

REZUMAT AL TEZEI DE DOCTORAT

Particularități ale bolii arteriale periferice la femei

Doctorand: **Dan-Horațiu Comșa**

Conducător de doctorat: **Prof.dr. Dana Pop**

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Epidemiologia și patogeneza bolii arteriale periferice	19
1.1. Epidemiologia bolii arteriale periferice	19
1.2. Epidemiologia bolii arteriale periferice la sexul feminin	23
1.3. Particularități clinice ale bolii arteriale periferice la sexul feminin	26
1.3.1. Simptomatologia	26
1.3.2. Evoluția naturală și prognosticul BAP la femei	
1.3.3. Influența rasei, etniei și statusului socio-economic asupra evoluției BAP la femei	27
1.3.4. Nivelul de conștientizare al BAP și factorilor de risc asociați	
1.4. Diagnosticul bolii arteriale periferice în cazul femeilor	28
1.5. Aspecte specifice modificării stilului de viață și terapiilor medicale ale BAP la femei	29
2. Rolul noilor markeri ai aterosclerozei în patogeneza și evoluția BAP la femei	31
2.1. Fibrinogenul și proteina C reactivă	32
2.2. Homocisteina	33
2.3. Lipoproteina (a)	33
2.4. Interleukina 6 (IL-6)	34
2.5. Factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α)	35
2.6. Moleculele de adeziune celulară	35
2.7. Markerii ai stressului oxidativ	36
3. Strategiile de revascularizare în boala arterială periferică-diferențele între cele două sexe și aspecte particulare la femei	39
3.1. Rezultatele tratamentului chirurgical de revascularizare	41
3.2. Rezultatele tratamentului endovascular	42

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	49
2. Metodologie generală	49
3. Studiul 1 – Particularități epidemiologice, clinice, ale factorilor de risc cardiovasculari și de tratament al BAP la femei	51
3.1. Introducere	51
3.2. Ipoteza de lucru	52
3.3. Material și metodă	52
3.4. Rezultate	53
3.5. Discuții	66
3.6. Concluzii	70
4. Studiul 2 – Rolul noilor markeri inflamatori în stratificarea riscului la bolnavii cu boală arterială periferică și diferențele între cele două sexe	71
4.1. Introducere	71
4.2. Ipoteza de lucru	72
4.3. Material și metodă	73
4.4. Rezultate	74
4.5. Discuții	87
4.6. Concluzii	91
5. Studiul 3 – Predictorii pentru apariția evenimentelor adverse legate de membru post-revascularizare percutană	93
5.1. Introducere	93
5.2. Ipoteza de lucru	93
5.3. Material și metodă	94
5.4. Rezultate	95
5.5. Discuții	100
5.6. Concluzii	104
6. Discuții generale	105
7. Concluzii generale	109
8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	111
REFERINȚE	113

Cuvinte cheie: boala arterială periferică, ateroscleroză, sex feminin

INTRODUCERE

Boala arterială periferică (BAP) este definită ca obstrucția aterosclerotică sau non-aterosclerotică a arterelor sistemice majore, altele decât cele din teritoriul cerebral intracranian sau coronarian. Astfel, boala arterială periferică include leziuni ale aortei precum și ale ramurilor sale majore, cum sunt arterele membrelor, circulația mezenterică, arterele renale și arterele carotide pe traiectul extra-cranian. Cea mai frecventă localizare a BAP este la nivelul arterelor membrelor inferioare, caz în care mai este denumită și arteriopatie cronică obliterantă a membrelor inferioare (ACOMI). Deși sunt descrise multiple etiologii posibile ale BAP (vasculite, tromboembolism sistemic, sindroame displazice etc.) cea mai frecventă cauză rămâne boala aterosclerotică.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Rar întâlnită în rândul populației tinere, prevalența BAP crește abrupt odată cu vârsta, ajungând să afecteze un procent substanțial din rândul vârstnicilor. Estimările cu privire la incidența și prevalența BAP variază de la un studiu la altul, în funcție de regiunea geografică și metodologia folosită. Boala este rară sub vârsta de 50 ani, prevalența sa crescând însă rapid odată cu înaintarea în vârstă și ajungând la o rată de până la 20% din populația generală la persoanele peste 80 ani, cu diferențe importante de la o rasă/etnie la alta. Datele cu privire la tendința globală în ceea ce privește prevalența BAP între anii 2000 și 2010 arată o importantă diferență între regiuni și țări cu status socio-economic diferit. Astfel, în perioada menționată, numărul indivizilor cu BAP a crescut cu 28,7% în țările în curs de dezvoltare, în timp ce țările dezvoltate au suferit o creștere a prevalenței bolii doar de 13,1% în aceeași decadă.

Ateroscleroza clinic manifestă, fie că e vorba de cea cu localizare coronariană, cerebrală sau periferică, a fost considerată mult timp o patologie aproape exclusiv masculină. Ca o consecință directă a acestui fapt, femeile nu beneficiau de aceeași atenție în ceea ce privește recomandările de prevenție cardiovasculară, iar nivelul lor de conștientizare al propriului risc era redus. Datele din literatură cu privire la diferențele în prevalența BAP la femei și bărbați sunt contradictorii. Unele studii arată o prevalență egală sau chiar mai mare a bolii arteriale periferice în rândul subiecților de sex feminin. Cu toate acestea, există o tendință de prezentare asimptomatică mai pregnantă în rândul femeilor comparativ cu bărbații. De asemenea, subiecții de sex feminin sunt în general subreprezențați în trialurile clinice adresate arteriopatiilor periferice, reprezentând sub o treime din totalul subiecților. Acest fapt, coroborat cu slaba raportare a simptomelor de BAP contribuie la aceste date contradictorii cu privire la prevalența arteriopatiilor periferice în rândul femeilor. Prin urmare, când circa jumătate din populația generală expusă riscului unei anumite boli nu este pe deplin conștientă de acest risc, este de la sine înțeles că morbiditatea și mortalitatea asociată patologiei respective va fi în creștere.

Experiența ultimilor ani a ajuns să contrazică această paradigmă ce afirma până nu demult că BAP este o boală aproape exclusiv masculină. Noile date conduc spre o realitate greu de contestat: femeile suferă de consecințele BAP în proporție cel puțin la fel de mare ca bărbații. Ultimele cercetări epidemiologice arată că în țările dezvoltate prevalența BAP nu diferă semnificativ între cele două sexe.

În ceea ce privește factorii de risc pentru dezvoltarea BAP specifici fiecărui sex, multiple cercetări au evidențiat că bărbații cu arteriopatii periferice sunt semnificativ mai predispuși la a avea diabet zaharat, istoric anterior de boală coronariană ischemică și de a fi actuali sau foști fumători, comparativ cu femeile. De asemenea, deși subiecții de sex masculin au mai des istoric de dislipidemie, valorile colesterolului seric total sunt în general semnificativ mai crescute în rândul femeilor, fapt ce denotă un screening al factorilor de risc cardiovasculari deficitar în rândul acestora. Deși femeile sunt mai puțin predispuse decât bărbații în a avea fumatul ca factor de risc pentru BAP, efectul acestuia este mai pronunțat în cazul lor, aceeași constatare fiind valabilă și în cazul diabetului zaharat de tip II.

Ateroscleroza este o boală inflamatorie cronică asociată cu prezența unei activități imunologice marcate. Leziunile caracteristice variază de la îngroșare întimală la placa de fibro-aterom, acestea având caracter evolutiv, cu debut chiar din copilărie și progresie de-a lungul vieții. Formarea plăcilor aterosclerotice, caracterizate prin acumulare de lipide, inflamație locală, proliferarea celulelor musculare netede, apoptoză/necroză celulară și în final fibroză, implică o reacție inflamatorie locală cronică inițiată de disfuncția endotelială, cu activarea secundară a leucocitelor. Fibrinogenul și proteina C reactivă (PCR) sunt doi dintre markerii inflamatori sistemici care s-au dovedit a fi asociați cu BAP în multiple studii. Fiind responsabil pentru creșterea vâscozității sanguine și favorizând un status protrombotic, fibrinogenul este unul dintre cei mai importanți reactanți de fază acută. El a fost asociat cu prezența aterosclerozei periferice indiferent de prezența sau nu a simptomelor clinice. Această asociere între nivele crescute de fibrinogen seric și BAP este mai puternică în cazul bărbaților, la femei fumatul părând să contribuie la o creștere marcată a acestui marker. În ceea ce privește PCR, studiile au demonstrat că femeile aparținând tuturor grupurilor etno-rasiale au avut valori medii ale proteinei C reactive mai mari comparativ cu subiecții de sex masculin. Cercetări mai recente au identificat o relație directă între valorile PCR și progresia BAP.

Din familia interleukinelor, interleukina-6 (IL-6) reprezintă principala citokină cu efecte procoagulante, fiind implicată în procesul inflamator prin stimularea macrofagelor, proliferarea musculaturii netede și promovarea formării plăcii aterosclerotice. IL-1 și IL-6, alături de factorul de necroză tumorală- α (TNF- α) scad secreția endotelială de oxid nitric și cresc producția de endotelină-1 într-o manieră dependentă de doză, contribuind astfel la stimularea vasoconstricției periferice. Niveluri plasmatice crescute de IL-6 sunt potențial responsabile de

creșterea rigidității vasculare și apariția disfuncției microcirculatorii. De asemenea, interleukinele au fost asociate cu rigiditate arterială în multiple patologii inflamatorii precum sindromul metabolic, spondilita anchilozantă sau pre-eclampsia, contribuind la accelerarea procesului aterosclerotic. Toate datele din prezent confirmă rolul major al acestor citokine în patogeneza și evoluția plăcii aterosclerotice obstructive. Nivelele circulante de factor de necroză tumorală α au fost semnificativ mai crescute la subiecții cu BAP, indiferent de sex, așa cum au arătat mai multe cercetări. Mai mult, s-a observat o creștere a valorii serice a TNF- α post-test de efort pe covor rulant, iar diferențele între cele două sexe fie nu au fost semnificative statistic, sau nu au fost studiate. La fel ca în cazul IL-6, toate dovezile indică un rol semnificativ al TNF- α în dezvoltarea și progresia BAP, diferențele legate de sex fiind deocamdată incerte, motiv pentru care sunt necesare cercetări suplimentare pentru a clarifica acest aspect.

Studii precedente au arătat că femeile ce beneficiază de revascularizare coronariană percutană au rate mai mari de complicații periprocedurale și rezultate mai slabe pe termen lung comparativ cu bărbații. Aceste diferențe pot fi puse pe seama vârstei mai înaintate la prezentare, calibrului mai redus al vaselor, prezența comorbidităților sau complexitatea anatomică mai ridicată, toate observate într-o proporție mai mare la sexul feminin. Datele actuale din literatură oferă rezultate contradictorii în ceea ce privește rezultatul terapiilor de revascularizare pe termen scurt, mediu și lung. Cu toate acestea, majoritatea studiilor nu au demonstrat în mod clar o tendință de diferențiere în funcție de sex în ceea ce privește patența în timp, evitarea amputației, supraviețuirea pe termen lung, efectele adverse cardiovasculare sau mortalitatea pe termen scurt după tratamentul de reperfuzie. Există totuși anumite diferențe specifice legate de stadiul BAP la prezentare, un diagnostic mai precoce putând îmbunătăți rezultatele pe termen scurt și lung la această categorie populațională.

Teza de față își propune să ofere o descriere cât mai exactă a caracteristicilor epidemiologice, fiziopatologice și de tratament a acestei patologii în cazul femeilor prin compararea directă cu cele evidențiate la bărbați, unde datele sunt mult mai abundente. Ea s-a axat pe trei mari direcții:

- expunerea particularităților epidemiologice, clinice și de tratament la femeile diagnosticate cu BAP clinic manifestă;

- stabilirea rolului markerilor inflamatori sistemici în progresia și prognosticul BAP la femei;

- identificarea particularităților evolutive ale pacienților de sex feminin post-terapie de revascularizare percutană periferică;

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiul 1 s-a intitulat "Particularitățile epidemiologice, clinice, ale factorilor de risc cardiovasculari și de tratament al BAP la femei", și și-a propus să ofere o imagine din viața reală cu privire la caracteristicile demografice, ale factorilor de risc cardiovasculari, precum și de tratament la femei, prin înregistrarea tuturor acestor date de la subiecți diagnosticați cu BAP aparținând ambelor sexe și compararea lor ulterioară.

Am ajuns la următoarele concluzii:

- Femeile cu arteriopatie periferică sunt mai în vârstă în momentul diagnosticului comparativ cu bărbații.
- Femeile sunt mai puțin expuse fumatului ca factor major de risc pentru BAP, însă pe de altă parte asociază mai frecvent diabet zaharat.
- Nu există diferențe semnificative între sexe în ceea ce privește prevalența hipertensiunii arteriale, dislipidemie, obezității sau proteinuriei.
- Istoricul altor manifestări ale aterosclerozei sistemice (infarct miocardic, boală coronariană dovedită, accident vascular cerebral ischemic sau accident ischemic tranzitor) nu a fost diferit la femei față de bărbați.
- În ceea ce privește stadiul bolii la momentul prezentării s-a observat tendința ca femeile să aibă o BAP mai avansată, cu procente ridicate de ischemie critică la primul diagnostic, în timp ce bărbații prezintă în proporție mai mare boală stabilă.
- Reprezentanții grupului feminin prezintă mai frecvent ocluzie arterială completă la arteriografie comparativ cu bărbații.
- Grupul feminin a fost diagnosticat mai frecvent cu afectare a vaselor de calibrul mai redus, în special de la nivelul patului arterial gambier.
- În cazul femeilor s-au decelat mai frecvent leziuni complexe seriate de tip stenoze și ocluzii, ceea ce crește gradul de dificultate în aplicarea terapiei de revascularizare.

În cadrul **studiului 2** "Rolul noilor markeri inflamatori în stratificarea riscului la bolnavii cu boală arterială periferică și diferențele între cele două sexe" am urmărit rolul jucat de unii dintre noii markeri inflamatori din familia citokinelor în stratificarea riscului la subiecții cu BAP simptomatică și evidențierea eventualelor diferențe specifice între cele două sexe prin compararea nivelurilor hs-PCR, IL-6 și TNF- α la subiecții cu BAP în funcție de gen.

Concluziile acestei cercetări au fost următoarele:

- Markerii sistemici ai inflamației, fie că e vorba de proteina C reactivă înalt sensibilă sau citokinele proinflamatorii precum IL-6 sau TNF- α , sunt semnificativ crescute la pacienții cu BAP clinic manifestă, comparativ cu subiecții sănătoși.
- Nu s-au înregistrat diferențe semnificative între femei și bărbați, indiferent care dintre markerii sistemici ai inflamației a fost luat în considerare.
- A existat o relație liniară între valorile markerilor sistemici ai inflamației analizați și stadiile Leriche-Fontaine ale BAP.
- Este de subliniat corelația directă dintre valorile IL-6 și TNF- α la lotul BAP.
- Valorile markerilor sistemici ai inflamației la momentul diagnosticului se corelează în mod direct cu severitatea afectării vasculare periferice, indiferent de sex.
- Nu s-au identificat diferențe între cele două sexe, în ceea ce privește valorile markerilor sistemici ai inflamației la prezentare.

În **studiul 3** denumit “Predictori pentru apariția evenimentelor adverse legate de membru post-revascularizare percutană- caracteristici legate de sex” ne-am propus verificarea ipotezei conform căreia indicațiile de tratament percutan sunt aceleași indiferent de sex, prin urmare acesta nu ar trebui să reprezinte un factor în alegerea tipului de tratament. De asemenea, așa cum s-a menționat anterior, sexul subiectului cu BAP ce beneficiază de revascularizare percutană nu ar trebui să influențeze rezultatele tratamentului. Astfel, s-a urmărit compararea în paralel a evoluției subiecților celor două sexe ce au beneficiat de terapie endovasculară și obiectivarea eventualelor diferențe ce apar pe parcurs în rezultate și identifierea factorilor de prognostic negativ pentru fiecare grup în parte.

Din rezultatele obținute în această cercetare, am concluzionat că:

- Femeile cu BAP care au beneficiat de revascularizare percutană au fost mai în vârstă, în timp ce bărbații au avut mai des fumatul ca factor de risc pentru BAP.
- Stadiul BAP la înrolare a fost diferit între cele două sexe, femeile prezentându-se mai des cu ischemie critică de membru, în timp ce la bărbați a predominat claudicația intermitentă ca acuză principală.
- Sediul leziunilor a fost infrainghinal la peste două treimi dintre femei, în timp ce bărbații au avut o localizare anatomică mai uniformă a BAP.
- În timp ce lotul masculin a beneficiat în proporții egale de angioplastie cu balon simplă și implantare de stent, în lotul feminin s-a observat preponderența angioplastiei cu balon, dată fiind și localizarea femuro-popliteală predominantă.

- Nu a existat o diferență semnificativă în ratele de apariție a MALE între cele două sexe, pe o perioadă de urmărire de aproximativ 22 luni.
- Ritmul atrial la înrolare nu a influențat rata de apariție a MALE în cele două grupuri.
- Valoarea indicelui gleznă-braț de sub 0,5 s-a dovedit predictor independent pentru apariția evenimentelor adverse legate de membru, indiferent de sex.

CONCLUZII GENERALE

Prezenta cercetare a confirmat unele date prezente în literatura de specialitate în ceea ce privește caracteristicile BAP la sexul feminin și aduce de asemenea câteva elemente de noutate. Femeile din cohorta studiată au avut la prezentare o vârstă medie mai înaintată comparativ cu cea a bărbaților. De asemenea, femeile cu BAP simptomatică au un profil particular al factorilor de risc pentru boala aterosclerotică față de bărbați. Cea mai evidentă diferență este în proporția de fumători (foști ori activi), mai redusă în cazul sexului feminin. S-a observat o tendință spre o prevalență mai ridicată a diabetului zaharat în rândul femeilor, nefiind însă suficientă pentru a atinge semnificația statistică. Nu au existat diferențe semnificative statistic între sexe în ceea ce privește prevalența hipertensiunii arteriale, dislipidemiei sau a obezității. Femeile sunt diagnosticate într-un stadiu mai avansat al bolii la primul diagnostic, cu procente ridicate de ischemie critică, în timp ce bărbații prezintă în proporție mai mare boală cronică stabilă. Grupul feminin a prezentat mai frecvent afectare infrainghinală și subpopliteală, observându-se o predilecție spre afectarea vaselor de calibru mici comparativ cu bărbații.

Markerii sistemici ai inflamației, fie că e vorba de proteina C reactivă înalt sensibilă, sau citokine proinflamatorii precum IL-6 sau TNF- α , sunt semnificativ crescute la pacienții cu BAP clinic manifestă comparativ cu subiecții sănătoși, indiferent de sex. Există de asemenea o corelație directă între valorile markerilor sistemici ai inflamației la momentul diagnosticului și severitatea afectării vasculare periferice, cuantificată prin stadiul Leriche-Fontaine, indiferent de sex. Nu s-au identificat diferențe între cele două sexe în ceea ce privește valorile absolute ale markerilor sistemici ai inflamației la prezentare.

Legat de terapia percutană de reperfuzie, în timp ce lotul masculin a beneficiat în proporții egale de angioplastie cu balon simplă și implantare de stent, în cazul femeilor s-a observat o predilecție spre utilizarea angioplastiei cu balon, probabil influențată de localizarea femuro-popliteală predominantă. Nu există o diferență semnificativă în ratele de apariție a evenimentelor adverse legate de membru post-PTA între cele două sexe, la 2 ani de urmărire. Ritmul atrial la înrolare nu a influențat rata de apariție a MALE la cele două sexe. O valoare redusă a indicelui gleznă-braț la prezentare (sub 0,5) este predictor independent pentru apariția evenimentelor adverse legate de membru post-PTA, la ambele sexe.

SUMMARY OF PhD THESIS

Particularities of peripheral artery disease in women

PhD student: **Dan-Horațiu Comșa**

PhD coordinator: **Prof. Univ. dr. Dana Pop**

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	13
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Epidemiology and pathogenesis of peripheral artery disease	19
1.1. Epidemiology of peripheral artery disease	19
1.2. Epidemiology of peripheral artery disease in women	23
1.3. Clinical particularities of peripheral artery disease in women	26
1.3.1. Clinical presentation	26
1.3.2. Natural evolution and prognosis of PAD in women	27
1.3.3. The influence of race, ethnicity and socio-economic status on PAD evolution in women	27
1.3.4. PAD and risk factor awareness	28
1.4. Diagnosis of PAD in women	29
1.5. Specific lifestyle changes and therapies for women with PAD la femiei	29
2. Role of novel inflammatory markers in PAD	31
2.1. Fibrinogen C reactive protein	32
2.2. Homocysteine	33
2.3. Lipoprotein (a)	33
2.4. Interleukine 6 (IL-6)	34
2.5. Tumor necrosis factor alfa (TNF- α)	35
2.6. Cellular adhesion molecules	35
2.7. Markers of oxidative stress	36
3. Revascularization strategies in PAD- inter-gender differences	39
3.1. Results of surgical treatment	41
3.2. Results of endovascular treatment	42

PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Objective/working hypothesis	49
2. General methodology	49
3. Study 1 – Epidemiological, clinical, risk factor and treatment particularities of PAD in women	51
3.1. Introduction	51
3.2. Working hypothesis	52
3.3. Material and methods	52
3.4. Results	53
3.5. Discussion	66
3.6. Conclusions	70
4. Studiul 2 – The role of novel inflammatory markers in risk stratification of PAD subjects- inter-gender differences	71
4.1. Introduction	71
4.2. Working hypothesis	72
4.3. Material and methods	73
4.4. Results	74
4.5. Discussion	87
4.6. Conclusions	91
5. Studiul 3 – Predictors of limb related adverse events post percutaneous revascularization	93
5.1. . Introduction	93
5.2. Working hypothesis	93
5.3. Material and methods	94
5.4. Results	95
5.5. Discussion	100
5.6. Conclusions	104
6. General discussions	105
7. General conclusions	109
8. Originality and the inovative contributions of the thesis	111
REFERENCES	113

KEY WORDS: peripheral artery disease, women, atherosclerosis

INTRODUCTION

Peripheral arterial disease (PAD) is defined as atherosclerotic or non-atherosclerotic obstruction of major systemic arteries other than those in the intracranial cerebral or coronary territory. Thus, peripheral arterial disease includes lesions of the aorta as well as its major branches, such as limb arteries, the mesenteric circulation, renal arteries and carotid arteries along their extra-cranial path. The most common location of PAD are the arteries of the lower limbs, in which case it is also called chronic obstructive arteriopathy of the lower limbs. Although there are multiple possible etiologies of PAD (vasculitis, systemic thromboembolism, dysplastic syndromes, etc.), the most common cause remains atherosclerotic disease.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

Rarely found among the young population, the prevalence of PAD increases sharply with age, reaching a substantial percentage of the elderly population. Estimates of PAD incidence and prevalence vary from one study to another, depending on the geographical region and methodology used. The disease is rare under the age of 50, but its prevalence increases rapidly with age and reaches a rate of up to 20% of the general population in people aged over 80, with significant differences from one race/ethnicity to another. Data on the overall trend in PAD prevalence between 2000 and 2010 shows an important difference between regions and countries with different socio-economic status. Thus, during that period, the number of individuals with PAD increased by 28.7% in developing countries, while developed countries experienced an increase in the prevalence of the disease of only 13.1% during the same decade. Clinically manifest atherosclerosis, whether coronary, cerebral or peripheral, has long been considered an almost exclusively male pathology. As a direct consequence of this, women did not receive the same attention in terms of cardiovascular prevention recommendations, and their level of awareness regarding their own risk was low. Data from the literature on differences in PAD prevalence for both genders is contradictory. Some studies show an equal or even higher prevalence of peripheral arterial disease among female subjects. However, there is a more widespread trend towards asymptomatic presentation among women compared to men. Also, female subjects are generally underrepresented in clinical trials studying peripheral arteriopathy, accounting for less than a third of all subjects. This fact, corroborated with poor reporting of PAD symptoms, contributes to the contradictory data on the prevalence of peripheral arteriopathy among women. Therefore, when about half of the general population exposed to the risk of a certain disease is not fully aware of this risk, it goes without saying that the morbidity and mortality associated with that pathology will increase over time. The experience of recent years has come to contradict the paradigm that stated until recently that

BAP is an almost exclusively male disease. New data points to a reality that is difficult to dispute: women suffer from the consequences of PAD at least as much as men. The latest epidemiological research shows that in developed countries the prevalence of PAD does not differ significantly between the two genders. Concerning gender-specific risk factors for the development of PAD, multiple studies have shown that men with peripheral arteriopathy are significantly more likely to have diabetes, history of ischemic coronary heart disease and to be current or former smokers, compared to women. Also, although male subjects have a more frequent history of dyslipidemia, total serum cholesterol levels are generally significantly higher among women, which indicates poor screening for cardiovascular risk factors among them. Although women are less likely than men to have smoking as a risk factor for PAD, its effect is more pronounced in their case, the same being true for type II diabetes. Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease associated with the presence of marked immunological activity. The characteristic lesions vary from intimal thickening to the fibro-atheroma plaque, all these having an evolutionary character, with onset from early childhood and progression throughout life. The formation of atherosclerotic plaques, characterized by lipid accumulation, local inflammation, smooth muscle cell proliferation, apoptosis/cell necrosis and finally fibrosis, involves a chronic local inflammatory reaction initiated by endothelial dysfunction, with secondary activation of leukocytes. Fibrinogen and C-reactive protein (CRP) are two of the systemic inflammatory markers that have been shown to be associated with PAD in multiple studies. Being responsible for increasing blood viscosity and promoting a prothrombotic status, fibrinogen is one of the most important acute phase reactants. It has been associated with the presence of peripheral atherosclerosis regardless of the presence of clinical symptoms. This association between elevated serum fibrinogen levels and PAD is stronger in men, with smoking appearing to contribute to a marked increase in this marker. Regarding CRP, studies have shown that women from all ethno-racial groups had higher mean C-reactive protein values compared to male subjects. More recent research has identified a direct relationship between CRP values and PAD progression. Part of the interleukin family, interleukin-6 (IL-6) is the main cytokine with procoagulant effects, being involved in the inflammatory process by stimulating macrophages, proliferation of smooth muscles and promoting the formation of atherosclerotic plaques. IL-1 and IL-6, along with tumor necrosis factor- α (TNF- α) decrease the endothelial secretion of nitric oxide and increase the production of endothelin-1 in a dose-dependent manner, thus contributing to peripheral vasoconstriction. Elevated plasma levels of IL-6 are potentially responsible for increased vascular stiffness and microcirculatory dysfunction. Interleukins have also been associated with arterial stiffness in multiple inflammatory pathologies such as the metabolic syndrome, spondylitis or pre-eclampsia, accelerating the atherosclerotic process. Current data confirms the major role of these cytokines in the

pathogenesis and evolution of obstructive atherosclerotic plaques. Circulating levels of tumor necrosis factor α were significantly higher in subjects with PAD, regardless of gender, as shown by several studies. Moreover, an increase in the serum value of TNF- α post treadmill test was observed, and the differences between the two genders were either not statistically significant or were not studied. As with IL-6, all evidence indicates a significant role for TNF- α in the development and progression of PAD, with gender differences still uncertain, which is why further research is needed to clarify this. Previous studies have shown that women who benefit from percutaneous coronary revascularization have higher rates of periprocedural complications and poorer long-term outcomes compared to men. These differences can be attributed to older age at presentation, smaller vessel size, the presence of comorbidities or higher anatomical complexity, all observed to a greater extent in females. Current literature data provides conflicting results regarding the short-, medium-, and long-term outcome of revascularization therapies. However, most studies have not clearly shown a gender difference in terms of patency over time, avoidance of amputation, long-term survival, cardiovascular adverse effects or short-term mortality after reperfusion treatment. However, there are some specific differences related to PAD stage at presentation, an early diagnosis being able to improve the short- and long-term outcomes in this population.

The present thesis aims to provide a more accurate description of the epidemiological, pathophysiological and treatment characteristics of this pathology in women, by direct comparison with those highlighted in men, for whom data is much more abundant. It focuses on three main directions:

- presenting epidemiological, clinical and treatment features in women diagnosed with clinically manifest PAD;

- establishing the role of systemic inflammatory markers in the progression and prognosis of PAD in women;

- identifying the evolutionary features of female patients after peripheral percutaneous revascularization therapy;

PERSONAL CONTRIBUTION

The **first study**, entitled “Epidemiological, clinical and treatment outcome features of BAP in women”, is aimed at providing a real-life picture of demographic characteristics, cardiovascular risk factors and treatment in women, by recording all these data from subjects diagnosed with PAD belonging to both genders, and their subsequent comparison.

We came to the following conclusions:

- Women with peripheral arteriopathy are older at the time of diagnosis compared to men.

- Women are less exposed to smoking as a major risk factor for PAD, but on the other hand they are more frequently diabetic.

- There are no significant gender differences in terms of prevalence of hypertension, dyslipidemia, obesity or proteinuria.

- Personal history of other manifestations of systemic atherosclerosis (myocardial infarction, proven coronary heart disease, ischemic stroke or transient ischemic attack) was not different in women compared to men.

- Regarding the stage of the disease at the time of presentation, there was a tendency for women to have a more advanced PAD, with a high percentage of critical ischemia at presentation, while men have generally a stable disease.

- Females exhibit complete arterial occlusion on angiography more often compared to men.

- The female group was diagnosed more frequently with involvement of smaller vessels, especially of the calf arterial bed.

- In the case of women, complex atherosclerotic lesions were more frequent, which increases the degree of difficulty in applying revascularization therapies.

In the **second study**, “The role of new inflammatory markers in risk stratification of patients with peripheral arterial disease and specific gender differences” we looked at the role played by some of the new inflammatory markers of the cytokine family in risk stratification for subjects with symptomatic PAD and highlighted gender specific differences by comparing hs-CRP, IL-6 and TNF- α levels in subjects with PAD.

The conclusions of this research were the following:

- Systemic markers of inflammation, whether high sensitivity C-reactive protein or proinflammatory cytokines such as IL-6 or TNF- α , are significantly elevated in patients with clinically manifest PAD compared to healthy subjects.

- There were no significant differences between women and men, regardless of which of the systemic markers of inflammation was considered.

- There was a linear relationship between the values of the systemic markers of inflammation analyzed and the Leriche-Fontaine stages of PAD.

- The direct correlation between IL-6 and TNF- α values in the PAD group should be emphasized.

- The values of systemic markers of inflammation at the time of diagnosis are directly correlated with the severity of peripheral vascular disease, regardless of gender.

- No differences were identified between the two genders, in terms of the values of systemic markers of inflammation at presentation.

In the **third** and final **study** called “Predictors of adverse events after percutaneous limb revascularization - gender-related characteristics”, we aimed to test the hypothesis that the indications for percutaneous treatment are the same regardless of gender, therefore it should not be a factor in choosing the type of treatment. Also, as previously mentioned, the sex of the subject with PAD receiving percutaneous revascularization should not influence treatment outcomes. Thus, the aim was to compare the evolution of representatives of the two genders who benefited from endovascular therapy and to objectify the possible differences in term of medium-term results, and also identify the negative prognostic factors for each specific group.

From the results obtained in this research, we concluded that:

- Women with PAD who benefited from percutaneous revascularization were older, while men had smoking more often as a risk factor for PAD.

- The stage of PAD at enrollment was different between the two genders, with women presenting more often with critical limb ischemia, while in men intermittent claudication was the main symptom.

- The location of the lesions was infraginal in more than two-thirds of women, while men had a more uniform anatomical location of PAD.

- While the male group benefited in equal proportions from simple balloon angioplasty and stent implantation, in the female group the predominance of balloon angioplasty was observed, given the predominant femuro-popliteal lesion location.

- There was no significant difference in MALE rates between the two groups over a follow-up period of approximately 22 months.

- Atrial rate at enrollment did not influence MALE in the two groups.

- The value of the ankle-brachial index below 0.5 proved to be an independent predictor for the occurrence of adverse events related to the limb, regardless of gender.

Women in the studied cohort were on average older compared to men, this trend being observed by several previous studies in which women with peripheral arteriopathy were generally older. Also, women with symptomatic PAD have a particular risk factors profile compared to men. The most obvious difference is in the proportion of smokers (former or active), lower in the case of women. Also in our group there was a trend towards a higher prevalence of diabetes mellitus among women, although not enough to reach statistical significance. There were no statistically significant differences between the two genders in the prevalence of hypertension, dyslipidemia or obesity. Women are diagnosed at a more advanced stage, with higher percentages of critical ischemia on first diagnosis, while men have a higher proportion of stable chronic disease. The female group presented more frequently infrainguinal and subpopliteal involvement, having a predilection for small vessel disease compared to men.

Systemic markers of inflammation, whether high sensitivity C-reactive protein, or proinflammatory cytokines such as IL-6 or TNF- α , are significantly elevated in patients with clinically manifest PAD compared to healthy subjects, regardless of gender. There is also a direct correlation between the values of systemic markers of inflammation at the time of diagnosis and the severity of peripheral vascular damage, quantified by the Leriche-Fontaine stage, again irrespective of gender. No differences were identified between the two genders in terms of the absolute values of systemic markers of inflammation at presentation.

Regarding percutaneous reperfusion therapy, while the male group benefited in equal proportions from simple balloon angioplasty and stent implantation, in women there was a predilection for the use of plain old balloon angioplasty, probably influenced by the predominant femoral-popliteal localization. There is no statistically significant difference in the rates of post-PTA-related adverse events between the sexes at approximately 2 years of follow-up. Atrial rate at enrollment did not influence the rate of MALE for neither gender. Last but not least, we demonstrated that a low value of ankle-brachial index at presentation (less than 0.5) is an independent predictor for the occurrence of post-PTA-related adverse events in both sexes.