

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
MEDICINĂ**

**SCLEROZA AORTICĂ – SEMNIFICAȚIE ÎN  
PATOLOGIA VALVULARĂ AORTICĂ**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:  
PROF. UNIV. DR. NANEA IOAN TIBERIU**

**Student-doctorand:  
MIHU ELENA MIHAELA**

**2020**

## Cuprins

### Introducere

### PARTEA GENERALĂ

<b>1. Scleroza valvulară aortică și relația cu stenoza valvulară aortică .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Definiția sclerozei valvulare aortice și importanța tematicii .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Epidemiologia sclerozei aortice .....</b>	<b>2</b>
<b>1.3. Contextul anatomo-fiziopatologic al valvelor aortice .....</b>	<b>3</b>
<b>1.4. Histopatologia valvei aortice .....</b>	<b>7</b>
<b>1.4.1. Leziunile valvulare din scleroza aortică și relația cu ateroscleroza .....</b>	<b>8</b>
<b>1.4.2. Scleroza aortică și relația cu hipertrofia ventriculară stângă .....</b>	<b>9</b>
<b>1.5. Factori de risc și comorbidități asociate sclerozei aortice .....</b>	<b>12</b>
<b>2. Diagnostic clinic și imagistic în scleroza valvulară aortică .....</b>	<b>17</b>
<b>2.1. Diagnosticul clinic al sclerozei aortice .....</b>	<b>17</b>
<b>2.2. Diagnostic imagistic în scleroza aortică .....</b>	<b>17</b>
<b>2.2.1. Ecocardiografia în scleroza aortică .....</b>	<b>18</b>
<b>2.2.2. Stratificarea ecocardiografică a severității sclerozei aortice .....</b>	<b>19</b>
<b>2.2.3. Ecocardiografia și tehnica backscatter .....</b>	<b>23</b>
<b>2.2.4. Rezonanța magnetică nucleară în scleroza aortică .....</b>	<b>26</b>
<b>2.2.5. Tomografia computerizată în scleroza aortică .....</b>	<b>27</b>
<b>2.2.6. Tomografia computerizată cu emisie de pozitroni în scleroza aortică .....</b>	<b>28</b>
<b>3. Implicații terapeutice, evoluție și prognostic în scleroza valvulară aortică .....</b>	<b>30</b>
<b>3.1. Implicațiile terapeutice în relație cu modificările structurale și hemodinamice ale sclerozei valvulare aortice .....</b>	<b>30</b>
<b>3.1.1. Inhibitori ai hidroximetilgauril- coenzima A reductazei .....</b>	<b>30</b>
<b>3.1.2. Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei .....</b>	<b>33</b>
<b>3.1.3. Antagoniști de receptori ai angiotensinei .....</b>	<b>33</b>
<b>3.1.4. Bifosfonați și alte molecule .....</b>	<b>34</b>

3.2. Criterii de evoluție și prognostic ale sclerozei valvulare aortice și relația cu stenoza valvulară aortică .....	34
<b>PARTEA SPECIALĂ -CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>	
4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale .....	38
5. Metodologia generală a cercetării .....	40
5.1 Eșantionul studiat.....	40
5.2 Explorări efectuate, parametri imagistici .....	40
5.3 Analiza statistică.....	47
5.4 Respectarea normelor deontologice.....	47
6. Rezultate .....	48
6.1 Lotul de studiu- caracteristici generale, comorbidități asociate sclerozei aortice și tratament la înrolare.....	48
6.2. Relația dintre scleroza aortică și remodelarea ventriculară .....	98
6.2.1 Viteza maximă transvalvulară aortică și remodelarea ventriculară hipertrofică .....	98
6.2.2 Scleroza valvulară aortică evaluată prin backscatter și relația cu remodelarea ventriculară hipertrofică .....	106
6.2.3 Remodelarea miocardică și comorbiditățile asociate.....	129
6.2.4 Scleroza valvulară aortică , remodelarea ventriculară stângă și hipertensiunea arterială.....	133
6.2.5 Analiza parametrilor de viteză și masă ventriculară în relație cu severitatea hipertensiunii arteriale.....	133
7. Discuții.....	135
7.1 Scleroza valvulară aortică- marker de comorbidități multiple.....	135
7.2 Scleroza aortică - impact asupra ventriculului stâng.....	138
8. Concluzii și contribuții personale .....	145
Bibliografie .....	149
Anexe.....	169

## **Introducere**

Fiind modificarea valvulară cu cea mai mare prevalență, în special în rândul pacienților vârstnici, scleroza aortică se încadrează în preocupările de larg interes ale medicilor practicieni. Dată fiind tendința de îmbătrânire a populației, se așteaptă ca în viitor prevalența sclerozei aortice să crească.

Pe de altă parte, prezența sclerozei aortice se asociază cu creșterea riscului de infarct miocardic acut, de accident vascular cerebral și a morții de cauză cardiovasculară (Otto, 1999), (Marmelo, 2014). În plus, această modificare valvulară evoluează în timp spre stenoza aortică simptomatică.

În literatura de specialitate există controverse cu privire la consecințele pe care scleroza aortică le are asupra remodelării ventriculare (Yilmaz, 2012) (Nightingale, 2011).

Lucrarea de față își propune să demonstreze prin metode noi impactul prezenței sclerozei aortice asupra geometriei ventriculare. Astfel, la o parte din pacienții înrolați în studiu se folosește tehnica ecografică backscatter, alături de ecografia cardiacă uzuală.

## **PARTEA GENERALĂ**

### **1. Scleroza valvulară aortică și relația cu stenoza valvulară aortică**

#### **1.1. Definiția sclerozei valvulare aortice și importanța tematicii**

Considerată până nu demult entitate benignă, scleroza aortică este reprezentată de calcificarea și îngroșarea valvelor aortice, fără afectare hemodinamică, cu o viteză transvalvulară aortică de sub 2.5 m/s (Baumgartner, 2017) respectiv 2m/sec, după alți

autori (Nishimura , 2014). În ghidul american scleroza aortică este considerată ca fiind stadiul A al stenozei aortice.

Studiul de față se raportează la ghidul european. Astfel, în prezenta lucrare se folosește ca prag pentru defnirea sclerozei aortice valoarea de 2.5m/sec.

Indiferent de valoarea prag folosită pentru definiție, scleroza aortică este modificarea valvulară cu cea mai mare prevalență în practică. În plus, ea se asociază cu numeroase comorbidități și duce la creșterea riscului de infarct miocardic acut, de accidente vasculare cerebrale și de deces din cauze cardio-vasculare (Otto, 1999, (Marmelo, 2014).

## **1.2. Epidemiologia sclerozei aortice**

Scleroza aortică este cea mai comună modificare valvulară. Prevalența și incidența afecțiunii diferă, variind între 26% în studiul OxVALVE (d'Arcy, 2016) și 40.4% în studiul LIFE (Olsen, 2005) în funcție de tehnica imagistică utilizată pentru diagnostic și în funcție de valoarea vitezei transvalvulare aortice maxime folosite ca valoare prag pentru definiție ( 2.5 m/sec sau 2m/sec ).

## **1.3 Contextul anatomo-fiziopatologic al valvelor aortice**

Localizată între tractul de ejecție al ventriculului stâng și aorta ascendentă, valva aortică împiedică întoarcerea sângelui din aortă în ventriculului stâng în timpul diastolei ventriculare.

În mod normal, grosimea valvelor nu este uniformă; ea crește odată cu înaintarea în vârstă și variază de la 0.67mm la nivelul nodulilor până la 0.87 mm la nivelul marginii de închidere și 1.42 mm în porțiunea mijlocie (Sahasakul, 1988) . În caz de calcificare valvulară severă, grosimea valvei poate depăși 6 mm.

Leziunile din scleroza aortică apar pe fața aortică a valvei, în zona cu cel mai mare stres de tracțiune, dar cu forțe de forfecare scăzute (Yearwood TL, 1989). Cel mai mare stress mecanic se produce la nivelul cuspelor, în zonele de flexie, lângă rădăcina aortei, care este mai frecvent afectată decât comisurile. Cuspa noncoronară este cel mai adesea afectată din cauza stresului mic de forfecare din diastolă (Freeman, 2005).

## **1.4. Histopatologia valvei aortice**

Din punct de vedere histopatologic, valva aortică este alcătuită din 3 straturi:  
-ventricularis, localizată pe fața ventriculară, alcătuită din fibre de elastină dispuse radial,  
-fibrosa, spre fața aortică, alcătuită din fibroblaști și fibre de collagen cu dispoziție circumferențială

-spongiosa , la baza foițelor valvulare, care este alcătuită dintr-un strat de țesut conjunctiv liber localizat între fibrosa și ventricularis. Acesta include fibroblaști și celule mezenchimale într-un matrix bogat în mucopolizaharide.

Factorii de risc ( factori de risc cardiovascular - inclusiv dislipidemie, factori genetici, stress mecanic , modificări structurale ale valvei aortice ) determină apariția unui mediu proinflamator , dar și a leziunilor endoteliale. În consecință, se acumulează depozite lipidice la nivelul endoteliului (cu molecule de enzimă de conversie a angiotensinei atașate) și se produce recrutarea leucocitară. După procesul de oxidare, depozitele lipidice determină sinteza moleculelor de adeziune și conversia monocitelor chemoatrase în macrofage cu aspect de celule spumoase. Acestea la rândul lor întrețin procesul de oxidare a LDL, cresc expresia RANK-L și duc la sinteza de factori de creștere și de citokine care acționează asupra miofibroblastelor. Enzima de conversie a angiotensinei atașată particulelor lipidice activează receptorul de pe suprafața miofibroblastelor care stimulează producerea factorilor de creștere și scade nivelul de OPG (osteoprotegrină), crescând nivelul matrixproteinazelor și BMP. Nivelul scăzut de OPG, nivelul crescut de RANK-L într-un mediu bogat în fosfataza alcalină, prezența osteocalcinei, BMP și MMP conduc în final la formarea depozitelor de calciu. (Otto, 1994), (Kaden, 2003), (Goldbarg , 2007).

#### **1.4.1. Leziunile valvulare din scleroza aortică și relația cu ateroscleroza**

Leziunile aterosclerotice inițiale sunt asemănătoare celor din scleroza aortică, cu structură moleculară asemănătoare, bogată în infiltrat inflamator.

Diferența majoră este reprezentată de prezența capișonului fibros care acoperă placa aterosclerotică, dar care este absent în leziunile din scleroza aortică.

Enzima de conversie a angiotensinei este prezentă atât în leziunile din ateroscleroză cât și în cele din scleroza aortică (O'Brien, 2002).

#### **1.4.2 .Scleroza aortică și relația cu hipertrofia ventriculară stângă**

Prezența sclerozei aortice a fost frecvent asociată hipertrofiei ventriculare stângi, mai ales la pacienții cu hipertensiune arterială asociată. Pe de altă parte, pacienții cu scleroză aortică prezintă frecvent leziuni endoteliale (Otto, 1994) care pot determina apariția hipertrofiei ventriculare independent de postsarcina. Este deci posibil ca pacienții cu scleroză aortică să prezinte hipertrofie ventriculară stângă independent de prezența/absența hipertensiunii arteriale.

Totuși, rezultatele datelor din literatură referitoare relația dintre scleroza aortică și hipertrofia ventriculară stângă sunt contradictorii.

In-Jeong Cho a arătat că o creștere a gradului de calcificare la nivelul aortei toracice conduce la creșterea masei ventriculare stângi la pacienții cu stenoză aortică severă, și prezice totodată o regresie mai mică a HVS (hipertrofie ventriculară stângă) după înlocuirea valvulară. El a emis astfel ipoteza că scorul de calcificare de la nivelul aortei toracice poate prezice gradul HVS și evoluția pacienților post înlocuire valvulară aortică pentru stenoză aortică strânsă (In-Jeong Cho, 2017) .

Un studiu care a înrolat 135 pacienți cu boală renală cronică aflați în program de hemodializă arată asocierea dintre calcificările valvulare aortice și hipertrofia ventriculară stângă independent de presiunea pulsului, prezenta anemiei și a hiperhidratării (Ventura, 2002). La pacienții care efectuează dializă peritoneală , calcificările valvulare cardiace sunt asociate cu prezența hipertrofiei ventriculare (Yilmaz, 2012).

Un alt studiu care a inclus 79 pacienți fără boală cardiovasculară preexistentă și fără hipertensiune arterială nu a constatat prezența unei diferențe semnificative între masa VS la pacienții cu scleroză aortică și pacienții fără scleroză aortică. În acest studiu, masa VS s-a corelat doar cu sexul masculin, tensiunea arterială sistolică și IMC (indice de masa corporală) crescut (Nightingale , 2011).

### **1.5 Factori de risc si comorbidități asociate sclerozei aortice**

Datorită asocierii sclerozei aortice cu un număr crescut de comorbidități, prezența acestei modificări valvulare a fost considerată de unii autori un veritabil “biomarker imagistic” al riscului cardiovascular crescut (Jan, 2014) .

Conform datelor din literatură, pacienții cu scleroză aortică asociază frecvent ischemie miocardică (Otto, 1999, (Marmelo, 2014), (Stewart , 1997), (Korkmaz, 2015), hipertensiune arterială (Marmelo, 2014) , (Stewart , 1997), (Olsen , 2005), (Otto , 1999), evenimente cardioembolice în antecedente (Marmelo, 2014), (Rodriguez , 2011).

## **2. Diagnostic clinic și imagistic în scleroza valvulară aortică**

### **2.1. Diagnosticul clinic al sclerozei aortice**

Scleroza aortică este, prin definiție , o entitate asimptomatică, iar diagnosticul de certitudine se stabilește prin metode imagistice.

## **2.2. Diagnostic imagistic în scleroza aortică**

Spre deosebire de stenoza aortică la care în multe cazuri simptomele și semnele clinice ridică suspiciunea de boală cu o mare probabilitate, iar investigațiile paraclinice vin doar să confirme diagnosticul și să stabilească severitatea, etiologia, prognosticul și să ghideze conduita terapeutică, la pacienții cu scleroză aortică semnele clinice pot doar să sugereze prezența unei boli degenerative aortice.

Diagnosticul de certitudine este întotdeauna, cel imagistic.

### **2.2.1. Ecocardiografia în scleroza aortică**

Metoda imagistică larg uzată pentru diagnosticul sclerozei aortice este reprezentată de ecografia cardiacă. Prin definiție, scleroza aortică este îngroșarea și calcificarea valvei aortice cu o viteză transvalvulară aortică cuprinsă între 1.5 m/sec – limita superioară a normalului - și 2.5 m/sec (în position paper referitor la evaluarea ecocardiografică a stenozei aortice elaborat de Societatea Europeană de Imagistică Cardiovasculară și Societatea Americană de Ecocardiografie (Baumgartner, 2017) și de 2m/sec (în ghidul american de valvulopatii (Nishimura, 2014), măsurători efectuate ecocardiografic.

### **2.2.2.Stratificarea ecocardiografică a severității sclerozei aortice**

Cuantificarea ecocardiografică a severității calcificărilor valvulare este importantă în încercarea de a obține scoruri de severitate prognostică. Ecografia cardiacă are avantajul disponibilității, siguranței, simplității și vitezei, cu limitele unei evaluări calitative / semi-cantitative și a dependenței de operator.

### **2.2.3. Ecocardiografia și tehnica backscatter**

Backscatter reprezintă un sistem care folosește emisia de ultrasunete spre structurile aortice, iar reflexia ultrasunetelor este cuantificată prin decibeli, în funcție de compoziția histologică a valvei. Prin backscatter sunt returnate valori numerice în funcție de nuanța de gri de la nivelul regiunii de interes, la setări standard ale aparatului. Astfel, este posibilă o cuantificare obiectivă, cantitativă, exprimată în decibeli a gradului de calcificare valvulară.

Conform datelor din literatură, prin tehnica backscatter poate fi evaluat obiectiv gradul de severitate al sclerozei aortice, parametrii obținuți prin această tehnică corelându-se cu un scor subiectiv de calcificare la pacienți cu scleroză aortică (Ngo, 2004), dar și cu scorul de calciu evaluat prin CT (computer tomograf) la pacienți cu stenoză aortică (Xin, 2013).



#### **2.2.4. Rezonanța magnetică nucleară în scleroza aortică**

Rezonanța magnetică nucleară poate furniza informații importante legate de fluxul și viteza printr-o valvă regurgitantă sau stenozană, asemănător examinării ecocardiografiei Doppler. Tehnica utilizată de obicei este contrastul de fază, iar aprecierea vitezei se face prin compararea protonilor în mișcare cu cei statici. RMN (rezonanță magnetică nucleară) cu contrast de fază este validată în aprecierea valvulopatiilor. Disponibilitatea redusă și prețul crescut reprezintă dezavantajele efectuării acestei investigații.

#### **2.2.5. Tomografia computerizată în scleroza aortică**

Examenul CT evaluează prin scorul de calciu prezența calcificărilor de la nivelul valvei aortice. Scorul de calciu de la nivelul valvei aortice poate fi măsurat cu ajutorul scorului Agatston, scor care analizează atât densitatea cât și volumul de calciu măsurat prin CT și se corelează îndeaproape cu cantitatea de calciu înregistrată la nivelul valvelor explantate (Messika-Zeitoun, 2004).

#### **2.2.6. Tomografia computerizată cu emisie de pozitroni în scleroza aortică (PET-CT)**

Există o legătură directă între inflamația valvei aortice și calcificare, iar inflamația precoce la nivelul valvei aortice poate predispute la scleroză aortică. Evaluarea activității metabolice a valvei aortice prin PET-CT poate fi utilă pentru o mai bună înțelegere a bolii calcifice aortice (Abdelbaky, 2015).

### **3 . Implicații terapeutice , evoluție și prognostic în scleroza valvulară aortică**

#### **3.1. Implicațiile terapeutice în relație cu modificările structurale și hemodinamice ale sclerozei valvulare aortice**

Scleroza valvei aortice, prima etapă a bolii aortice calcifice, este asociată cu un număr crescut de comorbidități, cu risc crescut de boală coronariană, insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral și progresie spre stenoza aortică simptomatică. Este deci necesară dezvoltarea strategiilor terapeutice eficiente în stoparea sau încetinirea progresiei leziunilor din scleroza aortică. În acest sens, există multe contradicții. Cel mai bine studiate molecule sunt statinele, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE), blocanții receptorilor de angiotensină (ARB) și bifosfonații.

### **3.1.1. Inhibitori ai hidroximetilgualil- coenzima A reductazei**

Studiile RAAVE și studiile efectuate de Ardehali și de Bellami au evaluat eficiența statinelor în tratamentul sclerozei aortice și au avut rezultate pozitive (Moura , 2007), (Ardehali, 2012), (Bellami, 2002).

În schimb, studiile SALTIRE, SEAS și ASTRONOMER au arătat lipsa de eficiență a tratamentului cu statine în încetinirea evoluției leziunilor valvulare aortice (Cowell , 2005), (Chan, 2010), (Rossebø , 2008).

După alți autori, statinele încetinesc evoluția leziunilor valvulare în stadiile incipiente, dar nu au fost eficiente în boala valvulară avansată (Antonini-Canterin ,2008).

### **3.1.2. Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei**

Întrucât la nivelul valvelor aortice sclerotice, dar nu și a celor normale se găsesc molecule de conversie a angiotensinei atașate LDL Colesterolului, s-a născut ipoteza eficienței utilizării IECA pentru tratamentul sclerozei aortice (O'Brien, 2002).

Studiile efectuate au avut rezultate contradictorii .

În studiul efectuat de O'Brien, IECA au fost eficienți în tratamentul sclerozei aortice (O'Brien, 2005), în timp ce Ardehali a obținut rezultate contrare (Ardehali, 2012).

### **3.1.3. Antagoniști de receptori ai angiotensinei**

Sverdlov sugerează eficiența tratamentului cu ARBs sau inhibitori ACE în întârzierea progresiei sclerozei aortice (Sverdlov , 2012). Cu toate acestea, în substudiul LIFE, losartanul nu a avut efectul scontat (Olsen , 2004).

### **3.1.4. Bifosfonați și alte molecule**

Studii recente sugerează importanța peptidelor vasoactive în tratamentul bolilor aortice calcifice. Hormonii vasoactivi ca endotelina și apelina sunt asociați cu dezvoltarea stenozei aortice (Peltonen , 2016), ceea ce indică acești hormoni drept ținte terapeutice potențiale în tratamentul bolii calcifice aortice.

## **3.2. Criterii de evoluție și prognostic ale sclerozei valvulare aortice și relația cu stenoza valvulară aortică**

Prognosticul pacienților cu scleroză valvulară aortică are în vedere atât prognosticul bolii valvulare, cât și prognosticul comorbidităților asociate.

Progresul sclerozei spre stenoză aortică a fost considerat de unii autori factorul determinant al mortalității și morbidității la pacienții cu scleroză valvulară aortică (Cosmi, 2002). În același studiu, 15,9% pacienți au dezvoltat stenoză aortică (10,5% stenoză ușoară 2,9% stenoză moderată și 2,5% stenoză aortică severă). Timpul mediu pentru progresia sclerozei aortice definite în acest studiu prin calcifierea și îngroșarea foștelor valvulare cu o viteză maximă transvalvulară aortică sub 2m / sec până la stenoză aortică medie sau severă definită printr-un gradient maxim între 36-63mmHg sau un gradient mediu între 25-44mmHg a fost de  $7.4 \pm 2.4$  ani.

Rata de progresie a leziunii bolii calcifice aortice este direct proporțională cu severitatea leziunilor (Antonini-Canterin, 2008) leziunile progresând cu  $0,07 \pm 0,1$  m / sec / an.

## **PARTEA SPECIALĂ - CONTRIBUȚIA PERSONALĂ**

### **4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale**

Prezenta lucrare pornește de la premisa sugerată de datele din literatură conform căreia scleroza aortică se asociază cu disfuncție endotelială (Otto, 1994). Disfuncția endotelială sistemică la rândul ei, se asociază cu activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și poate induce, prin mecanisme nonhemodinamice, remodelare ventriculară stângă.

Conform acestei teorii, scleroza aortică ar produce remodelare ventriculară hipertrofică independent de postsarcină, înainte de transformarea sclerozei aortice în stenoză.

Datele din literatură referitoare la acest aspect sunt puține și au rezultate contradictorii. Apare astfel utilă evaluarea remodelării ventriculare la pacienții cu scleroză aortică și stabilirea tipului acestei remodelări.

În acest scop este necesară evaluarea obiectivă, cantitativă, a gradului de severitate al sclerozei aortice. Întrucât prin ecografia cardiacă standard nu se pot calcula decât scoruri calitative sau semicantitative, în prezenta lucrare se folosește și tehnica ecografică backscatter.

Pornind de la faptul că în leziunile valvelor aortice sclerotice există acumulări de calciu și depuneri de colagen, tehnica backscatter devine utilă în evaluarea obiectivă a gradului de calcificare valvulară. Ngo consideră că prin backscatter ar putea fi urmărită evoluția severității acestei modificări valvulare (Ngo , 2004). Alți autori au demonstrat în 2013 că tehnica backscatter poate fi utilizată pentru cuantificarea calcificării valvulare la pacienți cu stenoză aortică, iar datele obținute se corelează cu parametri CT (Xin, 2013).

Pornind de la aceste date, studiul are ca obiectiv să creioneze portetul robot al pacientului cu scleroză aortică și să evalueze corelația dintre severitatea sclerozei aortice și geometria ventriculară.

Studiul de față își propune astfel să ofere răspunsuri următoarelor întrebări:

- este sau nu scleroza aortică o entitate total benignă?
- prezența sclerozei aortice are vreun impact asupra structurii și funcției ventriculului stâng?
- care sunt tipurile de remodelare ventriculară determinate de prezența sclerozei aortice?
- care este legătura dintre remodelarea ventriculară care apare la pacienții cu scleroză aortică și comorbiditățile asociate?
- cum poate fi cuantificată obiectiv severitatea sclerozei aortice astfel încât aceasta să poată fi comparată cu severitatea hipertrofiei ventriculare?

## **5. Metodologia generală a cercetării**

### **5.1 Eșantionul studiat**

Studiul efectuat este un studiu transversal care a inclus 68 pacienți (fig. 5.1) selectați din secția de Medicină Internă și Cardiologie a Spitalului Clinic de Urgență Sfântul Pantelimon” și din cadrul Institutului Național de Gerontologie și Geriatrie Ana Aslan în perioada decembrie 2017-martie 2020.

Criteriile de includere au fost următoarele:

1. FEVS (fracție de ejeție a ventriculului stâng)  $\geq 50\%$
2. Valvă aortică îngroșată cu o viteză maximă transvalvulară aortică între 1.5 și 2.5 m/sec

Au fost excluși pacienții cu:

1. Alte valvulopatii semnificative hemodinamic (cu regurgitări mitrale, aortice și tricuspidiene  $\geq$  grd II și pacienții cu stenoză mitrală)
2. Boli cardiace congenitale asociate
3. Bicuspidie aortică
4. Hipertensiune pulmonară
5. Tulburări de cinetică VS
6. Valori necontrolate ale tensiunii arteriale

## 5.2 Explorări efectuate, parametri imagistici

Pentru fiecare pacient au fost analizate comorbiditățile asociate, precum și parametrii biologici, ECG, ecocardiografici. În cazul a 20 pacienți, pe lângă ecografia cardiacă uzuală a fost efectuată și ecografie prin tehnica backscatter.

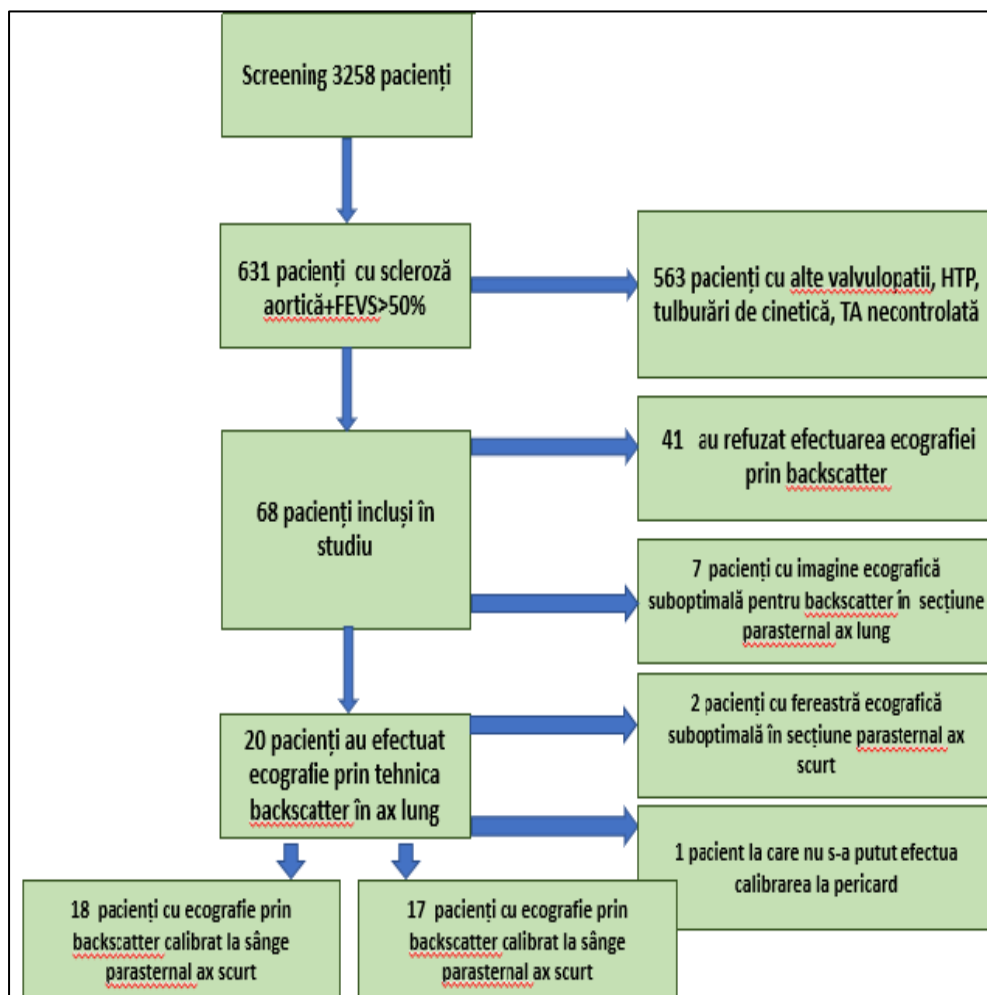


Figura 5. 1 Pacienții incluși în studiu

## Examinarea ecocardiografică

Evaluarea parametrilor ecocardiografici s-a făcut respectând normele date de ghidurile în vigoare. Înregistrarea imaginilor s-a făcut pe un ecograf de tip Philips IE33 pentru analiza mod M, 2D, Doppler și tehnica backscatter.

Pentru aplicarea tehnicii backscatter au fost obținute imagini ecografice standard în modul 2D din secțiunile parasternal ax lung și ax scurt. Masurătorile au fost efectuate offline, în 3 cicluri cardiace diferite, la setări constante ale aparatului pentru toți pacienții înrolați. Variabilitatea intraobservator a fost de 0.927 [0.826;0.971], iar cea interobservator a fost de 0.903 [0.772;0.961].

Regiunile de interes au fost amplasate în axul lung pe fiecare dintre cele două cuspe aortice, la nivel superior, mediu și inferior, la nivelul sângelui din VS (pentru calibrarea valorilor backscatter la sânge) și la nivelul pericardului (pentru calibrarea valorilor backscatter la pericard) (fig 5.2).

În axul scurt la baza cordului, la nivelul vizibilității optime a corpului cuspelor și comisurilor valvulare aortice, regiunile de interes (ROI) au fost plasate pe corpul fiecărei cuspe (stângă, dreaptă, și noncoronară), la nivelul fluxului sangvin (pentru calibrarea backscatter la sânge), și la nivelul pericardului (pentru calibrarea backscatter la pericard) (fig 5.3).

Pentru acuratețea analizei, înregistrările s-au făcut în același moment al ciclului cardiac (concomitent cu unda R), timp de 3 cicluri cardiace.



**FIGURA 5. 2 – BACKSCATTER ÎN SECȚIUNE PARASTERNAL AX LUNG. 3 ROI SITUATE LA NIVELUL FIECĂREI CUSPE AORTICE, LA NIVEL BAZAL, MEDIU ȘI APICAL - PUBLICAT ÎN INTERNAL MEDICINE, 2020;17(4):21-33**

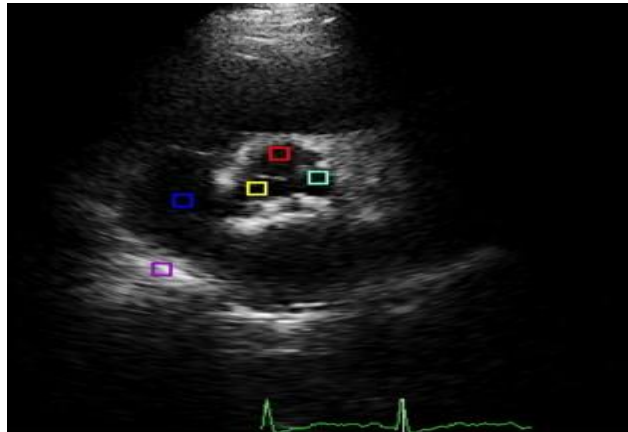


FIGURA 5. 3 BACKSCATTER ÎN SECȚIUNE PARASTERNAL AX SCURT -ROI PLASATE LA NIVELUL CUSELOR DREAPTĂ, STÂNGĂ ȘI NONCORONARĂ. -PUBLICAT ÎN INTERNAL MEDICINE, 2020;17(4):21-33 (MIHU, 2020)

Înainte de analiza statistică, s-au calculat valorile backscatter calibrat la sânge (BCS) și backscatter calibrat la pericard (BCP), astfel:

1. BCS – din valorile backscatter înregistrate la nivelul cuspelor, s-au scăzut valorile medii înregistrate la nivelul sângelui, fiind calculată media a 3 cicluri cardiace.
2. BCP - din valorile medii ale backscatter înregistrate la nivel pericardic au fost scăzute valorile backscatter de la nivelul cuspelor, fiind calculată media a 3 cicluri cardiace

BCS și BCP au fost calculate separat, atât pentru secțiunea ecografică în ax lung cât și pentru cea în ax scurt.

Valorile backscatter în ax scurt calibrat la sânge au fost calculate pentru 18 pacienți, în timp ce valorile backscatter în ax scurt calibrate la pericard au fost calculate pentru 17 pacienți.

### 5.3 Analiza statistică

Analiza statistică a fost realizată cu ajutorul EpiInfo 7 și IBM SPSS Statistics 20. Valoarea  $p < 0.05$  a fost considerată semnificativă din punct de vedere statistic. Puterea corelațiilor statistice a fost analizată cu ajutorul coeficienților corelației Spearman ( $\rho$ ). Diferențele dintre grupuri au fost analizate folosind testele Mann-Whitney U, ANOVA, sau testul Bartlett pentru inegalitatea varianțelor populației și cu ajutorul tabelelor de contingență. Reproducibilitatea tehnicii backscatter a fost analizată cu ajutorul coeficientului de corelație intraclasă.

## **5.4 Respectarea normelor deontologice**

Înainte de înrolare pacienții au semnat un Consimțământ informat întocmit în conformitate cu regulile GGP (Good General Practice). Toți pacienții incluși în studiu au fost tratați conform ghidurilor în vigoare la data înrolării în studiu.

## **6. Rezultate**

### **6.1 Lotul de studiu- caracteristici generale, comorbidități asociate sclerozei aortice și tratament la înrolare**

Studiul include 68 pacienți cu scleroză aortică, cu vârsta medie de 69.71 ani, 27 pacienți fiind în decada a 7-a de vârstă. În eșantionul analizat au fost înrolați 22 bărbați și 46 femei, cu indice de masă corporală mediu de 29.55 kg/mp.

94% din pacienții incluși în studiu au prezentat HTA(hipertensiune arterială) sub tratament. Prevalența sindroamelor coronariene în lotul de studiu a fost de 57%, a bolii renale cronice mai severe de stadiul 2 36%, iar a diabetului zaharat 24%.

Din totalul de 68 pacienți înrolați în studiu, 37 primeau tratament cu statină în momentul înrolării, 24 primeau IECA și 13 primeau tratament cu sartan, reprezentând 54%, 24% , respectiv 19 % din totalul pacienților incluși în studiu.

### **6.2. Relația dintre scleroza aortică și remodelarea ventriculară**

Pentru caracterizarea sclerozei aortice, am utilizat parametri numerici precum viteza maximă transvalvulară aortică (la 68 pacienți) și datele obținute prin tehnica backscatter (la 20 pacienți în secțiune parasternal ax lung calibrat la sânge, respectiv la pericard, la 18 pacienți în secțiune parasternal ax scurt calibrat la sânge, și la 17 pacienți în secțiune parasternal ax scurt calibrat la pericard).



### 6.2.1 Viteza maximă transvalvulară aortică și remodelarea ventriculară hipertrofică

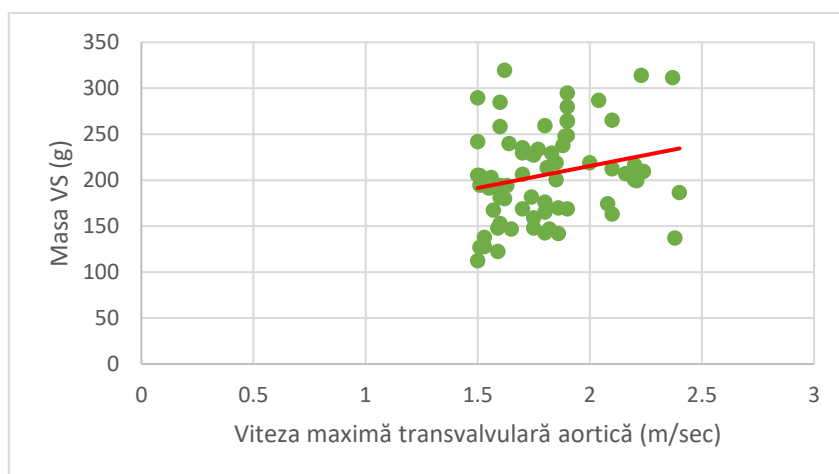


FIGURA 6. 1 VITEZA MAXIMĂ TRANSVALVULARĂ AORTICĂ ȘI MASA VS

Publicat în Internal Medicine , 2020;17 (4): 21-33 (Mihu, 2020)

Corelația Spearman a arătat prezența unei corelații semnificative statistic între viteza maximă transvalvulară aortică și masa VS (ventricul stâng) ( $p=0.031$ , coeficient de corelație 0.261) (corelație care s-a păstrat atunci când masa VS a fost indexată la BSA ( $p=0.007$ , coeficient de corelație 0.322) (fig 6.1).

Prin analiza grosimii relative a pereților și a vitezei maxime transvalvulare aortice s-a constatat prezența unor pereți ventriculari mai groși la pacienții cu viteze mai mari.

Din cei 68 pacienți incluși în studiu, 64 au prezentat printre comorbiditățile asociate și HTA. Se pune astfel problema dacă grosimea pereților VS, și implicit masa VS au fost crescute datorită prezenței hipertensiunii arteriale sau datorită mecanismelor moleculare care intervin la pacienții cu scleroză aortică.

Tipul de remodelare miocardică cel mai frecvent întâlnit la pacienții incluși în studiu a fost hipertrofia concentrică, aceasta fiind prezentă la 26 pacienți din totalul de 68 pacienți, reprezentând 38% din totalul subiecților înrolați. 18 pacienți au prezentat geometrie ventriculară normală, iar 14 au prezentat remodelare concentrică. Hipertrofia eccentrică a fost prezentă la 10 pacienți.

Pacienții cu hipertrofie ventriculară concentrică au prezentat valori ale vitezei transvalvulare aortice semnificativ mai mari decât pacienții fără hipertrofie ventriculară concentrică ( $1.9\pm 0.05$  vs  $1.75\pm 0.05$ ),  $p=0.012$ .

Pacienții cu geometrie ventriculară normală au prezentat valori ale vitezei transvalvulare aortice semnificativ mai mici comparativ cu pacienții fără geometrie normală ( $1.66 \pm 0.03$  vs  $1.86 \pm 0.05$ ),  $p=0.002$ .

### 6.2.2 Scleroza valvulară aortică evaluată prin backscatter și relația cu remodelarea ventriculară hipertrofică

În cazul a 20 pacienți incluși în lotul de studiu, evaluarea cantitativă a severității sclerozei aortice s-a făcut prin tehnica backscatter. În ax scurt, valorile backscatter au fost calibrate la sânge în cazul a 18 pacienți, și la pericard în cazul a 17 pacienți.

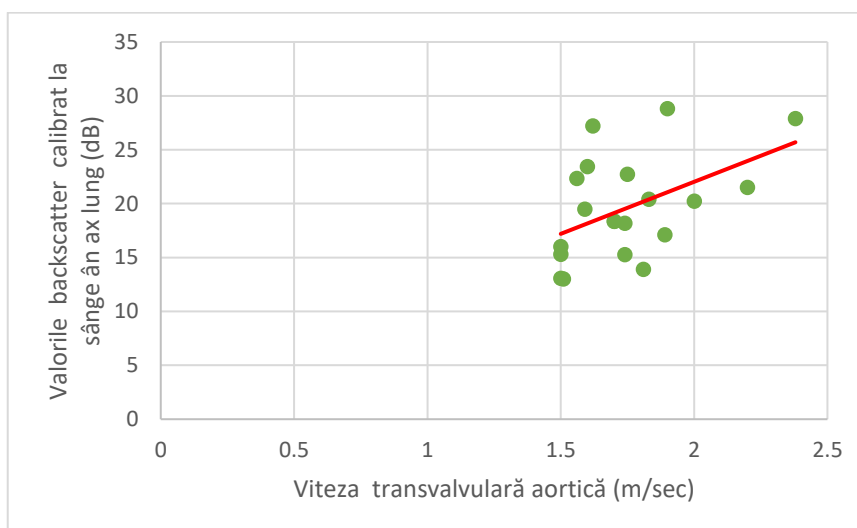
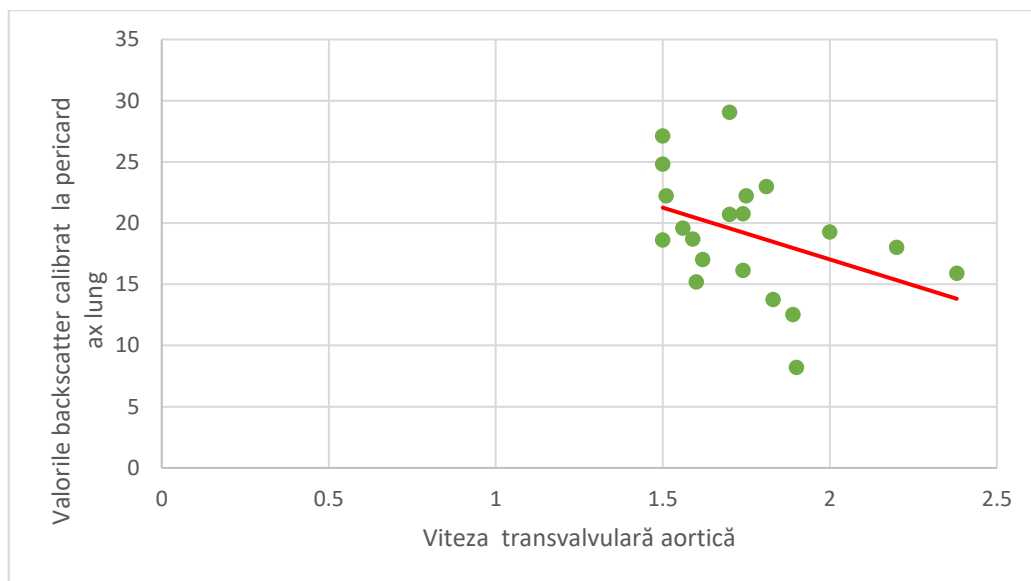


FIGURA 6. 2 BACKSCATTER CALIBRAT LA SÂNGE ÎN AX LUNG ȘI VITEZA TRANSVALVULARĂ AORTICĂ

Publicat în Internal Medicine , 2020;17 (4): 21-33(Mihu,2020)

La cei 20 pacienți analizați prin tehnica backscatter, între valorile backscatter raportat la sânge în ax lung și viteza transvalvulară aortică a existat o corelație semnificativă statistic ( $p 0.039$ , coeficient de semnificație  $0.464$ ), ceea ce sugerează că pacienții cu un grad mai mare de calcificare astfel evaluat au avut viteze transvalvulare aortice mai mari (fig. 6.2).



**FIGURA 6. 3 BACKSCATTER CALIBRAT LA PERICARD ÎN AX LUNG ȘI VITEZA TRANSVALVULARĂ AORTICĂ**

Publicat în *Internal Medicine* , 2020;17 (4): 21-33 (Mihu,2020)

Valorile backscatter raportat la pericard măsurate în ax lung (la 20 pacienți examinați) s-au corelat semnificativ statistic cu viteza maximă transvalvulară aortică ( $p=0.029$ , coeficient de corelație  $-0.489$ ). Astfel, la viteze maxime transvalvulare aortice mari pacienții au avut mai probabil valori ale backscatter calibrat la pericard mici (sugerând prezența unei calcificări mai severe) (fig 6.3).

Între valorile backscatter raportat la sânge, dar și la pericard , măsurate în ax scurt și viteza maximă transvalvulară aortică nu s-a înregistrat o corelație semnificativă statistic ( $p=0.145$ ,  $p= 0.413$ ). Totuși , în ax scurt s-a observat o tendință de creștere a valorilor backscatter raportat la sânge și de scădere a celor raportate la pericard la viteze transvalvulare aortice crescute.

Pacienții cu geometrie ventriculară normală au prezentat valori mai mici ale backscatterului ajustat la sânge și valori mai mari ale backscatterului ajustat la pericard comparativ cu pacienții cu geometrie ventriculară modificată. Această corelație nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic, probabil din cauza numărului mic de pacienți înrolați în studiu. Totuși, se observă o tendință de calcificare mai severă la pacienții cu remodelare ventriculară prezentă față de pacienții cu geometrie ventriculară normală.

### **6.2.3 Remodelarea miocardică și comorbiditățile asociate**

Pacienții cu scleroză aortică incluși în prezenta lucrare au prezentat numeroase comorbidități asociate sclerozei aortice, cu potențial de modificare a geometriei ventriculare.

Dintre comorbiditățile asociate, la pacienții din prezentul studiu doar AVC s-au asociat cu prezența remodelării ventriculare concentrice. Între celelalte comorbidități menționate și tipurile de remodelare ventriculară nu s-a constatat existența unei corelații semnificative statistic.

### **6.2.4 Scleroza valvulară aortică , remodelarea ventriculară stângă și hipertensiunea arterială**

La pacienții studiați, cea mai frecvent întâlnită comorbiditate asociată sclerozei aortice și cea mai cunoscută pentru efectele sale asupra remodelării ventriculare este hipertensiunea arterială.

Dacă se elimină prin metode statistice efectul hipertensiunii arteriale, viteza transvalvulară aortică și masa VS indexată la BSA (indexul de masa corporală) sunt în continuare corelate semnificativ statistic și de același sens ( $p=0.013$ ), ceea ce sugerează implicarea sclerozei aortice în apariția hipertrofiei ventriculare.

### **6.2.5 Analiza parametrilor de viteză și masă ventriculară în relație cu severitatea hipertensiunii arteriale**

La pacienții cu HTA grd III, corelația Spearman nu arată prezența unei corelații semnificative statistic între viteza transvalvulară aortică și masa VS ( $p=0.754$ ), respectiv masa VS indexată la BSA ( $p=0.507$ ), nici între viteza transvalvulară aortică și grosimea relativă a pereților la pacienții cu HTA grd III ( $p=0.236$ ,  $p=0.075$ ).

Analiza subgrupului de pacienți cu HTA grd II arată că între viteza transvalvulară aortică și masa VS respectiv între viteza transvalvulară aortică și masa VS/BSA există corelație de directă proporționalitate semnificativă statistic ( $p=0.013$ ,  $p=0.17$ ),

Totuși, pacienții analizați au fost pacienți hipertensivi tratați, iar încadrarea în gradul de hipertensiune s-a făcut pe baza valorilor tensionale maxime stabilite anamnestic. În contextul prezenței tratamentului antihipertensiv, este posibil ca discrepanțele în ceea ce privește valorile tensionale și efectul acestora asupra remodelării să diminue.

## 7. Discuții

### 7.1 Scleroza valvulară aortică- marker de comorbidități multiple

Deși a fost mult timp considerată o entitate benignă, scleroza aortică se asociază cu numeroase comorbidități.

În lotul de studiu s-a constatat o prevalență mai mare a pacienților hipertensivi (94%) comparativ cu datele din literatură – 29.74% (Sur, 2005), SEPHAR I și II -75.06% respectiv 81%- la pacienți peste 65 ani (Dorobanțu 2014), 45.1% SEPHAR III (Dorobanțu, 2018), 75% la pacienți externați cu diagnosticul de insuficiență cardiacă (Adams, 2005).

În prezenta lucrare procentul de pacienți cu sindroame coronariene cronice (cu FEVS prezervată și fără tulburări de cinetică VS) a fost de 57%. Totuși, în absența explorării coronarografice este greu de estimat prevalența reală a bolii coronariene ischemice.

În ceea ce privește boala renală cronică, în studiul de față au fost incluși 36.76 % pacienți cu rata filtrării glomerulare <60 ml/min. Comparativ, în metaanaliza publicată de Hill în 2016, prevalența bolii renale cronice este de 10.6% (Hill, 2016). Se observă astfel o prevalență mult mai mare a bolii renale cronice în rândul pacienților cu scleroză aortică incluși în prezenta lucrare (36.76%) comparativ cu prevalența raportată în literatură.

Diabetul zaharat la pacienții incluși în studiu a avut o prevalență de 24%. Această prevalență este mult mai mare față de datele raportate în literatură, în populația generală - 6.4% (Shaw, 2010).

Analizând boala cerebrovasculară, se constată o prevalență crescută a accidentelor vasculare la pacienții cu scleroză aortică incluși în studiu (7%). Comparând cu prevalența evenimentelor cerebro-vasculare raportată în literatură (3% conform lui Ovbiagele, 2011), se constată o frecvență mai mare a acestora în lotul studiat, la pacienții cu scleroză aortică.

În prezentul studiu 80.88 % dintre pacienți au prezentat valori >100 ml/dl ale LDL Cho sau se aflau sub tratament cu statină în momentul includerii în studiu. Prevalența crescută a dislipidemieii în rândul pacienților cu scleroză aortică înrolați în studiu este comparabilă cu cea din datele anterioare raportate în studiul SEPHAR III (Dorobanțu, 2018).

Se observă astfel o prevalență mai mare a comorbidităților la pacienții cu scleroză aortică incluși în studiu, comparativ cu pacienții fără scleroză aortică din trialurile mari.

Este deci posibil ca scleroza aortică să fie astfel un marker al prezenței comorbidităților multiple și patologiei cardiovasculare complexe (Mihu, 2018)

Totuși, pacienții din lotul de studiu nu sunt pacienți din populația generală; este deci firesc ca factorii de risc cardiovascular și comorbiditățile să prezinte o prevalență mai mare comparativ cu populația generală.

## **7.2 Scleroza aortică - impact asupra ventriculului stâng**

În grupul de 68 pacienți incluși în studiu s-a constatat că pacienții cu viteze transvalvulare aortice mari au prezentat mase ventriculare mai mari și grosime mai mare a pereților ventriculari.

Pacienții cu hipertrofie concentrică au prezentat valori ale vitezei transvalvulare aortice semnificativ mai mari față de pacienții fără hipertrofie ventriculară concentrică, iar pacienții cu geometrie ventriculară normală au prezentat valori ale vitezei transvalvulare aortice semnificativ mai mici comparativ cu pacienții fără geometrie normală.

La 20 pacienți evaluarea severității calcificărilor valvulare s-a făcut atât prin ecografie cardiacă standard, cât și prin tehnica backscatter. Pentru că această tehnică se referă la parametri anatomici, valorile astfel obținute corelându-se atât cu un scor subiectiv de calcificare valvulară aortică (Ngo, 2004) cât și cu scorul de calciu CT (Xin, 2013), ea poate fi utilizată pentru evaluarea severității stenozei aortice constituite (Xin, 2013) dar și a sclerozei aortice (Ngo, 2004).

Mai accesibilă, mai ieftină și neiradiantă pentru pacientul cu scleroză aortică decât computer tomografia, tehnica backscatter este în prezent disponibilă atât pe aparatele din vârful de gamă al generației trecute, cât și pe aparatele noi, de ultimă generație (General Electric, 2018).

La cei 20 pacienți la care s-a utilizat tehnica backscatter, în secțiune parasternal ax lung, s-a constatat că la viteze transvalvulare aortice mai mari, este prezent un grad mai

mare de severitate al calcificărilor evaluate prin backscatter. Acestea sugerează participarea sclerozei valvulare aortice la apariția remodelării ventriculare.

Pacienții cu geometrie ventriculară normală tind să prezinte valori mai mici ale backscatterului ajustat la sânge și valori mai mari ale backscatterului ajustat la pericard comparativ cu pacienții care prezintă remodelare ventriculară. Chiar dacă această corelație nu este semnificativă statistic, prezența unui grad mai mic de calcificare evaluat prin backscatter la pacienții cu geometrie ventriculară normală susține ipoteza conform căreia scleroza valvulară aortică participă la apariția remodelării ventriculare.

Aceste date sugerează participarea sclerozei aortice la remodelarea ventriculară hipertrofică.

Întrucât pacienții cu scleroză aortică prezintă adesea comorbidități asociate care pot conduce la apariția remodelării ventriculare, se pune problema stabilirii cauzei exacte a producerii hipertrofiei ventriculare .

Prevalența ischemiei miocardice la pacienții din lotul de studiu a fost de 57%. Totuși, este puțin probabil ca remodelarea ventriculară hipertrofică să se datoreze acestei patologii. În studiu au fost incluși numai pacienți cu FEVS>50%, fără tulburări de cinetică segmentară VS. În plus, în cazul în care remodelarea ventriculară stângă s-ar fi datorat ischemiei miocardice, aceasta nu ar fi fost de tipul hipertrofiei ventriculare.

Principalul aspect de luat în considerare este însă acela că pacienții incluși în studiu au fost pacienți hipertensivi în proporție de 94%.

Întrebarea este dacă cea care determină remodelarea ventriculară a fost hipertensiunea arterială sau scleroza aortică, la pacienți care asociază ambele afecțiuni. Pentru a oferi răspunsul la această întrebare , este necesar să se țină seama de mai multe elemente:

1. În prezenta lucrare au fost incluși pacienți cu valori tensionale controlate
2. Date din literatură arată că prevalența hipertrofiei ventriculare la pacienții hipertensivi variază după cum urmează: 10-19% în studii care au înrolat pacienți din populația generală, 19- 48% în studii care au înrolat pacienți hipertensivi netratați și 58-77% în studii care au inclus pacienți hipertensivi cu risc înalt (Cuspidi, 2012). În prezenta lucrare, hipertrofia ventriculară a fost

prezentă la 53% dintre pacienții înrolați care așa cum s-a arătat, prezentau valori tensionale controlate (38% hipertrofie concentrică și 15% hipertrofie eccentrică). Această valoare depășește prevalența hipertrofiei ventriculare la pacienții cu HTA netratată din studiul citat și se apropie de valorile prevalenței la pacienții hipertensivi cu risc înalt din același studiu. Putem presupune deci că această prevalență crescută a hipertrofiei ventriculare este datorată prezenței sclerozei aortice. Unele date obținute de la pacienți hipertensivi (Kizer, 2004) arată prezența unei mase ventriculare stângi mai mici ( $168,2 \pm 37,4$  g) comparativ cu grupul din studiul de față ( $206,22 \pm 51$  g) care asociază hipertensiune arterială (în 94,11% din cazuri) și scleroză aortică. Aceasta poate să sugereze că scleroza aortică duce la creșterea suplimentară a masei ventriculare stângi

3. Date din literatură sugerează că cel mai frecvent tip de hipertrofie ventriculară la pacienții hipertensivi nu este hipertrofia concentrică, ci hipertrofia eccentrică (Cuspidi, 2012). În studiul de față, care a inclus în majoritate (94%) pacienți hipertensivi cu scleroză aortică, cel mai prevalent tip de remodelare a fost hipertrofia concentrică (38%). Se constată astfel că la pacienții din lotul studiat (care asociază scleroză aortică și HTA) cel mai prevalent tip de remodelare nu a fost cel care apare în HTA, respectiv hipertrofia eccentrică, ci hipertrofia concentrică. Acestea sugerează efectele sclerozei aortice asupra geometriei ventriculare stângi, independent de efectele HTA.

4. Eliminând prin metode statistice efectul HTA, corelația dintre viteza maximă transvalvulară aortică și masa VS se menține semnificativă statistic.

5. Întrucât permite o cuantificare obiectivă exprimată în decibeli a severității calcificărilor valvulare, tehnica backscatter ajută la diferențierea dintre efectele sclerozei aortice asupra ventriculului stâng și efectele HTA asupra ventriculului stâng.

Pe de altă parte, masa VS poate fi influențată de o componentă genetică individuală. Acest lucru explică, în unele cazuri, creșterea masei VS independent de postsarcina indusă de scleroza sau stenoza valvei aortice și explică un răspuns exacerb la creșteri minime ale postsarcinii la unii pacienți. În plus, scleroza aortică este o boală evolutivă, iar studiul nu ia în considerare vechimea leziunilor valvulare, mai ales în condițiile în care viteza progresiei bolii diferă de la un pacient la altul.



În ceea ce privește tehnica backscatter, efectuată în ax scurt gradul de calcificare estimat prin valorile backscatter nu se corelează statistic semnificativ cu viteza transvalvulară aortică și tinde să scadă odată cu scăderea masei ventriculului stâng. Aceste date sugerează că este mai util ca măsurătorile backscatter la nivelul valvei aortice să fie efectuate în secțiune parasternal ax lung unde sunt vizualizate numai 2 cuspe, și nu în secțiune ax scurt la nivelul corpului cuspelor, chiar dacă sunt vizualizate 3 cuspe. Aceasta se datorează probabil anisotropiei backscatterului în ax scurt (Mor-Avi, 2011) (Holland, 2005), și dispunerii în diferite planuri ale valvelor aortice în raport cu fasciculul cu ultrasunete.

## 8. Concluzii și contribuții personale

### Concluzii:

- Scleroza aortică reprezintă un marker de comorbidități multiple – hipertensiune arterială, boală renală cronică, sindrom coronarian cronic, diabet zaharat, boala cerebrovasculară.
- În lotul de studiu, prevalența comorbidităților asociate sclerozei aortice a fost următoarea: HTA 94,11%, DZ 23.5%, sindroamele coronariene 57,76%, boală renală cronică stadiul 3,4 sau 5 36.76%, AVC sau AIT în antecedente 7.35%, dislipidemie 80.88%
- Scleroza aortică nu este o entitate benignă și poate duce, în timp, la remodelarea hipertrofică a ventriculului stâng, înainte de apariția unei stenoze valvulare reale.
- În lotul studiat, creșterea vitezei transvalvulare aortice s-a corelat cu creșterea grosimii pereților VS ( $p=0.012$ , respectiv  $0.014$ , în funcție de formula utilizată pentru calculul grosimii relative a pereților), a masei VS ( $p=0.031$ ) și a masei VS indexate la BSA ( $p=0.007$ ).
- Cel mai frecvent întâlnit tip de remodelare ventriculară la pacienții înrolați în studiu care asociază scleroză aortică și hipertensiune arterială (în proporție de 94%) a fost hipertrofia concentrică (38%).

- Pacienții cu hipertrofie concentrică prezintă valori ale vitezei transvalvulare aortice semnificativ mai mari decât pacienții fără hipertrofie ventriculară concentrică ( $1.9 \pm 0.05$  vs  $1.75 \pm 0.05$ ),  $p=0.012$ .
- Pacienții cu geometrie ventriculară normală prezintă valori ale vitezei transvalvulare aortice semnificativ mai mici comparativ cu pacienții fără geometrie normală ( $1.66 \pm 0.03$  vs  $1.86 \pm 0.05$ ),  $p=0.002$ .
- Severitatea sclerozei aortice poate fi evaluată obiectiv cu ajutorul backscatter prin măsurarea cantitativă (dB) a depunerilor de calciu de la nivel valvular.
- Pentru că prin backscatter este cuantificată reflexia ultrasunetelor în decibeli, în funcție de compoziția histologică a țesutului, este posibil ca acest sistem să facă diferența între efectele sclerozei aortice asupra ventriculului stâng și efectele HTA asupra ventriculului stâng.
- În lotul de studiu a existat o corelație semnificativă din punct de vedere statistic între valorile backscatter calibrat la sânge în ax lung și valorile vitezei transvalvulare aortice ( $p=0.039$ ), precum și între valorile backscatter calibrate la pericard în ax lung și valorile vitezei transvalvulare aortice ( $p=0.029$ ).
- Datorită distribuției particulare a calcificărilor, a dispoziției planurilor și a amplasării regiunii de interes, în ax scurt, valorile backscatter calibrat la sânge, respectiv la pericard cu regiunea de interes plasată la nivelul corpului cuspelor, nu s-au corelat cu valorile vitezei transvalvulare aortice ( $p=0.145$ , respectiv  $p=0.413$ ).
- Evaluarea gradului de calcificare valvulară prin tehnica backscatter în secțiune parasternal ax lung este mai utilă decât evaluarea backscatter în secțiune parasternal ax scurt cu regiunea de interes situată la nivelul corpului cuspelor.

### **Contribuții personale**

Lucrarea prezintă efectele prezenței sclerozei aortice asupra remodelării ventriculului stâng și propune ca metodă ecocardiografică de evaluare cantitativă a sclerozei aortice tehnica ecografică backscatter (capitolul 6.2.2).

Utilizarea acestei tehnici aduce rezultate cu o acuratețe superioară ecocardiografiei clasice, și permite evaluarea ecocardiografică obiectivă, cantitativă, a gradului de calcificare de la nivel valvular.

În plus, parametrii backscatter au fost măsurați atât din secțiune parasternal ax lung , cât și din parasternal ax scurt, cu regiunea de interes plasată la nivelul corpului cuspelor și a putut fi efectuată o analiză a rezultatelor obținute din ambele secțiuni (capitolul 6.2.2).

La pacienții cu scleroză aortică există un efect asupra degenerării valvulare independent de hipertensiunea arterială, iar prin măsurarea valorilor backscatter se poate face diferența între efectele sclerozei aortice asupra ventriculului stâng și efectele HTA asupra ventriculului stâng și se poate evidenția participarea sclerozei aortice la dezvoltarea hipertrofiei ventriculare stângi (capitolul 6.2.2).

În ceea ce privește tehnica backscatter aplicată la nivelul aparatului valvular aortic, la pacienții înrolați în prezenta lucrare, valorile backscatter măsurate în ax scurt cu ROI situat la nivelul corpului cuspelor nu s-au corelat cu viteza transvalvulară aortică, spre deosebire de cele măsurate în ax lung (capitolul 6.2.2).

#### Limitele studiului

Studiul a inclus un număr relativ mic de pacienți , iar drept lot de control a folosit datele din literatura de specialitate (Ngo, 2004), (Sgorbini, 2004).

În plus, așa cum s-a arătat deja, mulți pacienți au asociat hipertensiune arterială controlată și este greu de apreciat impactul fiecăruia dintre acești factori - hipertensiunea arterială și scleroza aortică asupra remodelării ventriculare.

#### Perspective

Ar fi utilă urmărirea în timp a remodelării ventriculare și a progresiei leziunilor degenerative aortice prin tehnica backscatter până la transformarea sclerozei valvulare în stenoză.

Acest lucru ar fi necesar pentru evaluarea răspunsului particular al fiecărui pacient și ar permite corectarea factorilor agravanți, precum și inițierea tratamentului. Ar fi, de asemenea, util să se stabilească o valoare prag a backscatterului pentru definirea sclerozei valvulare aortice și a valvei normale.

## Bibliografie selectivă

- Abdelbaky A, Corsini E, Figueroa AL, Subramanian S, Fontanez S, Emami H, Hoffmann U, Narula J, Tawakol A;Early aortic valve inflammation precedes calcification: a longitudinal FDG-PET/CT study.;*Atherosclerosis*. 2015 Feb;238(2):165-72. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.11.026. Epub 2014 Dec 2..
- Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, Berkowitz RL, Galvao M, Horton DP; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators;Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE).; *Am Heart J*. 2005 Feb;149(2):209-16. doi: 10.1016/j.ahj.2004.08.005. PMID: 15846257..
- Antonini-Canterin F, Hîrșu M, Popescu BA, Leiballi E, Piazza R, Pavan D, Ginghină C, Nicolosi GL.;Stage-related effect of statin treatment on the progression of aortic valve sclerosis and stenosis.; *Am J Cardiol*. 2008 Sep 15;102(6):738-42. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.04.056. Epub 2008 Jun 26..
- Ardehali R, Leeper NJ, Wilson AM, Heidenreich PA.;The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on the progression of aortic sclerosis and mortality.; *J Heart Valve Dis*. 2012 May;21(3):337-43..
- Baumgartner H , Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFevre M, Miller F Jr, Otto CM;Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography.; *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Mar 1;18(3):254-275. doi: 10.1093/ehjci/jew335.
- Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M.;Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community; *J Am Coll Cardiol*. 2002 Nov 20;40(10):1723-30.

- Chan K L, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J and for the ASTRONOMER investigator;Effect of Lipid Lowering With Rosuvastatin on Progression of Aortic Stenosis Results of the aortic stenosis progression observation measuring effects of rosuvastatin(ASTRONOMER)trial;<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900027> Circulation. 2010;121:306-314
- Cho IJ, Chang HJ, Heo R, Kim IC, Sung JM, Chang BC, Shim CY, Hong GR, Chung N.;Association of Thoracic Aorta Calcium Score With Left Ventricular Hypertrophy and Clinical Outcomes in Patients With Severe Aortic Stenosis After Aortic Valve Replacement;Ann Thorac Surg. 2017 Jan;103(1):74-81. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.05.039. Epub 2016.
- Cosmi JE1, Kort S, Tunick PA, Rosenzweig BP, Freedberg RS, Katz ES, Applebaum RM, Kronzon I.;The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening.;Arch Intern Med. 2002 Nov 11;162(20):2345-7.
- Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA;A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis.;N Engl J Med. 2005 Jun 9;352(23):2389-97..
- Cuspidi C , Sala C, Negri F, Mancia G, Morganti A;Prevalence of Left-Ventricular Hypertrophy in Hypertension: An Updated Review of Echocardiographic Studies;J Hum Hypertens. 2012 Jun;26(6):343-9. doi: 10.1038/jhh.2011.104. Epub 2011 Nov 24.
- d'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, Kennedy A, Pearson-Stuttard J, Birks J, Frangou E, Farmer AJ, Mant D, Wilson J, Myerson SG, Prendergast BD.;Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study.;Eur Heart J. 2016 Jun 26. pii: ehw229. [Epub ahead of print].
- Dorobanțu M, Darabont R, Ghiorghe S, Arsenescu-Georgescu C, Macarie C, Mitu F, Lighezan D, Musetescu R, Pop C, Ardeleanu E, Craiu E, Tăutu OF. ;Hypertension prevalence and control in Romania at a seven-year interval. Comparison of SEPHAR I and II surveys; J Hypertens. 2014;32(1):39-47. doi:10.1097/01.hjh.0000434937.62412.24.

- Dorobantu M, Tautu OF, Dimulescu D, Sinescu C, Gusbeth-Tatomir P, Arsenescu-Georgescu C, Mitu F, Lighezan D, Pop C, Babes K, Giuca A, Branza I, Udrescu M, Herdea V, Darabont R; Perspectives on hypertension's prevalence, treatment and control in a high cardiovascular risk East European country: data from the SEPHAR III survey; *J Hypertens*. 2018;36(3):690-700. doi:10.1097/HJH.0000000000001572.
- Freeman RV, Otto CM.; Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies.; *Circulation*. 2005 Jun 21;111(24):3316-26. Review. No abstract available.
- Goldberg SH, Elmariah S, Miller MA, Fuster V.; Insights into degenerative aortic valve disease.; *J Am Coll Cardiol*. 2007 Sep 25;50(13):1205-13. Epub 2007 Sep 10.
- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. ; Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis; *PLoS One*. 2016 Jul 6;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765. PMID: 27383068; PMCID: PMC4934905.
- Holland MR, Kovacs A, Posdamer SH, Wallace KD, Miller JG.; Anisotropy of apparent backscatter in the short-axis view of mouse hearts.; *Ultrasound Med Biol*. 2005 Dec;31(12):1623-9.
- Jan MF, Tajik AJ.; Zero-Hour Aortic Sclerosis: Auscultatory Biomarker or Imaging Biomarker; *J Am Coll Cardiol*. 2014 Oct 28;64(17):1865-6. doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.012. Epub 2014 Oct 21.
- Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, Tran HT, Kiliç R, Sarikoç A, Brueckmann M, Vahl C, Hagl S, Haase KK, Borggrefe M.; Interleukin-1 beta promotes matrix metalloproteinase expression and cell proliferation in calcific aortic valve stenosis.; *Atherosclerosis*. 2003 Oct;170(2):205-11.
- Kizer J R, Arnett D K, Bella J N, Paranicas M, Rao D C, Province M A, Oberman A, Kitzman D W, Hopkins P N, Liu J E, Devereux R B; Differences in left ventricular structure between black and white hypertensive adults: the Hypertension Genetic Epidemiology Network study.; *Hypertension*. 2004;43(6):1182-1188. doi:10.1161/01.HYP.0000128738.94190.9f.

- Korkmaz L, Erkan H, Ağaç MT, Pelit E, Bektas H, Acar Z, Gurbak I, Kara F, Çelik Ş.; Link between aortic valve sclerosis and myocardial no-reflow in ST-segment elevation myocardial infarction.; *Herz*. 2015 May;40(3):502-6.
- Marmelo FC, Mateus SM, Pereira AJ.; Association of Aortic Valve Sclerosis with Previous Coronary Artery Disease and Risk Factors.; *Arq Bras Cardiol*. 2014 Nov;103(5):398-402.
- Messika-Zeitoun D, Aubry MC, Detaint D, Bielak LF, Peyser PA, Sheedy PF, Turner ST, Breen JF, Scott C, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M.; Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography; *Circulation*. Lippincott Williams & Wilkins; 2004;110: 356–62.
- **Mihu EM**, Nechita AC, Stamate CS, Avram RL, Logofătu-Cârstocea L, Nanea IT; Ventricular remodeling in aortic sclerosis; *Internal Medicine* , 2020;17 (4): 21-33.
- Mor-Avi V, Lang R M, Badano L P, Belohlavek M, Cardim N M, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh S F, Sengupta P P, Sicari R, Smiseth O A, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas J D, Vannan M, Voigt J U, Zamorano J L; Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography; *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(3):277-313. doi:10.1016/j.echo.2011.01.015.
- Moura LM, Ramos SF , Zamorano JL, Barros IM, Azevedo LF, Rocha-Gonçalves F, Rajamannan NM; Rosuvastatin Affecting Aortic Valve Endothelium to Slow the Progressions of Aortic Stenosis: RAAVE; *Journal of the American College of Cardiology* February 6, 2007
- Ngo DT, Wuttke RD, Turner S, Marwick TH, Horowitz JD.; Quantitative assessment of aortic sclerosis using ultrasonic backscatter.; *J Am Soc Echocardiogr*. 2004 Nov;17(11):1123-30.
- Nightingale AK, Sverdlov AL, Rajendran S, Mishra K, Heresztyn T, Ngo DT, Horowitz JD.; Lack of association between aortic sclerosis and left ventricular hypertrophy in elderly subjects.; *Int J Cardiol*. 2011 Jul 1;150(1):33-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.02.024. Epub 2010 Mar 16.

- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A. ;2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines;J Am Coll Cardiol, 63 (2014), pp. 2438-2488.
- O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield M, McDonald T, Olin-Lewis K, Otto C , Probstfield J;Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma.;Circulation. 2002 Oct 22;106(17):2224-30.
- O'Brien KD, Probstfield JL, Caulfield MT, Nasir K, Takasu J, Shavelle DM, Wu AH, Zhao XQ, Budoff MJ.;Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium.;Arch Intern Med. 2005 Apr 25;165(8):858-62.
- Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, Liu JE, Boman K, Gerds E, Papademetriou V, Nieminen MS, Rokkedal J, Dahlöf B, Devereux RB.;Effect of losartan versus atenolol on aortic valve sclerosis (a LIFE substudy).;Am J Cardiol. 2004 Oct 15;94(8):1076-80..
- Otto CM, Kuusisto J, Reichenback DD, et al;Characterisation of the early lesion of degenerative valvular aortic stenosis histological and immunohistochemical studies;Circulation.1994;90:844–853.
- Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS.;Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly.;N Engl J Med. 1999 Jul 15;341(3):142-7.
- Peltonen T, Ohukainen P, Ruskoaho H, Rysä J.;Targeting vasoactive peptides for managing calcific aortic valve disease.;Ann Med. 2016 Nov 3:1-12. [Epub ahead of print].
- Rodriguez CJ, Bartz TM, Longstreth WT Jr, Kizer JR, Barasch E, Lloyd-Jones DM, Gottdiener JS.;Association of annular calcification and aortic valve sclerosis with brain findings on magnetic resonance imaging in community dwelling older adults: the cardiovascular health study.;J Am Coll Cardiol. 2011 May 24;57(21):2172-80. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.034.
- Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S,Skjaerpe T, Wachtell



K, Willenheimer R; SEAS Investigators.; Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis.; *N Engl J Med.* 2008 Sep 25;359(13):1343-56. doi: 10.1056/NEJMoa0804602. Epub 2008 Sep 2.

- Sahasakul Y, Edwards WD, Naessens JM, Tajik AJ.; Age-related changes in aortic and mitral valve thickness: implications for two-dimensional echocardiography based on an autopsy study of 200 normal human hearts.; *Am J Cardiol.* 1988 Sep 1;62(7):424-30.
- Sgorbini L, Scuteri A, Leggio M, Leggio F.; Association of mitral annulus calcification, aortic valve calcification with carotid intima media thickness.; *Cardiovasc Ultrasound.* 2004 Oct 8;2:19.
- Shaw JE , Sicree RA, Zimmet PZ.; Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030.; *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(1):4-14. doi:10.1016/j.diabres.2009.10.007.
- Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM.; Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study.; *J Am Coll Cardiol.* 1997 Mar 1;29(3):630-4..
- Sverdlov AL, Ngo DT, Chan WP, Chirkov YY, Gersh BJ, McNeil JJ, Horowitz JD.; Determinants of aortic sclerosis progression: implications regarding impairment of nitric oxide signalling and potential therapeutics.; *Eur Heart J.* 2012 Oct;33(19):2419-25. doi: 10.1093/eurheartj/ehs171. Epub 2012 Jul 6..
- Xin W, Hong T; GW24-e2422 Quantification of the aortic valve calcification by Echocardiographic integrated backscatter in aortic stenosis patients; *Heart* 2013;99:A269.
- Yearwood TL, Misbach GA, Chandran KB.; Experimental fluid dynamics of aortic stenosis in a model of human aorta.; *Clin Phys Physiol Meas.* 1989;10:11-24.
- Yilmaz M, Unsal A, Oztekin E, Kesmezacar O, Kaptanogullari OH, Eren N.; The prevalence of hypertension, valve calcification and left ventricular hypertrophy and geometry in peritoneal dialysis patients.; *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(6):431-7. doi: 10.1159/000336946. Epub 2012 Jun 6.

## Lista cu lucrări științifice publicate

### Articole publicate în reviste de specialitate

- Aortic valve sclerosis- More than a simple anatomic abnormality: literature review . **Mihu EM**, Nechita AC, Ploșteanu RL, Stamate CS, Nanea IT;. Revista Română de Anatomie funcțională și clinică macro și microscopică și de Antropologie.2018;17(2)131-136;  
[http://revanatomie.ro/ro/abstract.php?an\\_rev=2018&nr\\_rev=2&nr\\_art=9](http://revanatomie.ro/ro/abstract.php?an_rev=2018&nr_rev=2&nr_art=9)
- Ventricular remodeling in aortic sclerosis. **Mihu EM**, Nechita AC, Stamate CS, Avram RL, Logofătu-Cârstocea L, Nanea IT;; Internal Medicine , 2020;17 (4): 21-33

### Lucrări prezentate la manifestări științifice

- , Viteza transvalvulară aortică la pacienții cu scleroză valvulară – criteriu de risc suplimentar în patologia cardiovasculară. **E.M. Mihu**, C. Delcea, R.L. Ploesteanu, C.A. Nechita, C.S. Stamate. Congresul Național de Cardiologie, Sinaia 2016 – poster
- Boala aortică degenerativă asimptomatică, markerul unei patologii cardiovasculare complexe. **E.M. Mihu**, C. Delcea, R.L. Ploșteanu, C.A. Nechita, C.S. Stamate. Congresul Național de Cardiologie, Sinaia 2016 – poster