mean diameter of the popliteal artery in patients with chronic venous insufficiency (7.05 ± 0.809) is higher than in patients in the control group (6.328 ± 1.128); ($p = 0.028$).

According to the Bonferroni post hoc test, there is a statistically significant difference between the popliteal artery velocity in patients with chronic venous insufficiency (16.753 ± 12.65) and that in patients in the control group (23.766 ± 8.356) while at rest ($p = 0.002$). There is no statistically significant difference between the two groups studied in terms of the popliteal artery velocity in reactive hyperaemia ($p = 0.597$).

The Pearson correlation coefficient calculated in the study showed that there is a weak direct correlation between the popliteal artery diameter ($p = 0.005$) and velocity ($p = 0.04$) and the age of the patients with chronic venous insufficiency. We found a direct linear correlation between the popliteal artery velocity and cholesterol levels ($p = 0.001$) in patients with chronic venous insufficiency while at rest. An inverse correlation between the popliteal artery diameter in reactive hyperaemia and blood cholesterol levels ($p = 0.002$) was found. According to the Pearson Chi-Square test ($p = 0.001$), there is a direct linear correlation between the popliteal artery diameter and the blood glucose values in subjects with chronic venous insufficiency at rest. In terms of the association between the popliteal artery diameter and the blood glucose level in reactive hyperaemia, we did not find a statistically significant association ($p = 0.601$). A direct linear correlation was obtained between the popliteal artery velocity and fasting glucose values in subjects with chronic venous insufficiency ($p = 0.002$). We obtained a direct linear correlation between the popliteal artery velocity and the blood cholesterol levels, and the blood glucose levels in reactive hyperaemia ($p = 0.001$). In smoking patients we found lower values of the popliteal artery diameter, a situation that was statistically confirmed ($p = 0.001$). Direct linear correlation was found between smoking and the popliteal artery diameter in reactive hyperaemia ($p = 0.045$). No statistically significant association was found between the use of toxic substances (smoking) and the popliteal artery velocity, at rest, in patients with chronic venous insufficiency ($p = 0.676$). The test on whether or not smoking associates with popliteal artery velocity in reactive hyperaemia, revealed that there is an inverse linear correlation between the two variables measured by the Pearson Chi-Square test ($p = 0.02$).

Discussions

This study assessed the changes in blood pressure at rest and after reactive hyperaemia in chronic venous insufficiency of the lower limbs. Our study shows that patients with primary chronic venous insufficiency have an impaired endothelial function, which was assessed by reactive hyperaemia.

In the present study it was observed that the mean diameter and velocity of the popliteal artery in patients with chronic venous insufficiency is lower than in the control group at rest. Also, the average diameter of the popliteal artery in patients with chronic venous insufficiency is higher than in patients from the control group, in reactive hyperaemia. In as far as velocity is concerned, we obtained no statistically significant differences between the two groups studied in the case of reactive hyperaemia, although the mean popliteal artery velocity in patients with chronic venous insufficiency increases to a lesser extent than in the control group.

Our study shows that, at rest, popliteal artery velocity in patients with chronic venous insufficiency is noticeably lower than in patients from the control group. Changes in blood velocity have several implications on the pathogenesis of venous insufficiency. One theory postulated that primary arteriovenous fistulae decrease tissue perfusion. This leads to tissue hypoxia and venous hypertension.

The increase in arterial inflow can be explained as a consequence of the inflammatory process frequently associated with chronic venous insufficiency.

Conclusions

- At rest, the mean popliteal artery diameter and velocity values in patients with chronic venous insufficiency are lower than in the control group.
- In reactive hyperaemia the mean popliteal artery diameter in patients with chronic venous insufficiency is higher than in patients in the control group.
- Popliteal artery diameter and velocity in patients with chronic venous insufficiency increases with age.
- The risk factors for atherosclerosis affect the changes in diameter and arterial velocity in chronic venous insufficiency of the lower limbs.

Study 3. Research on the arterial and venous histopathological changes in the advanced atherosclerotic peripheral arterial disease

The study started from the assumption that there are changes in the structure of the peripheral venous system in the advanced atherosclerotic peripheral arterial disease.

Objectives

1. To assess the arterial and venous histopathological changes occurred in the atherosclerotic peripheral arterial disease in an advanced stage of development.
2. To analyze a possible association between the venous and arterial histopathological changes.
3. To assess the influence of the risk factors for atherosclerotic peripheral arterial disease on the peripheral venous system.

Material and method

The study was a cross-section one and included 60 patients admitted to the Surgical Clinic no. 2 of the Cluj County Emergency Hospital in the period between January 2011 and December 2012.

Inclusion criteria: The study group included patients who had undergone per primam amputation of the thigh due to advanced atherosclerotic peripheral arterial disease. Exclusion criteria: we excluded patients with amputations due to other causes: failed revascularization, acute ischemia.

The study methodology included recording data on the arterial and venous histopathological changes encountered in the amputated lower limb, as well as on the risk factors for the atherosclerotic arterial disease.

After the amputation of the thigh, the dissection targeted the discovery of portion 3 (distal) of the artery and popliteal vein accompanying the artery in this segment. We examined these segments both macroscopically - by inspection and palpation - and microscopically using a Leica DM 750 optical microscope.

The primary microscopic characteristics at the level of the artery were as follows: recording atherosclerosis and mediocalcinosis. We also recorded data on the internal elastic lamina, vasa vasorum, the presence or absence of the inflammatory infiltrate in the arterial wall. In as far as the vein was concerned, we monitored the following parameters: the size of the vein, the aspect of the vein wall, the presence of inflammatory cells in the wall.

The statistical analysis was done using the medical statistics software SPSS (version 13.0) and Microsoft Excel. The data were statistically processed using the Shapiro-Wilk test. The outcome of this test influenced the choice of the Mann-Whitney U-test, the quantitative univariate ANOVA analysis, namely the analysis of the post-hoc multiple comparison (Bonferroni test), the Chi-Square test, monitoring the p-value with a significance threshold set at $p = 0.05$ alpha.

Results

In this study we examined 60 arterial and venous segments. Of the intimal plaques, 35 were arranged circumferentially and 25 were located in the arterial wall. According to the Stary classification, 3 arterial segments showed atherosclerotic plaque type 4, 6 type 5A, 25 type 5B, 14 type 5C, 12 type 6. In 83.45% of the artery segments examined, the internal elastic lamina was broken. We found a positive association between the degree of stenosis of the popliteal artery and the changes in the internal elastic lamina ($p = 0.029$). The vasa vasorum of the adventitia were narrowed by endothelial proliferation in 93.3% of the arterial segments examined. We found a positive association between the degree of arterial stenosis and the changes in the vasa vasorum of the arterial adventitia ($p = 0.025$). The media was invaded by the atheromatous process in 40 (66.6%) of the segments, with the muscle fibres degenerating and disappearing. Calcium deposits appear, which sometimes make large portions of the artery as hard as bone. Other changes in the arterial wall were: the presence of inflammatory cells in 25 (41.6%) of the arterial segments examined.

Vein wall thickening by hypercollagenization of all layers alternating with areas of atrophy of the circular and longitudinal smooth muscle was present in 33 (55%) of the segments. Other changes in the venous segments examined included: hyperaemia with capillary proliferation in the adventitia in 34 (56.6%) of the popliteal vein segments examined. Vasa vasorum were found in the venous adventitia in 34 (56.6%) of the vein segments examined. Old multichannel thrombosis with fibrous organized thrombus was found in 11 (18.3%) of the segments examined. The round-cell inflammatory infiltrate was observed in 3 (5%) of the segments. In one of the vein segments we found lipid deposits in the intima of the popliteal vein.

We found no statistically significant association between the degree of stenosis of the popliteal artery and age ($p = 0.072$). We also found no statistically significant association between the change in size of the popliteal vein and age ($p = 0.08$). However, we found an indirect linear correlation between the blood glucose level and the degree of arterial stenosis ($p = 0.003$). We found no statistically significant association between the blood glucose levels and the changes in the venous calibre in the segments examined ($p = 0.801$). An inverse linear correlation was found between cholesterol levels and the degree of arterial stenosis ($p = 0.001$), as well as an association between cholesterol levels and the venous calibre ($p = 0.012$).

A positive association was also found between the degree of arterial stenosis and venous wall thickening ($p = 0.045$).

Discussions

The current study demonstrates an association between the histopathological changes in a segment of artery and vein in a group of subjects with thigh amputation due to advanced atherosclerotic peripheral arterial disease.

Even if in the surgical practice there is a relatively high frequency of amputations, the arterial and venous histopathological changes associated with a possible amputation of the limbs impaired by the atherosclerotic peripheral arterial disease remain unexplored. We could find no previous studies on the venous and arterial histopathological changes in amputated limbs, only studies on the histopathological changes in peripheral blood vessels.

Conclusions

- Arterial and venous histopathological lesions were found in most of the vascular segments of the amputated limbs examined.
- There is a positive association between the atherosclerotic changes in the arteries and the changes in the venous wall.
- The occurrence of arterial vasa vasorum with a tendency to revascularize the venous adventitia could account for the interrelation existing between arterial and venous changes in atherosclerosis.

- Blood levels of glucose and cholesterol were predictors for arterial changes.

General conclusions

6. The atherosclerotic peripheral arterial disease predisposes to deep vein thrombosis, and the risk increases as the disease progresses.
7. The risk factors for atherosclerosis increase the risk of deep vein thrombosis by decreasing the popliteal vein velocity both at rest and in reactive hyperaemia.
8. The common factor of the association between the atherosclerotic peripheral venous changes and the arterial changes is endothelial dysfunction.
9. The known risk factors for atherosclerosis contribute to both arterial and venous dysfunction.
- 10.** Future studies are needed to clarify the nature of this association, its implications on disease progression, and to assess the opportunities of its preventive and therapeutic use in the medical practice.

Originality and innovative contributions of the thesis

This study aims to provide information on the connection between the atherosclerotic peripheral arterial disease and the chronic venous disease. One contribution of the study is that it demonstrated the involvement of the atherosclerotic peripheral disease in the occurrence of changes in the peripheral venous system, both by ultrasound measurements and by histopathological analysis of venous segments. Another contribution of the thesis is that it showed arterial vascular endothelium changes in patients with chronic venous insufficiency by ultrasound measurements.

The thesis contributes to the understanding and integrative coverage of the pathology associated to the arterial and venous pathology, highlighting similar changes and pathological processes in the atherosclerotic arterial pathology and venous pathology, and respectively the chronic venous insufficiency.