

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

***REZUMATUL TEZEI PENTRU OBTINEREA TITLULUI DE
DOCTOR ÎN MEDICINĂ***

**CORELAȚII ÎNTRE STENOZA
AORTICĂ DEGENERATIVĂ ȘI
ATEROSCLEROZA SISTEMICĂ**

Doctorand

Conducător de doctorat

Delia Corina Dan

Prof. Dr. Dumitru Zdrenghea

CLUJ NAPOCA
2012

CUPRINS

INTRODUCERE

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Stenoza aortică degenerativă-evidențe actuale

1.1 Epidemiologie

1.2. Definiție

1.3. Etiologia stenozei aortice degenerative

1.4. Morfopatologia stenozei aortice degenerative

1.5. Patogeneza.

1.6. Fiziopatologie

1.7. Clinica stenozei aortice

1.7.1 Simptome

1.7.2. Examinarea clinică

1.8. Examinarea paraclinică

1.8.1. Electrocardiograma

1.8.2. Radiografia toracică

1.8.3. Ecocardiografia

1.8.3.1. Ecocardiografia transtoracică

1.8.3.2. Ecocardiografia transtoracică de efort

1.8.3.3. Ecografia de stres cu dobutamină

1.8.3.4. Ecocardiografia transesofagiană

1.8.4. Testul de efort

1.8.5. Cateterismul cardiac

1.8.6. Rezonanța magnetică nucleară

1.9. Evoluția naturală și prognosticul

1.10. Particularități ale stenozei aortice la femei

1.11. Tratamentul pacienților cu stenoză aortică

1.11.1. Tratamentul chirurgical

1.11.2. Tratamentul medicamentos

1.11.3. Tratamentul intervențional

1.11.3.1. Dilatarea cu balon a valvei aortice

1.11.3.2. Înlocuirea percutan a valvei aortice

2. Ateroscleroza- date actuale

2.1. Definiție

2.2. Etiologia, morfopatologia și patogeneza aterosclerozei

2.3. Ischemia miocardică

2.4. Factorii de risc pentru ateroscleroză

2.4.1. Hipertensiunea arteriala

- 2.4.2. Diabetul zaharat
 - 2.4.3. Fumatul
 - 2.4.4. Hiperlipoproteinemiile
 - 2.4.5. Sexul
 - 2.4.6. Vârsta
 - 2.4.7. Sedentarismul
 - 2.4.8. Supragreutatea și obezitatea
 - 2.4.9. Factori noi de risc pentru ateroscleroză
 - 2.5. Tratament
 - 3. Similitudini între stenoza aortică degenerativă și ateroscleroză
 - 3.1. Similitudini ale factorilor de risc
 - 3.2. Similitudini morfopatologice
 - 3.3. Similitudini ale abordării terapeutice ale stenozei aortice și ale aterosclerozei sistemice
- Stenoza aortică- factor de risc pentru evenimentele cardiovasculare

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

- 1. Ipoteza de lucru. Obiectivele studiului
- 2. Material si metoda
- 3. Studiul I- Spectrul și evoluția bolilor cardiovasculare în municipiul Baia Mare și în județul Maramureș
 - 3.1. Introducere
 - 3.2. Material și metodă
 - 3.3. Rezultate
 - 3.4. Discuții
 - 3.5. Concluzii
- 4. Studiul 2. Studiul factorilor epidemiologici
 - 4.1. Introducere
 - 4.2. Material și metodă
 - 4.3. Rezultate
 - 4.4. Discuții
 - 4.5. Concluzii
- 5. Studiul 3. Studiul factorilor hemodinamici
 - 5.1. Introducere
 - 5.2. Material și metodă
 - 5.3. Rezultate
 - 5.4. Discuții
 - 5.5. Concluzii
- 6. Studiul 4. Evoluția pacienților cu stenoză aortică degenerativă
 - 6.1. Introducere
 - 6.2. Material și metodă
 - 6.3. Rezultate
 - 6.4. Discuții
 - 6.5. Concluzii
- 7. Concluzii generale

REFERINȚE

Cuvinte cheie: stenoza aortică degenerativă, ateroscleroza sistemică, sindroame coronariene acute

Stenoza aortică (SA) este cea mai frecventă afectare valvulară în țările civilizate, datorită îmbătrânirii populației. Ea este recunoscută ca entitate patologică de mai bine de un secol.

Stenoza aortică reprezintă o obstrucție progresivă a tractului de ejecție a ventriculului stâng, ducând la hipertrofia acestuia și la simptomele clasice de insuficiență cardiacă, sincopă și angină pectorală.

Pacienții cu SA severă simptomatică trebuie supuși protezării valvulare. SA este cea mai comună cauză de înlocuire valvulară aortică, totalizând circa 40 000 de intervenții în Europa și 95 000 în SUA. Până în prezent nu există niciun tratament medicamentos dovedit eficient pentru această afecțiune.

Ateroscleroza este o boală a arterelor musculare medii și mari, caracterizată prin disfuncție endotelială, inflamație la nivelul vaselor și acumulare de lipide, colesterol, calciu și reziduuri celulare în intima vasului. Această acumulare duce la formarea plăcilor de aterom, la remodelarea vasculară, la ocluzia acută sau cronică a lumenului vascular, anomalii ale fluxului sangvin și diminuarea aportului de oxigen la organele țintă.

Studii ample, efectuate în Europa și America de Nord, au identificat un număr mare de factori de risc pentru dezvoltarea și progresia aterosclerozei. Acești factori de risc sunt: hiperlipidemia, hipertensiunea, fumatul, diabetul zaharat, vârsta, sexul, inactivitatea fizică și obezitatea.

Între stenoza aortică degenerativă și ateroscleroza sistemică există similitudini ale factorilor de risc, precum și similitudini morfopatologice, inflamația jucând rolul central în ambele afecțiuni. Datorită acestor similitudini s-a sperat că vor exista și mijloace terapeutice similare, dar tratamentul medicamentos cu statine, benefic în cardiopatia ischemică nu și-a dovedit utilitatea și în tratamentul stenozei aortice. De asemenea studiile cu inhibitori ai enzimei de conversie ai aldosteronului au rezultate incerte în stenoza aortică.

În partea teoretică s-au prezentat atât date generale despre stenoza aortică, cât și despre ateroscleroza sistemică, s-au căutat similitudini între cele două afecțiuni și s-a subliniat faptul că stenoza aortică reprezintă un factor de risc pentru evenimentele adverse cardiovasculare.

În partea practică s-a urmărit inițial spectrul și evoluția bolilor cardiovasculare la nivelul județului Maramureș, pe o perioadă de 10 ani și ulterior s-a urmărit țintit, prospectiv un lot de 196 de pacienți cu stenoza aortică degenerativă.

1. Spectrul și evoluția bolilor cardiovasculare în municipiul Baia Mare și în județul Maramureș

Ipoteza de lucru: În România există puține date privind epidemiologia bolilor cardiovasculare. Decesele prin boli cardiovasculare ocupă primul loc în ce privește mortalitatea din țara noastră, iar date din Registrul European de Boli Cardiovasculare din anul 2001, situau România, cu valori ce depășeau 8 la 1000 de locuitori, printre țările cu cea mai ridicată mortalitate cardiovasculară din Europa. În acest context este necesară promovarea unor strategii sanitare asemănătoare celor care în țările din nordul și vestul Europei au condus la scăderea semnificativă a mortalității cardiovasculare. Elaborarea

acestora nu se poate realiza însă fără cunoașterea datelor despre morbiditate, mortalitate și prevalența factorilor de risc cardiovasculari. Acestea trebuie obținute prin studii epidemiologice naționale sau regionale care să definească importanța fenomenului și să cuantifice resursele financiare necesare.

Material și metodă: Este vorba de un studiu retrospectiv bazat pe analiza indicilor de mortalitate totală și mortalitate specifică cardiovasculară din ultimii 10 ani, atât la nivelul municipiului Baia Mare, cât și la nivelul județului Maramureș.

Datele au fost obținute de la Serviciul de Statistică al Spitalului Județean de Urgență “Dr. Constantin Oprea” și de la serviciul de profil al Autorității de Sănătate Publică Maramureș. În vederea analizei comparative, datele și rezultatele obținute au fost raportate la datele din literatura națională și internațională.

Rezultate: Datele preluate de la statistica Spitalului Județean de Urgență, care deține și un sistem informatic performant, reflectă doar o parte din totalul afecțiunilor cardiovasculare. Acesta deservește predominant zona Baia Mare care, împreună cu localitățile din jur, cuprinde aproximativ 200 000 de locuitori. Coroborarea acestor date cu cele de la Autoritatea Județeană de Sănătate Publică ne permite, în mod teoretic, să identificăm toate decesele din comunitate și să avem o evidență a mortalității specifice.

Rezultatele din studiul nostru evidențiază că în municipiul Baia Mare mortalitatea totală (medie de 7.8 la 1000 locuitori între 1996-2005) și mortalitatea specifică cardiovasculară (medie de 423.7 la 100000 locuitori în aceeași perioadă) sunt semnificativ mai mici decât în restul județului (medie de 11.04 la 1000 locuitori pentru mortalitatea totală și de 666.1 la 100000 locuitori pentru mortalitatea specifică cardiovasculară în perioada 1996-2005). În privința morbidității prin afecțiuni cardiovasculare asistăm, atât la nivelul municipiului Baia Mare, cât și la nivelul județului Maramureș, la o creștere semnificativă a numărului de infarcte miocardice acute (IMA) din anul 2000 și până în prezent. Dacă în anul 2000 în municipiul Baia Mare s-au înregistrat 84 de cazuri de IMA, în anul 2005, numărul lor a fost de 230, aceasta reprezentând o creștere de aproximativ 3 ori. Aceeași creștere se remarcă și la nivelul județului Maramureș, dar amplitudinea fenomenului este mai mică: numărul de cazuri de IMA în 2000 a fost de 180, iar în 2005 acesta crește la 371.

Concluzii: Analiza mortalității și morbidității cardiovasculare din județul Maramureș, în perioada 1996-2005, evidențiază valori mult crescute comparativ cu media europeană și demonstrează necesitatea elaborării unor strategii naționale și regionale eficiente de prevenire și tratament a îmbolnăvirilor cardiovasculare.

2. Studiul factorilor epidemiologici

Introducere: Epidemiologia afecțiunilor valvulare s-a schimbat semnificativ în ultimii 50 de ani în națiunile civilizate. Bolile reumatismale sunt acum neobișnuite, iar afecțiunile valvulare degenerative sunt în continuă creștere din cauza îmbătrânirii populației.

Material și metodă: Studiul s-a desfășurat pe o perioadă de 5 ani, între 2006 și 2011, pe un lot de 196 de pacienți internați pe secția de Cardiologie a Spitalului Județean de Urgență “Dr. Constantin Oprea” sau investigați în Ambulatorul de Cardiologie.

Criteriile de includere au fost:

- vârsta peste 18 ani;
 - pacienți cu SA degenerativă;
- Criteriile de excludere au fost:

- pacienți cu SA de alte etiologii (congenitală, reumatismală, secundară endocarditei infecțioase etc);
- pacienți cu SA degenerativă care au avut la prezentare sindrom coronarian acut;
- pacienți cu proteză valvulară aortică;
- pacienți care nu au dorit sau nu au putut fi dispensarizați periodic.

Pacienții au consimțit înrolarea în studiu după ce li s-au explicat criteriile deontologice, științifice și de păstrare a confidențialității.

Ținând cont că sindroamele coronariene acute (SCA) complică evoluția naturală a pacienților cu stenoză aortică, am urmărit prevalența acestora la pacienții înrolați în studiu, caracteristicile clinice și biologice ale acestor pacienți, comparativ cu lotul care nu a prezentat SCA.

În acest scop, pacienții înrolați în studiu au fost împărțiți în 2 grupuri:

- lotul A reprezentat de pacienți care au dezvoltat SCA;
- lotul B reprezentat de pacienți care nu au dezvoltat SCA în perioada de urmărire.

Rezultate: Lotul de studiu a inclus 196 de pacienți cu stenoză aortică (SA). Dintre aceștia 106 au avut SA largă (54%), 28 au avut SA medie (14%) și 62 de pacienți au avut SA strânsă (32%).

În studiul care face obiectul acestei teze am încercat să identificăm prevalența SCA la pacienții cu SA degenerativă, precum și factorii care cresc riscul apariției SCA sau se asociază cu un risc crescut de SCA la acești pacienți. Am urmărit apariția SCA atât global, cât și în funcție de tipul acestora: STEMI, NSTEMI și angina instabilă.

S-a urmărit asocierea între severitatea stenozei aortice și apariția sindromului coronarian acut și s-a obținut $p=0.082$ (testul Chi pătrat), fără a avea semnificație statistică.

Numărul pacienților de sex feminin este mai mare la toate gradele de SA degenerativă, dar sexul feminin se întâlnește în procent semnificativ mai mare doar la SA largă (la SA largă raportul femei/bărbați este de 1,46:1; la SA medie raportul femei/bărbați este de 1,15:1 și la SA severă raportul este de 1,13:1).

S-a urmărit asocierea între sexul pacienților și prevalența sindromului coronarian acut și s-a obținut $p=0.65$ (testul Chi pătrat). Prin urmare, putem spune că prevalența SCA la pacienții de sex feminin nu este semnificativ mai mare comparativ cu sexul masculin.

Grupul care a dezvoltat sindrom coronarian acut (SCA) are valori mai mari decât grupul fără SCA cu 1.7 (95% CI -0.97 - 4.38) în ceea ce privește diferența între mediile vârstei (ani), $p = 0.21$ (testul Student pentru eșantioane independente, presupunând variante inegale).

Procentul pacienților cu diabet zaharat de tip II, hipercolesterolemie și obezitate este relativ uniform distribuit la pacienții cu SA, indiferent de severitatea acesteia. De asemenea procentul fumătorilor este omogen distribuit la pacienții cu SA, în timp ce hipertensiunea arterială se întâlnește într-un procent mai mare la pacienții cu SA largă și medie și într-un procent mai mic la pacienții cu SA severă, ceea ce era de așteptat.

Dintre toți factorii de risc urmăriți, doar diabetul zaharat s-a dovedit a crește semnificativ riscul de apariție al sindroamelor coronariene acute.

Concluzii:

1. Incidența stenozei aortice degenerative cât și a sindroamelor coronariene acute cresc cu vârsta.
2. Dintre factorii tradiționali de risc doar diabetul zaharat de tip II se asociază cu creșterea semnificativă a riscului de SCA la pacienții cu SA degenerativă.

3. Evaluarea hemodinamică a pacienților cu stenoză aortică degenerativă

Introducere: La adulții cu stenoză aortică, obstrucția se dezvoltă progresiv. În acest timp, ventriculul stâng, supus unor presiuni crescute, se hipertrofiază, dar își păstrează volumul cavitărilor în limite normale. Dacă acest proces de hipertrofie nu este adecvat, stresul parietal va crește, ducând la creșterea postsarcinii, ceea ce va determina scăderea fracției de ejeție.

Material și metodă: Studiul s-a desfășurat pe o perioadă de 5 ani, între 2006 și 2011, pe un lot de 196 de pacienți internați pe secția de Cardiologie a Spitalului Județean de Urgență "Dr. Constantin Opreș" Baia Mare sau investigați în Ambulatorul de Cardiologie.

În urma examenului ecocardiografic, am clasificat SA degenerativă în trei grade: ușoară, medie și severă, conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie.

Tot prin ecocardiografie s-a determinat și prezența hipertrofiei ventriculare stângi, când septul interventricular și peretele posterior au avut dimensiuni peste 11mm în diastolă, funcția sistolică a VS, precum și valvulopatiile asociate. Am considerat funcție sistolică normală a VS când fracția de ejeție (FE) a VS a fost peste 50%, disfuncție sistolică ușoară a VS o FE cuprinsă între 40 și 50%, disfuncție moderată VS când FE a fost între 30 și 40% și disfuncție sistolică severă VS la o FE sub 30%. La toți pacienții s-a determinat și funcția diastolică a VS.

Toți pacienții au fost supuși examenului Doppler carotidian, unde li s-a determinat grosimea intimă medie și s-a urmărit prezența sau absența plăcilor carotidiene, precum și a stenozelor carotidiene. Această examinare s-a efectuat prin ultrasonografie Doppler cu un ecograf Accuson Sequoia C256, cu sonda liniară de 8Mz.

Grosimea intimă medie (IMT) maximă la nivelul arterei carotide comune și a arterei carotide interne s-a obținut prin media dintre grosimea maximă la nivel proximal și distal, atât în partea stângă, cât și dreaptă. Plăcile focale, dacă au fost prezente, au fost incluse în măsurarea maximă a IMT.

S-a observat că funcția sistolică normală este cel mai frecvent întâlnită la pacienții cu SA degenerativă, urmată de disfuncția sistolică ușoară, apoi de cea moderată, iar cel mai rar se întâlnește disfuncția sistolică severă.

S-a analizat asocierea între disfuncția sistolică severă și riscul de apariție al SCA și s-a obținut $p=0.0009$ (testul Fisher exact). Din cei 196 de pacienți urmăriți, 129 (65.8%) au avut funcție sistolică normală.

S-a testat asocierea între scăderea valorilor fracției de ejeție și creșterea prevalenței sindromului coronarian acut și s-a obținut $p<0.0001$ (testul Chi pătrat). Grupul cu SCA are valori mai mici ale fracției de ejeție comparativ cu grupul fără SCA cu 5% în ceea ce privește diferența între medianele fracției de ejeție a ventriculului stâng, $p<0.0001$.

S-a analizat asocierea între disfuncția diastolică a ventriculului stâng și riscul de apariție a SCA și s-a obținut $p=0.21$ (testul Chi pătrat).

Am urmărit, în cele ce urmează, dacă îngroșarea indicelui intimă medie la nivel carotidian se asociază sau nu, cu un risc crescut de dezvoltare a SCA, la pacienții cu SA degenerativă. Am considerat îngroșarea intimei medii la nivel carotidian la valori mai mari sau egale cu 1mm. Din cei 196 de pacienți, 143 au prezentat îngroșarea intimei carotidiene.

S-a testat asocierea între îngroșarea intimei medii la nivel carotidian și apariția sindromului coronarian acut și s-a obținut $p=0.006$ (testul Chi pătrat), având semnificație statistică.

S-a urmărit asocierea între prezența stenozei carotidiene și apariția sindromului coronarian acut și s-a obținut $p=0.53$ (testul Chi pătrat).

Stenoza aortică se asociază frecvent cu calcifierea de inel mitral posterior. În studiul nostru calcifierea de inel mitral posterior se întâlnește la 140 de pacienți, reprezentând 71,40%, dar aceasta nu crește semnificativ riscul de apariție al SCA.

Hipertrofia ventriculară stângă s-a întâlnit într-un procent ridicat de cazuri, dar deși ea crește consumul miocardic de oxigen, nu a crescut semnificativ numărul de SCA ($p=0.088$).

Deși pacienții cu stenoză aortică degenerativă, nu sunt explorați coronarografic de rutină, iar la data desfășurării acestui studiu, coronarografiile se efectuau la nivel național, într-un număr limitat de centre, s-a încercat evaluarea patului coronarian la lotul studiat. Astfel, din cei 196 de pacienți incluși în studiu, au efectuat coronarografie 43 de pacienți, dintre care 19 au fost din lotul A (lotul care a dezvoltat sindrom coronarian acut). Așa cum era de așteptat procentul afectării coronariene a fost semnificativ mai mare la pacienții din lotul A (17 din cei 19 pacienți au prezentat stenoze coronariene, comparativ cu 5 din cei 24 de pacienți din lotul B).

Concluzii:

1. Pacienții cu stenoză aortică degenerativă au cel mai frecvent o funcție sistolică normală a ventriculului stâng.
2. Sindroamele coronariene acute apar mai frecvent la pacienții cu stenoză aortică degenerativă care prezintă asociat și disfuncție sistolică moderată sau severă.
3. Creșterea indicelui intimă medie la nivel carotidian se asociază cu creșterea riscului de sindrom coronarian acut la pacienții cu stenoză aortică degenerativă.
4. Prezența izolată a calcifierii inelului mitral posterior nu se asociază cu o creștere semnificativă a riscului de sindrom coronarian acut la pacienții cu SA degenerativă, spre deosebire de creșterea indicelui intima medie carotidian.

4. Evoluția pacienților cu stenoză aortică degenerativă

Introducere: Sunt puține studii în literatura de specialitate care să urmărească supraviețuirea pacienților cu SA degenerativă. Se știe că pacienții cu SA severă simptomatică au un prognostic rezervat, în timp ce pacienții cu SA severă asimptomatică au un prognostic mai bun. În contrast, evoluția naturală a SA ușoară și moderată rămâne slab definită. În lipsa unor date solide, SA ușoară și moderată sunt considerate afecțiuni benigne de mulți clinicieni, iar ghidurile în vigoare recomandă o urmărire la intervale mari de timp a acestor pacienți. Nu e mai puțin adevărat că pacienții cu o progresie rapidă a valulopatiei au un prognostic mai rezervat. Până în prezent nu avem metode de stratificare a riscului și de management particular al acestor pacienți.

Material și metodă: Studiul s-a desfășurat pe o perioadă de 5 ani, între 2006 și 2011, pe un lot de 196 de pacienți internați pe secția de Cardiologie a Spitalului Județean de Urgență "Dr. Constantin Opreș" Baia Mare sau investigați în Ambulatorul de Cardiologie.

Urmărirea subiecților s-a efectuat prin controale cardiologice la fiecare 6 luni pe durata studiului. Validarea acestor evenimente s-a făcut prin studiul biletelor de externare și a certificatelor de deces, cu confirmare telefonică la medicul curant sau la cel de specialitate, dacă evenimentul nefast a survenit în altă unitate spitalicească.

Rezultate: S-a urmărit dacă există diferențe în ceea ce privește probabilitatea de supraviețuire în funcție de prezența SCA în perioada de urmărire și s-a obținut $p = 0.08$, testul log-rank.

S-a realizat un model Cox de regresie hazard proporțională. Modelul Cox obținut a fost determinat pe un număr de 196 de pacienți, dintre care 61 au decedat.

S-a urmărit dacă există diferențe în ceea ce privește probabilitatea de supraviețuire în funcție de fracția de ejeție a VS și s-a obținut $p < 0.001$.

Hazardul este de 4.97 (95% CI 2.16-11.42) ori mai mare la grupul cu FE <30% față de grupul cu funcție sistolică normală, iar pentru rata hazardului $p < 0.0001$. Hazardul este de 2.03 (95% CI 0.8-5.17) ori mai mare la grupul cu disfuncție sistolică moderată față de grupul cu funcție sistolică normală, iar pentru rata hazardului $p = 0.003$. Hazardul este de 1.92 (95% CI 0.78-4.7) ori mai mare la grupul cu disfuncție sistolică ușoară față de grupul cu funcție sistolică normală, iar pentru rata hazardului $p = 0.01$.

Din 196 de pacienți, 140 au prezentat calcifiere de inel mitral posterior, iar dintre aceștia, 51 au decedat. S-a urmărit dacă există diferențe în ceea ce privește probabilitatea de supraviețuire în funcție de prezența calcifierii de inel mitral posterior și s-a obținut $p = 0.01$.

S-a testat dacă există diferențe în ceea ce privește probabilitatea de supraviețuire în funcție de grosimea intimă-medie carotidiană și s-a obținut $p = 0.24$. De asemenea s-a urmărit dacă există diferențe în ceea ce privește probabilitatea de supraviețuire în funcție de asocierea dintre $IMT > 1$ și calcifierea de inel mitral posterior și s-a obținut $p = 0.03$.

Concluzii:

1. Supraviețuirea pacienților cu SA degenerativă este invers proporțională cu severitatea SA.

2. Pacienții cu SA degenerativă și disfuncție sistolică a ventriculului stâng au o supraviețuire mai redusă decât cei cu funcție sistolică normală a ventriculului stâng.

3. Pacienții cu SA degenerativă și îngroșare a indicelului intimă medie la nivel carotidian au o durată de supraviețuire mai redusă decât pacienții care nu prezintă acest parametru.

4. Supraviețuirea pacienților cu SA degenerativă care prezintă asociat calcifiere de inel mitral posterior este semnificativ mai redusă decât a pacienților care nu au acest parametru

5. De asemenea, supraviețuirea pacienților care prezintă asociat îngroșarea intimei medii la nivel carotidian și calcifiere de inel mitral posterior este semnificativ mai redusă

Concluzii generale:

1. Suflul sistolic la persoanele adulte, cauzat de modificările degenerative ale valvei aortice, nu este un marker natural al îmbătrânirii, ci unul de risc cardiovascular crescut.
2. Incidența stenozei aortice degenerative cât și a sindroamelor coronariene acute crește cu vârsta.
3. Dintre factorii tradiționali de risc doar diabetul zaharat de tip II se asociază cu creșterea semnificativă a riscului de SCA la pacienții cu SA degenerativă.
4. Pacienții cu stenoză aortică degenerativă au cel mai frecvent o funcție sistolică normală a ventriculului stâng.
5. Sindroamele coronariene acute apar mai frecvent la pacienții cu stenoză aortică degenerativă care prezintă asociat și disfuncție sistolică moderată sau severă.

6. Creșterea indicelui intimă medie la nivel carotidian se asociază cu creșterea riscului de sindrom coronarian acut la pacienții cu stenoză aortică degenerativă.
7. Prezența izolată a calcifierii inelului mitral posterior nu se asociază cu o creștere semnificativă a riscului de sindrom coronarian acut la pacienții cu SA degenerativă, spre deosebire de creșterea indicelui intima medie carotidian.
8. Supraviețuirea pacienților cu SA degenerativă este invers proporțională cu severitatea SA.
9. Pacienții cu SA degenerativă și disfuncție sistolică a ventriculului stâng au o supraviețuire mai redusă decât cei cu funcție sistolică normală a ventriculului stâng.
10. Pacienții cu SA degenerativă și îngroșare a indicelui intimă medie la nivel carotidian au o durată de supraviețuire mai redusă decât pacienții care nu prezintă acest parametru.
11. Supraviețuirea pacienților cu SA degenerativă care prezintă asociat calcifiere de inel mitral posterior este semnificativ mai redusă decât a pacienților care nu au acest parametru.
12. De asemenea, supraviețuirea pacienților care prezintă asociat îngroșarea intimei medii la nivel carotidian și calcifiere de inel mitral posterior este semnificativ mai redusă.
13. Pacienții cu stenoză aortică degenerativă severă, care prezintă asociat diabet zaharat de tip II, disfuncție sistolică a ventriculului stâng, îngroșarea intimei medii la nivel carotidian sau vârstă avansată au un risc crescut de a dezvolta sindrom coronarian acut și de a avea o evoluție nefavorabilă, necesitând o monitorizare medicală mai atentă și un tratament mai agresiv pentru a le ameliora prognosticul. Cu toate acestea, ei sunt cel mai rar supuși protezării valvulare aortice, considerându-se riscul chirurgical inacceptabil, deși aceasta le-ar îmbunătăți prognosticul pe termen mediu și lung.

**“TULIU HAȚIEGANU” UNIVERSITY OF MEDICINE AND
PHARMACY, CLUJ-NAPOCA**

***ABSTRACT OF DOCTORAL THESIS FOR THE DEGREE OF DOCTOR OF
MEDICINE***

**CORRELATIONS BETWEEN
DEGENERATIVE AORTIC STENOSIS
AND SYSTEMIC ATHEROSCLEROSIS**

Doctoral candidate **Delia Corina Dan**
Scientific Advisor **Prof. Dr. Dumitru Zdrenghea**

CLUJ NAPOCA
2012

CONTENTS

INTRODUCTION

LITERATURE

1. Degenerative aortic stenosis-current records
 - 1.1 Epidemiology
 - 1.2. Definition
 - 1.3. Etiology of degenerative aortic stenosis
 - 1.4. Pathology of degenerative aortic stenosis
 - 1.5. Pathogenesis.
 - 1.6. Physiopathology
 - 1.7. Clinical aortic stenosis
 - 1.7.1 Symptoms
 - 1.7.2. Clinical examination
 - 1.8. Paraclinical examination
 - 1.8.1. Electrocardiogram
 - 1.8.2. Chest radiograph
 - 1.8.3. Echocardiography
 - 1.8.3.1. Transthoracic echocardiography
 - 1.8.3.2. Exercise stress transthoracic echocardiography
 - 1.8.3.3. Dobutamine stress echocardiography
 - 1.8.3.4. Transoesophageal echocardiography
 - 1.8.4. Exercise test
 - 1.8.5. Cardiac catheterization
 - 1.8.6. Nuclear magnetic resonance
 - 1.9. Natural history and prognosis
 - 1.10. Characteristics of aortic stenosis in women
 - 1.11. Treatment of patients with aortic stenosis
 - 1.11.1. Surgery
 - 1.11.2. Medications
 - 1.11.3. Interventional treatment
 - 1.11.3.1. Balloon dilatation of the aortic valve
 - 1.11.3.2. Percutaneous aortic valve replacement
2. Atherosclerosis-current data
 - 2.1. Definition
 - 2.2. Etiology, morphopathology and pathogenesis of atherosclerosis
 - 2.3. Myocardial ischaemia
 - 2.4. Atherosclerosis risk factors

- 2.4.1. Hypertension
- 2.4.2. Diabetes
- 2.4.3. Smoking
- 2.4.4. Hyperlipoproteinemia
- 2.4.5. Sex
- 2.4.6. Age
- 2.4.7. Inactivity
- 2.4.8. Overweight and obesity
- 2.4.9. New factors of risk for atherosclerosis
- 2.5. Treatment
- 3. Similarities between degenerative aortic stenosis and atherosclerosis
 - 3.1. Similarities of the risk factors
 - 3.2. Morphological similarities
 - 3.3. Similarities of the therapeutic approach of systemic atherosclerosis and aortic stenosis
- 4. Aortic stenosis – a risk factor for cardiovascular events

PERSONAL CONTRIBUTION

- 1. Working hypothesis. Objectives of the study
- 2. Materials and methods
- 3. Study 1. Spectrum and evolution of cardiovascular diseases in Baia Mare and Maramures County
 - 3.1. Introduction
 - 3.2. Materials and methods
 - 3.3. Results
 - 3.4. Discussion
 - 3.5. Conclusions
- 4. Study 2. Study of epidemiological factors
 - 4.1. Introduction
 - 4.2. Materials and methods
 - 4.3. Results
 - 4.4. Discussion
 - 4.5. Conclusions
- 5. Study 3. Study of hemodynamic factors
 - 5.1. Introduction
 - 5.2. Materials and methods
 - 5.3. Results
 - 5.4. Discussion
 - 5.5. Conclusions
- 6. Study 4. The evolution of patients with degenerative aortic stenosis
 - 6.1. Introduction
 - 6.2. Materials and methods
 - 6.3. Results
 - 6.4. Discussion
 - 6.5. Conclusions
- 7. General conclusions

REFERENCES

APPENDICES

Keywords: degenerative aortic stenosis, systemic atherosclerosis, acute coronary syndromes

Aortic stenosis (AS) is the most common valvular disease in the civilized countries due to aging. It has been recognized as a pathological entity for more than a century.

Aortic stenosis is a progressive obstruction of the left ventricular outflow tract, leading to its hypertrophy and to the classic symptoms of heart failure, syncope and angina.

Severe symptomatic patients with AS should undergo valvular prosthesis. AS is the most common cause of aortic valve replacement, totaling approximately 40,000 interventions in Europe and 95,000 in the U.S. Up to the present day there is no proven effective medical treatment for this condition.

Atherosclerosis is a disease of the medium and large muscular arteries, characterized by endothelial dysfunction, inflammation in blood vessels and accumulation of lipids, cholesterol, calcium and cellular debris in the vessel intima. This accumulation leads to plaque formation, vascular remodeling, acute or chronic occlusion of the vascular lumen, abnormal blood flow and the reduction of oxygen supply to target organs.

Extensive studies conducted in Europe and North America have identified a great number of risk factors for the development and progression of atherosclerosis. These risk factors are: hyperlipidemia, hypertension, smoking, diabetes, age, sex, physical inactivity and obesity.

There is a similarity of risk factors as well as pathological similarities between degenerative aortic stenosis and systemic atherosclerosis, inflammation playing a central role in both diseases. Owing to these similarities there was hope that similar therapeutic means will be found, but drug therapy with statins beneficial in ischemic heart disease has not proven useful in the treatment of aortic stenosis. Also studies with angiotensin converting enzyme inhibitors of aldosterone have uncertain outcomes in aortic stenosis.

The theoretical part deals with general information on aortic stenosis and systemic atherosclerosis, similarities between the two diseases and underlines the fact that aortic stenosis is a risk factor for adverse cardiovascular events.

The research originally intended to study the spectrum and evolution of cardiovascular diseases in the county of Maramures, over a period of 10 years and subsequently pursued as target, a batch of 196 prospective patients with degenerative aortic stenosis.

1. The spectrum and the development of cardiovascular diseases in Baia Mare and Maramures County

Working hypothesis: In Romania there are very few data regarding the epidemiology of cardiovascular diseases. Deaths from cardiovascular diseases rank first,

in terms of mortality in our country and in 2001 the European Record of Cardiovascular Diseases, located Romania, with values exceeding 8 to 1000 people, among the countries with the highest cardiovascular mortality in Europe. In this context it is necessary to promote health strategies similar to those implemented in the countries of Northern and Western Europe which led to a significant decrease in cardiovascular mortality. However, these strategies can not be achieved without being aware of the data on morbidity, mortality and prevalence of cardiovascular risk factors. These data should be obtained through national or regional epidemiological studies meant to define the importance of the phenomenon and to quantify the necessary financial resources.

Material and methods: This is a retrospective study based on the analysis of total mortality indices and specific cardiovascular mortality in the last 10 years, both in Baia Mare and in Maramures County.

The data were obtained from the Statistical Service of the "Dr. Constantin Opreș" County Emergency Hospital and the specific service of the Public Health Authority of Maramures. To achieve a comparative analysis, the data and results were compared to the data published in the national and international literature.

Results: The data obtained from the statistical records of the Emergency County Hospital, which also has an advanced computer system, reflect only a fraction of the total number of cardiovascular disease cases. The hospital serves mostly the Baia Mare area, including some nearby villages, comprising approximately 200 000 inhabitants. Corroborating these data with those from the County Public Health Authority theoretically helps us identify all deaths in the community and keep a record of the specific mortality rate.

The results of our study show that in Baia Mare the total mortality rate (an average of 7.8 per 1000 people from 1996 to 2005) and the specific cardiovascular mortality rate (an average of 423.7 per 100,000 people in the same period) are significantly lower than in the county (an average of 11.04 per 1000 residents for the total mortality rate and 666.1 per 100,000 people for the specific cardiovascular mortality rate, in the period 1996-2005). Regarding cardiovascular morbidity we witness, both in Baia Mare and at the Maramures county level, a significant increase in the number of acute myocardial infarction cases (AMI) from 2000 up to the present. If in 2000 in Baia Mare there were 84 cases of AMI, in 2005 their number was 230, representing a growth of about 3 times. The same increasing number stands for Maramures county, but the magnitude of the phenomenon is lower: the number of cases of AMI in 2000 was 180 and in 2005 it increased to 371.

Conclusions: The analysis of mortality and cardiovascular morbidity rates in Maramureș County in the period 1996-2005 shows values much higher than the European average and demonstrates the need to implement effective national and regional strategies for the prevention and treatment of cardiovascular diseases.

2. The study of epidemiological factors

Introduction: The epidemiology of valvular diseases has changed significantly in the past 50 years in the civilized nations. Rheumatic diseases are now uncommon and degenerative valvular diseases are increasing due to the aging population.

Material and methods: The study was conducted over a period of 5 years, between 2006 and 2011 on a batch of 196 patients admitted to the Cardiology Ward of

the "Dr. Constantin Opreș" County Emergency Hospital or investigated within the Outpatient Cardiology Section.

Inclusion criteria were:

- over 18 years of age
- patients with degenerative AS;

Exclusion criteria were:

- patients with SA from other etiologies (congenital, rheumatic, secondary to infectious endocarditis, etc.);
- patients with degenerative SA who had acute coronary syndrome on admission;
- patients with prosthetic aortic valve;
- patients who did not want or could not undergo regular checkups in healthcare centers.

Patients agreed to inclusion into the study after they were explained the ethical and scientific criteria as well as the confidentiality of the records.

Given that acute coronary syndromes (ACS) complicate the natural history of patients with aortic stenosis, I followed their prevalence in patients enrolled in the study, the clinical and biological characteristics of these patients compared with the group without ACS.

For this purpose, patients enrolled in the study were divided into 2 groups:

- Group A represented patients who developed ACS;
- Group B represented patients who developed ACS during follow-up.

Results: The study group included 196 patients with aortic stenosis (AS). Of these 106 had large AS, (54%), 28 had medium AS (14%) and 62 patients had tight AS (32%).

In the study that is the subject of this thesis we tried to identify the prevalence of ACS in patients with degenerative AS and the ACS risk factors that increase or are associated with an increased risk of ACS in these patients. We followed the occurrence of ACS both globally and depending on their type: STEMI, NSTEMI and unstable angina.

The association between the severity of aortic stenosis and acute coronary syndrome was tested and the result obtained was $p = 0.082$ (Chi-square test), without statistical significance.

The number of female patients was higher at all levels of degenerative AS, but the percentage of females has been found significantly higher only in patients with large AS (the ratio women / men being 1,46:1 in large AS; in medium AS the ratio women/men was 1,15:1 and in severe AS the ratio 1,13:1).

The association between sex and the prevalence of acute coronary syndrome patients was tested and the result obtained was $p = 0.65$ (Chi square test). Therefore, we can say that the prevalence of ACS in female patients is not significantly higher than in males.

The group that developed acute coronary syndrome (ACS) has higher values than the group without ACS, representing 1.7 (95% CI -0.97 - 4.38) in terms of the difference between the mean age (years), $p = 0.21$ (Student test for independent batches assuming unequal variances).

The proportion of patients with type II diabetes, hypercholesterolemia and obesity is relatively evenly distributed in patients with AS, regardless of its severity.

Also the percentage of smokers was homogeneously distributed in patients with AS, while hypertension has been found in a higher percentage in patients with large and medium AS and in a smaller percentage in patients with severe AS, which was expected.

Of all the risk factors followed, only diabetes was found to significantly increase the risk of acute coronary syndromes.

Conclusions:

1. The incidence of degenerative aortic stenosis and acute coronary syndromes increases with age.
2. Among traditional risk factors only type II diabetes is associated with a significant increase in the risk of ACS in patients with degenerative AS.

3. Hemodynamic evaluation of patients with degenerative aortic stenosis

Introduction: In adults with aortic stenosis, obstruction develops gradually. Meanwhile, the left ventricle, being under high pressure, undergoes hypertrophy, but it retains its cavitory volume limits. If this hypertrophy process is not adequate, parietal stress will increase, leading to increased afterload, leading to decreased ejection fraction.

Material and methods: The study was conducted over a period of 5 years, between 2006 and 2011 on a batch of 196 patients admitted to the Cardiology Ward of the "Dr. Constantin Opreș" County Emergency Hospital of Baia Mare or investigated within the Outpatient Cardiology Section.

After echocardiographic examination, we classified degenerative AS in three grades: mild, moderate and severe, as recommended by the European Society of Cardiology.

It was echocardiography that determined the presence of left ventricular hypertrophy, when the interventricular septum and the posterior wall dimensions were over 11mm size in diastole; as well as LV systolic function and the related valvulopathy. We considered normal LV systolic function when the ejection fraction (EF) of LV was over 50%, mild LV systolic dysfunction when EF was between 40 and 50%, moderate LV dysfunction when EF was between 30 and 40% and severe LV systolic dysfunction when EF was below 30%. Also LV diastolic function was determined in all patients.

All patients underwent carotid Doppler test, which determined the average intima media thickness while tracking the presence or absence of carotid plaques and carotid artery stenosis. This test was performed by Doppler ultrasonography on an 8MHz linear probe Accuson Sequoia C256 system.

The maximum intima media thickness (IMT) of the common carotid artery and the internal carotid artery was obtained both by the left and right proximal and distal average of the maximum thickness. Focal plates, if they were present, were included in the maximum IMT measurement.

It was observed that most commonly it is normal systolic function that is seen in patients with degenerative AS, followed by mild systolic dysfunction, then moderate and in the rarest of cases severe systolic dysfunction.

We analyzed the association of severe systolic dysfunction with the risk of ACS and obtained $p = 0.0009$ (Fisher's exact test). Of the 196 patients followed, 129 (65.8%) had normal systolic function.

The association of low levels of ejection fraction with increased prevalence of acute coronary syndrome was tested and the result was $p < 0.0001$ (Chi square test). The ACS group has by 5% lower values of ejection fraction compared to the group without ACS in terms of the difference between medians of the left ventricular ejection fraction, $p < 0.0001$.

We analyzed the association of left ventricular diastolic dysfunction with the risk of ACS and obtained $p = 0.21$ (Chi square test).

We analyzed, in what follows, if carotid artery intima media thickness is associated or not with an increased risk of developing ACS in patients with degenerative AS. We considered the values of intima media thickness higher than or equal to 1mm. Of the 196 patients, 143 had carotid artery intima thickened.

We tested the association of carotid intima media thickening with acute coronary syndrome and obtained $p = 0.006$ (Chi-square test), having statistical significance.

We pursued the association of the presence of carotid stenosis with acute coronary syndrome and obtained $p = 0.53$ (Chi square test).

Aortic stenosis is frequently associated with posterior mitral ring calcification. In our study, posterior mitral ring calcification occurs in 140 patients, representing 71.40%, but this does not significantly increase the risk of ACS.

Left ventricular hypertrophy was met a higher percentage of cases, but although it increases myocardial oxygen consumption, it has not significantly increased the number of ACS ($p = 0.088$).

Although patients with degenerative aortic stenosis are not routinely being explored by coronary angiography and during the present study, angiography was carried out at national level, in a limited number of centers; attempts were made to assess the coronary artery bed within the witness group. Out of the 196 enrolled patients, 43 patients underwent coronary angiography, of which 19 were in group A, (the group that developed acute coronary syndrome). As expected, the percentage of coronary damage was significantly higher in patients of group A (17 of the 19 patients had coronary stenosis compared with 5 of the 24 patients in group B).

Conclusions :

1. Patients with degenerative aortic stenosis have most often a normal left ventricular systolic function.
2. Acute coronary syndromes occur more frequently in patients with degenerative aortic stenosis who have moderate or severe systolic dysfunction associated.
3. The increase of carotid artery intima media index is associated with an increased risk of acute coronary syndrome in patients with degenerative aortic stenosis.
4. The isolated presence of posterior mitral annulus calcification is not associated with a significantly increased risk of acute coronary syndrome in patients with degenerative AS, unlike the increase of carotid artery intima media thickness index.

4. The evolution of patients with degenerative aortic stenosis

Introduction: There are few studies in the literature of the field aimed at observing the survival rate of patients with degenerative AS. It is known that patients with severe symptomatic AS have a poor prognosis, while patients with asymptomatic severe AS have a better prognosis. In contrast, the natural progression of mild and moderate AS remains poorly defined. In the absence of solid evidence, mild and moderate AS are considered benign conditions by many clinicians and current guidelines recommend following the evolution of these patients at long intervals. It is also true that patients with rapid progression of valvulopathy have a poorer prognosis. So far we have no means of risk stratification and management of these particular patients.

Material and methods: The study was conducted over a period of 5 years,

between 2006 and 2011 on a batch of 196 patients admitted to the Cardiology Ward of the "Dr. Constantin Opreș" County Emergency Hospital of Baia Mare or investigated within the Outpatient Cardiology Section.

The subjects were followed by performing cardiology clinical reassessment every 6 months during the study. Validation of these events was made by studying the discharge documents and death certificates together with telephone confirmation from the general practitioner or specialist if an adverse event occurred in another hospital unit.

Results: We followed if there were differences in the probability of survival depending on the presence of ACS during the follow up and obtained $p = 0.08$, log-rank test.

We conducted a Cox proportional regression model. The Cox model obtained was applied on a total of 196 patients, of whom 61 died.

We observed if there were differences in the probability of survival according to LV ejection fraction and obtained $p < 0.001$.

The hazard was 4.97 (95% CI 2.16-11.42) times higher in the group with EF $< 30\%$ compared to the normal systolic function group and the hazard rate $p < 0.0001$. The hazard was 2.03 (95% CI 0.8-5.17) times higher in the group with moderate systolic dysfunction compared to the group with normal systolic function and we found $p = 0.003$ for the hazard rate. The hazard was 1.92 (95% CI 0.78-4.7) times higher in the group with mild systolic dysfunction compared to the group with normal systolic function and the hazard rate $p = 0.01$.

Of the 196 patients, 140 had posterior mitral ring calcification and of these, 51 died. We also analyzed if there were differences in the probability of survival depending on the presence of calcification of the posterior mitral annulus and obtained $p = 0.01$.

We tested whether there were differences in the probability of survival based on carotid artery intima media thickness and we obtained $p = 0.24$. Also if there were differences regarding the probability of survival depending on the association between $IMT > 1$ and calcification of the posterior mitral annulus and obtained $p = 0.03$.

Conclusions:

1. The survival of patients with degenerative AS is in inverse proportion to the severity of AS.

2. Patients with degenerative AS and left ventricular systolic dysfunction have a lower survival prognosis than those with normal left ventricular systolic function.

3. Patients with degenerative AS and higher index of carotid artery intima media thickness have a lower survival rate than patients without this specific parameter.

4. The survival of patients with degenerative AS with associated mitral ring calcification of the rear mitral annulus is significantly lower than that of patients without this specific parameter.

5. Also the survival of patients was lower if they presented associated carotid artery intima media thickening and posterior mitral ring calcification.

General conclusions:

1. Systolic murmur in adults caused by degenerative changes in the aortic valve is not a natural marker of aging, but a high cardiovascular risk.

2. The incidence of degenerative aortic stenosis and acute coronary syndromes increases with age.

3. Among traditional risk factors only type II diabetes is associated with a significant increase in the risk of ACS in patients with degenerative AS.
4. Patients with degenerative aortic stenosis are most often a normal left ventricular systolic function.
5. Acute coronary syndromes occur more frequently in patients with degenerative aortic stenosis being associated with moderate or severe systolic dysfunction.
6. The increase of carotid artery intima media thickness index is associated with an increased risk of acute coronary syndrome in patients with degenerative aortic stenosis.
7. The isolated presence of posterior mitral annulus calcification is not associated with a significantly increased risk of acute coronary syndrome in patients with degenerative AS, unlike the increase of the carotid artery intima media index.
8. The survival of patients with degenerative AS is in inverse proportion to the severity of AS.
9. Patients with degenerative AS and left ventricular systolic dysfunction have a lower survival rate than those with normal left ventricular systolic function.
10. Patients with degenerative AS and carotid artery intima media thickening have lower survival than patients without this specific parameter.
11. The survival of patients with degenerative AS associated with mitral ring calcification of the rear mitral annulus is significantly lower than that of patients without this parameter.
12. Also the survival of patients with associated carotid artery intima media thickening with calcification of the posterior mitral ring is significantly reduced.
13. Patients with severe degenerative aortic stenosis, who have associated type II diabetes, left ventricular systolic dysfunction, carotid artery intima media thickening or advanced age are at increased risk of developing acute coronary syndrome and have a poor outcome requiring closer medical monitoring and more aggressive treatment with a view to improve their prognosis. However, they are most rarely subjected to aortic valve prosthesis, considering the surgical risk as unacceptable, although this would improve their medium and long-term prognosis.