

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

"CAROL DAVILA" BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

***EXPLORAREA DE NOI BIOMARKERI ȘI TEHNICI
IMAGISTICE ÎN EVALUAREA
VALVULOPATIILOR AORTICE ȘI A
BIOPROTEZELOR VALVULARE AORTICE***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. POPESCU BOGDAN-ALEXANDRU

Student doctorand:

BOTEZATU BEATRICE-SIMONA

2023

Cuprins

Lista lucrărilor științifice publicate.....	4
Lista de abrevieri și simboluri.....	7
Introducere.....	8
I. Stadiul actual al cunoașterii.....	11
1. Stenoza valvulară aortică.....	12
1.1. Epidemiologia stenozei valvulare aortice.....	12
1.2. Histologia stenozei valvulare aortice.....	13
1.3. Fiziopatologia stenozei valvulare aortice.....	13
1.4. Imagistica în stenoza valvulară aortică.....	19
2. Degenerarea bioprotezelor valvulare.....	26
2.1. Epidemiologia degenerării bioprotezelor valvulare.....	26
2.2. Definiția degenerării bioprotezelor valvulare.....	27
2.3. Fiziopatologia degenerării bioprotezelor valvulare.....	29
2.4. Factori asociați cu degenerarea bioprotezelor valvulare.....	32
2.5. Diagnosticul imagistic al degenerării bioprotezelor valvulare..	33
II. Contribuții personale.....	37
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	38
4. Metodologia generală a cercetării.....	39
4.1. Populațiile de studiu.....	39
4.2. Investigațiile din studiu.....	43
4.3. Analiza statistică.....	45
5. Lipoproteina(a) și degenerarea bioprotezelor valvulare aortice.....	47
5.1. Introducere.....	47
5.2. Material și metode.....	48
5.3. Rezultate.....	52
5.4. Discuții.....	73
5.5. Concluzii.....	77
6. Densitatea țesutului adipos perivascular la nivelul valvei aortice prin tomografie computerizată la pacienții cu stenoză aortică.....	78
6.1. Introducere.....	78
6.2. Material și metode.....	86

6.3. Rezultate.....	93
6.4. Discuții.....	118
6.5. Concluzii.....	121
7. Concluzii și contribuții personale.....	122
Bibliografie.....	126
Anexe.....	144

Problema fundamentală

Valvulopatiile aortice și în special stenoza valvulară aortică, precum și afectarea bioprotezelor valvulare aortice, a reprezentat în ultimii ani o preocupare majoră de sănătate publică. Stenoza aortică este cea mai frecvent întâlnită valvulopatie în țările dezvoltate, cu o prevalență în creștere datorată îmbătrânirii populației [1], ceea ce a condus și la o creștere a ratei de implantare a bioprotezelor valvulare aortice alături de avantajele aduse de evitarea anticoagulării pe termen lung și dezvoltarea implatării valvulare aortice transcater [2].

În momentul de față, nu există terapii eficiente pentru prevenirea sau încetinirea dezvoltării stenozei aortice. Totodată, în ciuda eforturilor din ultimii ani de producere a unor bioproteze valvulare cu o durată de viață mai lungă, durabilitatea lor scăzută continuă să reprezinte o problemă majoră ce le restricționează utilizarea la o categorie limitată de pacienți.

În acest context, considerăm necesară o mai bună înțelegere a fiziopatologiei afectării valvulare aortice și a bioprotezelor valvulare, care să conducă la noi metode de investigare, fezabile și larg disponibile, precum și la potențiale tratamente în aceste patologii.

Stenoza aortică reprezintă o afectare cu progresie lentă, pe durata mai multor ani, a cărei evoluție cuprinde două etape principale. O *etapă de inițiere*, care prezintă numeroase similitudini cu procesul aterosclerotic și care presupune injurie endotelială, infiltrarea și oxidarea particulelor lipidice și un răspuns inflamator caracterizat de infiltrarea cu macrofage, limfocite T și un număr mic de mastocite [3,4]. Această fază este urmată de o *etapă de propagare*, caracterizată de îngroșarea progresivă a valvei prin intrarea într-un cerc vicios ce presupune injurie mecanică, inflamație, fibrozare și calcificare a cuspelor. Astfel, inflamația joacă un rol central în fiziopatologia stenozei aortice pe toată durata evoluției sale [5].

Studiile anterioare ce au investigat rolul imagisticii de fuziune între tomografia cu emisie de pozitroni (PET) și tomografia computerizată (CT) utilizând ca traser 18F-fluorodeoxiglucosa (18F-FDG) în evaluarea inflamației valvulare din stenoza aortică, au demonstrat o captare crescută la pacienții cu scleroză aortică și stenoză aortică comparativ cu lotul control [6]. În plus, captarea crescută a 18F-FDG la momentul înrolării s-a asociat cu progresia ulterioară a stenozei aortice și cu evenimentele clinice adverse [7]. Deși sunt

rezultate promițătoare, PET-CT-ul reprezintă o tehnică imagistică cu costuri ridicate, utilizată în special în cercetare, astfel că o tehnică mai puțin costisitoare și larg disponibilă ar fi utilă pentru o mai bună înțelegere a rolului inflamației în stenoza aortică.

În boala coronariană ischemică, inflamația asociată procesului aterosclerotic poate fi investigat prin măsurarea densității CT a țesutului adipos pericoronarian (PCAT), o tehnică ce pornește de la premisa conform căreia inflamația alterează conținutul de apă al țesutului adipos adiacent. Densitatea PCAT are o valoare cuprinsă între -190 și -30 unități Hounsfield (HU) per voxel, și se presupune că inflamația vasculară coronariană duce la creșterea conținutului de apă în țesutul adipos și implicit la valori mai crescute ale densităților [8]. În principiu, aceeași tehnică imagistică ar putea fi modificată și adaptată pentru evaluarea inflamației asociată valvei aortice.

Degenerarea structurală a bioprotezelor valvulare aortice prezintă numeroși factori de risc și similitudini fiziopatologice cu stenoza aortică, inclusiv incorporarea particulelor lipidice oxidate, formarea celulelor spumoase și inflamația [9-11]. De asemenea, calcificarea cuspelor joacă un rol central în ambele patologii, acționând ca un factor cheie în progresia bolii și apariția evenimentelor clinice [12,13]. Lipoproteina(a) [Lp(a)] este un factor de risc recunoscut în apariția stenozei aortice [14]. În plus, pacienții cu stenoză aortică și nivel seric crescut al Lp(a) prezintă o intensificare a procesului de calcificare la nivelul valvei, progresie mai rapidă a bolii evidențiată ecocardiografic și la CT și necesită o înlocuire valvulară mai rapidă [15-18].

Această lucrare propune evaluarea a doi potențiali noi markeri pentru evaluarea stenozei valvulare aortice și a degenerării bioprotezelor valvulare aortice.

Ipoteza primului studiu a fost că un nou biomarker studiat în bolile cardiovasculare – lipoproteina(a) – ar putea fi asociată cu dezvoltarea degenerării bioprotezelor valvulare aortice, iar ipoteza celui de-al doilea studiu a fost că o nouă tehnică imagistică – măsurarea densității CT a țesutului adipos perivascular la nivelul valvei aortice – ar putea reprezenta o nouă tehnică utilă în evaluarea prezenței și a severității stenozei aortice, precum și a activității bolii și a progresiei acesteia.

Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Obiectivele acestei teze sunt:

1. Investigarea rolului concentrației serice a lipoproteinei(a) ca marker al degenerării bioprotezelor valvulare aortice.
2. Investigarea utilității densității CT a țesutului adipos perivascular la nivelul valvei aortice în detecția și predicția stenozei aortice severe.

Ipotezele acestei teze sunt:

1. Concentrația serică a lipoproteinei(a) ar putea reprezenta un mediator sau determinant al degenerării bioprotezelor valvulare aortice.
2. Densitatea CT a țesutului adipos perivascular la nivelul valvei aortice ar putea reprezenta o tehnică imagistică precisă și reproductibilă de evaluare a prezenței și severității stenozei aortice, precum și a activității și progresiei bolii.

Metodologia generală a cercetării

Acest capitol oferă o imagine generală asupra populațiilor de studiu, a investigațiilor clinice și paraclinice și a analizei statistice din cadrul studiilor. Metodologia detaliată a fiecărui studiu se regăsește în capitolele aferente.

Populațiile din studiu

Cercetarea efectuată ca parte din această teză reprezintă analiza post hoc a datelor provenind de la participanții înrolați în trei studii.

Primul studiu reprezintă analiza post hoc a datelor dintr-un studiu prospectiv ce a investigat degenerarea bioprotezelor valvulare aortice: 18F-Fluoride Assessment of Aortic Bioprosthesis Durability and Outcome (18F-FAABULOUS). Pacienții au fost înrolați la momente diferite față de intervenția de implantare a bioprotezei și au fost evaluați prin multiple tehnici imagistice ca parte din studiu [12,13]. Studiul a fost unul multicentric, însă pentru analiza de față au fost eligibili doar pacienții înrolați într-un singur centru (Edinburgh).

Cel de-al doilea studiu reprezintă analiza post hoc a datelor provenind din două studii clinice randomizate, placebo-controlate, dublu-orb: Study Investigating the Effects of Drugs Used to Treat Osteoporosis on the Progression of Calcific Aortic Stenosis (SALTIRE II) și Dual Antiplatelet Therapy to Reduce Myocardial Injury (DIAMOND) study [19,20]. Pacienții din studiul SALTIRE II au reprezentat cohorta principală de pacienți cu stenoză aortică din cel de-al doilea studiu, în timp ce studiul DIAMOND a furnizat lotul control de pacienți, cei fără stenoză aortică. Acest lot control a fost selectat astfel încât să fie similar lotului de pacienți cu stenoză aortică în ceea ce privește vârsta, sexul și scorul coronarian de calciu. Studiul SALTIRE II a investigat rolul modulatorilor de calciu, denosumab și acid alendronic, de a modifica progresia bolii în stenoza aortică. Participanții au fost evaluați seriat prin ecocardiografie transtoracică, CT și PET-CT cu 18F-fluorură de sodiu (18F-NaF) ca parte din studiu [19]. Studiul DIAMOND a evaluat rolul ticagrelor în reducerea concentrației troponinei serice la pacienții cu plăci coronariene cu risc înalt. Participanții au fost evaluați prin CT și PET-CT cu 18F-NaF ca parte din studiu [20].

Investigațiile din studiu

Participanților le-a fost alocat un număr de identificare la intrarea în studiu. La prima vizită de studiu au fost înregistrate data nașterii, sexul, etnia, simptomele cardiovasculare, statusul de fumător și consumul de alcool. Participanții au fost întrebați despre istoricul medical, medicația actuală și istoricul de reacții adverse la medicamente. S-a efectuat examen clinic tuturor participanților, cu notarea elementelor patologice. De asemenea au fost evaluate înălțimea, greutatea, valorile tensiunii arteriale și a pulsului.

Au fost recoltate probe de sânge la prima vizită și ulterior la intervale de timp predefinite conform protocoalelor aferente. Acestea au fost folosite pentru evaluarea analizelor hematologice și de biochimie de rutină, precum și a biomarkerilor cardiaci, respectiv de turnover osos pentru anumiți participanți. De asemenea, o parte din probe au fost depozitate la -80 °C pentru investigații ulterioare.

S-a efectuat electrocardiogramă (ECG) cu 12 derivații tuturor participanților. Au fost notate prezența aritmiilor, a tulburărilor de conducere, a hipertrofiei ventriculare stângi, a patternului de tip strain și a modificărilor de tip ischemic.

S-a efectuat ecocardiografie transtoracică la înrolare și la intervale de timp predefinite la toți participanții conform protocolului recomandat de ghidurile actuale [21,22]. Au fost achiziționate secțiunile standard ecografice cu efectuarea măsurătorilor standard la examinarea bidimensională, Doppler pulsat și Doppler continuu. Pentru calcularea vitezei maxime, a gradientului mediu, a ariei valvulare aortice, respectiv a ariei funcționale a bioprotezelor au fost achiziționate secțiunile apicale, suprasternale și parasternale drepte pentru toți pacienții. S-a efectuat media a 3 măsurători pentru pacienții aflați în ritm sinusal, respectiv 5 măsurători pentru cei aflați în fibrilație atrială.

Imaginile de CT și PET au fost achiziționate folosind același scanner hibrid (Biograph mCT, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) conform protocoalelor publicate anterior [12,13,19,20]. Pacienților cu frecvență cardiacă >65 bătăi pe minut le-a fost administrat metoprolol oral sau intravenos în absența contraindicațiilor în vederea optimizării calității imaginilor și a limitării expunerii la radiații. S-au achiziționat imagini de CT nativ centrat pe valva aortică cu gating ECG în timpul expirului (40 mAs/rot [CareDose], 120 kV tube voltage, pitch 0.24, field of view 210 mm). La efectuarea CT cu substanță de contrast s-a urmărit obținerea opacifierii arteriale maxime la nivelul rădăcinii aortice, determinarea momentului optim de achiziție a imaginilor efectuându-se prin administrarea a 20 ml de substanță de contrast ca test bolus. Ulterior, pentru achiziția imaginilor s-au administrat 80-100 ml substanță de contrast în funcție de indicele de masă

corporală, cu gating ECG prospectiv (frecvență cardiacă <60 bătăi pe minut) sau retrospectiv (frecvență cardiacă >60 bătăi pe minut) în timpul expirului (330 ms rotation time, 100-120 kV tube voltage, 160-245 mA tube current and 3.8 mm/rotation table feed). Pacienții au fost monitorizați cel puțin 5 minute după investigație pentru identificarea unor potențiale efecte adverse.

O doză țintă de 125 Megabecquerel (MBq) de ¹⁸F-fluorură de sodiu a fost administrată intravenos, cu o doză de radiații estimată de 3 milisievert (mSv). După 60 minute, pacienții au fost aduși în camera de scanare. Pacienții au fost rugați să se așeze, iar electrozii ECG au fost atașați. A fost efectuat CT de corecție (fără substanță de contrast), urmat de achiziția PET cu centrare pe valva aortică. Înregistrarea simultană a ECG a permis fracționarea datelor obținute în urma PET în 4 faze ale intervalului R-R. Substanța de contrast iodată a fost administrată ulterior, urmată de achiziția CT cu substanță de contrast în diastolă.

Analiza statistică

Variabilele continue au fost exprimate ca medie și deviație standard sau ca mediană și interval interquartilic în funcție de tipul de distribuția a datelor. Distribuția normală a datelor a fost explorată folosindu-se testul Shapiro-Wilk și prin inspectarea histogramelor. Variabilele categorice au fost prezentate ca număr și procent. Variabilele continue au fost comparate folosindu-se Student's *t*-test, Mann-Whitney U test, respectiv Wilcoxon signed-rank test în funcție de tipul datelor. Variabilele categorice au fost comparate folosindu-se testele X^2 sau Fisher exact. Datele cu distribuție non-normală au fost transformate logaritmic înainte de introducerea în modelele de regresie și corelații.

Analiza statistică a fost efectuată utilizând programele SPSS (IBM SPSS Statistics pentru Windows, versiunile 26.0 și 28.0.1.0, IBM Corp), Graphpad Prism (GraphPad Prism versiunea 9.3.1 pentru Mac, GraphPad Software, San Diego, CA, USA) și RStudio (RStudio Inc, USA; versiunea 4.1.2). Semnificația statistică a fost considerată pentru o valoare a $p < 0,05$.

Rezumat al rezultatelor

1. Lipoproteina(a) și degenerarea bioprotezelor valvulare aortice

Populația de studiu la înrolare

O sută cinci pacienți au fost recrutați, însă opt dintre aceștia nu au completat investigațiile de la înrolare. Lotul rămas de 97 de pacienți (vârsta medie $75,3 \pm 7,3$ ani, 54% bărbați) au avut o prevalență crescută a factorilor de risc cardiovascular tradiționali și a bolii coronariene ischemice, cu o viteză maximă transprotetică la înrolare de $2,7 [2,3 - 3,0]$ m/s. Dintre aceștia, 76 (78%) de pacienți beneficiaseră în trecut de o bioproteză valvulară aortică implantată chirurgical (56 proteze din pericard bovin, 20 proteze din țesut valvular porcine) și 21 (22%) de pacienți de o bioproteză valvulară aortică implantată transcater. La înrolare, 14 (14%) pacienți prezentau evidență ecografică de degenerare structurală a bioprotezei, 20 (21%) de pacienți prezentau modificări CT sugestive pentru degenerare structurală a bioprotezei (calcificări, îngroșări valvulare non-calcare sau panus), 29 (30%) prezentau captare crescută a $^{18}\text{F-NaF}$ la nivelul cuspelor și 5 (5%) pacienți prezentau disfuncție a protezei.

Concentrația serică a Lp(a) a fost de $19,9 [8,4 - 76,4]$ mg/dl, pacienții din tertila superioară prezentând o concentrație serică a Lp(a) de $91,8 [76,4 - 117,6]$ mg/dl, iar pacienții din tertila mijlocie și inferioară, concentrații de $19,0 [12,8 - 24,5]$ mg/dl, respectiv $5,7 [3,6 - 7,8]$ mg/dl, pacienții din cele 3 categorii considerate având caracteristici similare la înrolare. Comparând tertila superioară cu cele 2 tertile inferioare, considerate ca grup și individual, nu s-au evidențiat diferențe semnificative în privința parametrilor ecocardiografici, a modificărilor CT sau a captării de $^{18}\text{F-NaF}$.

Concentrația serică a Lp(a) a fost similară la pacienții care prezentau și cei care nu prezentau modificări sugestive pentru degenerarea structurală a bioprotezei de orice stadiu ($15,9 [7,7 - 62,7]$ mg/dl versus $31,8 [13,2 - 87,7]$ mg/dl), precum și la pacienții care prezentau și cei care nu prezentau disfuncție de proteză ($18,6 [7,9 - 77,2]$ mg/dl versus $24,8 [22,9 - 38,8]$ mg/dl) ($p > 0,05$ pentru toate). De asemenea, nu s-au evidențiat diferențe în ceea ce privește concentrația serică a Lp(a) la pacienții care prezentau captare normală și cei cu captare crescută a $^{18}\text{F-NaF}$ la PET ($18,6 [7,9 - 76,5]$ mg/dl versus $21,0 [10,3 - 74,0]$ mg/dl, $p = 0,725$).

Urmărire

Nu s-au identificat diferențe semnificative între tertile, considerate fie individual, fie tertila 1 și 2 ca grup comparativ cu tertila 3 în ceea ce privește progresia parametrilor hemodinamici de funcție ai bioprotezelor exprimați ca modificare anuală a vitezei maxime transprotetice, a gradientului mediu, a ariei funcționale a protezei și a raportului vitezelor ($p > 0,05$ pentru toate).

Concentrația serică a Lp(a) considerată ca variabilă continuă nu s-a corelat cu modificarea anuală a vitezei maxime transprotetice ($r = -0,032$, $p = 0,768$), a gradientului mediu ($r = -0,024$, $p = 0,823$), a ariei funcționale a bioprotezei ($r = 0,108$, $p = 0,349$) sau a raportului vitezelor ($r = 0,056$, $p = 0,643$).

La analiza univariată, doar captarea 18F-NaF s-a asociat cu deteriorarea funcției bioprotezelor valvulare, exprimată ca modificarea anuală a vitezei maxime transprotetice.

Mai multe modele de regresie liniară multiplă au fost concepute având ca variabilă dependentă modificarea anuală a vitezei maxime transprotetice. Două dintre modele au considerat ca variabile independente sexul, viteza maximă transprotetică la înrolare, modificările CT, captarea 18F-NaF și concentrația serică a Lp(a) (ca variabilă continuă în primul model și ca variabilă dihotomică definită prin prezența în tertila superioară în al doilea model). În toate modelele, doar captarea 18F-NaF s-a remarcat ca predictor independent al deteriorării funcției bioprotezelor. Concentrația serică a Lp(a) nu s-a evidențiat ca predictor nici când a fost considerată ca variabilă continuă (coeficient nestandardizat $-0,001$ [interval de încredere 95%: $-0,002 - 0,000$]; $p = 0,300$), nici ca variabilă dihotomică (coeficient nestandardizat $-0,067$ [interval de încredere 95%: $-0,166 - 0,031$]; $p = 0,177$), la fel cum nu au fost nici sexul, viteza maximă transprotetică la înrolare sau modificările CT.

Pe durata urmăririi, 11 pacienți au prezentat progresia sau au dezvoltat disfuncție a bioprotezei valvulare de novo, dintre care 2 cu regurgitare, 7 cu stenoză și 2 cu disfuncție mixtă. Concentrația serică a Lp(a) a fost similară la acești pacienți comparativ cu restul participanților din lot ($24,9$ [0,3-92,0] mg/dl versus $15,9$ [7,7-72,4] mg/dl, $p = 0,503$). Nu s-au evidențiat diferențe semnificative între tertile pentru pacienții care prezentau evidență de degenerare a bioprotezelor pe durata urmăririi. Doi pacienți au dezvoltat disfuncție de proteză pe durata celor 2 ani de urmărire, ambii cu o concentrație serică a Lp(a) în cea de-a doua tertilă ($19,0$ [12,8 – 24,5] mg/dl).

Analize suplimentare

Studiile din boala coronariană ischemică au investigat rolul concentrației serice a Lp(a) ca factor de risc cardiovascular, setând ca valori prag concentrațiile de >50, respectiv >70 mg/dl [14,23,24]. Limita superioară a tertilei inferioare din studiul nostru a fost de 50 mg/dl. Analiza suplimentară cu o valoare prag setată la 70 mg/dl a evidențiat rezultate similare cu analiza bazată pe împărțirea lotului în tertile.

Aceeași analiză restricționată la lotul pacienților cu bioproteze implantate chirurgical, respectiv la cei cu proteze din pericard bovin sau țesut valvular porcine, nu a evidențiat o asociere între concentrațiile serice ale Lp(a) și markerii imagistici de degenerare a bioprotezelor.

2. Densitatea țesutului adipos perivascular la nivelul valvei aortice prin tomografie computerizată la pacienții cu stenoză aortică

Populația de studiu

A fost analizată eligibilitatea a 152 de pacienți cu stenoză aortică din studiul SALTIRE II. Douăzeci și trei de pacienți au fost excluși din cauza artefactelor CT care ar fi afectat măsurarea densității țesutului adipos perivascular la nivelul valvei aortice. Alți 9 pacienți nu au avut scor de calciu coronarian interpretabil, astfel cohorta finală a constat din 120 de pacienți cu stenoză aortică. Acești pacienți au fost comparați cu 80 de pacienți fără stenoză aortică selectați din studiul DIAMOND selectați pentru a fi similari ca vârstă, sex și scor de calciu coronarian cu lotul de pacienți cu stenoză aortică.

Pacienții cu stenoză aortică versus lotul control

Deși am investigat 6 metode de explorare, am raportat cu predilecție rezultatele obținute prin metoda ce a investigat densitatea țesutului adipos perivascular în regiunea de interes extinsă de la baza valvei aortice 10 mm către rădăcina aortică și 3 mm circumferențial de la peretele vascular, având în vedere reproductibilitatea bună inter- și intraobservator prin această metodă și limitarea contaminării semnalului dinspre arterele coronare.

Nu s-au evidențiat diferențe semnificative privind densitatea țesutului adipos perivascular la nivelul valvei aortice între pacienții cu stenoză aortică și lotul control fără stenoză aortică (-62,4 [-68,7 ; -56,5] HU versus -61,2 [-65,3 ; -55,6] HU, $p = 0,099$).

Densitatea țesutului adipos perivascular la nivelul valvei aortice s-a corelat slab cu densitatea țesutului adipos pericoronarian (PCAT) la nivelul arterei coronare drepte (ACD) ($r=0,32$, $p=0,001$).

În acest lot extins de pacienți, analiza univariată a arătat ca singure variabile asociate cu densitatea țesutului adipos perivascular la nivelul valvei aortice obezitatea ($p < 0,001$), statusul de fumător ($p = 0,016$), densitatea PCAT la nivelul ACD ($p < 0,001$) și prezența stenozei aortice ($p = 0,048$). La regresie liniară multiplă însă doar obezitatea (coeficient nestandardizat $-0,077$ [interval de încredere 95%: $-0,112$; $-0,033$]; $p = 0,001$) și densitatea PCAT la nivelul ACD (coeficient nestandardizat $0,005$ [interval de încredere 95%: $0,002$; $0,008$]; $p < 0,001$) au fost singurii factori care s-au asociat cu densitatea țesutului adipos perivascular la nivelul valvei aortice.

Pacienții cu grade diferite de severitate a stenozei aortice

Caracteristile de la înrolare au fost similare între pacienții cu stenoză aortică ușoară, medie și severă, inclusiv scorul de calciu coronarian. Nu s-au evidențiat diferențe semnificative în ceea ce privește densitatea țesutului adipos perivascular la nivelul valvei aortice între cele 3 grupuri menționate ($-60,2$ [$-66,9$; $-55,1$] HU versus $-62,8$ [$-69,6$; $-56,8$] HU versus $-62,3$ [$-69,3$; $-55,4$] HU, $p > 0,05$ pentru toate).

Nu s-a identificat o asociere între densitatea țesutului adipos perivascular la nivelul valvei aortice și parametrii ecografici de la înrolare. De asemenea, nu s-a identificat o asociere cu scorul de calciu la nivelul valvei aortice evaluat prin CT sau cu activitatea bolii evaluată prin captarea la PET a $^{18}\text{F-NaF}$. Și în lotul restrâns la pacienții cu stenoză aortică, doar obezitatea (coeficient nestandardizat $-0,074$ [interval de încredere 95%: $-0,128$; $-0,019$]; $p = 0,009$) și densitatea PCAT la nivelul ACD (coeficient nestandardizat $0,005$ [interval de încredere 95%: $0,002$; $0,008$]; $p = 0,002$) s-au evidențiat ca unici predictorii ai densității țesutului adipos perivascular la nivelul valvei aortice la regresia liniară multiplă.

Progresia bolii

Nu s-a identificat o corelație între densitatea țesutului adipos perivascular la nivelul valvei aortice la înrolare și parametrii de progresie a bolii evaluați prin modificarea anuală a vitezei maxime transvalvulare aortice ($r = 0,072$; $p = 0,458$), a scorului de calciu la nivelul valvei aortice evaluat prin CT ($r = 0,108$; $p = 0,265$), a $^{18}\text{F-NaF}$ TBR_{max} ($r = -0,036$; $p = 0,719$) sau a $^{18}\text{F-NaF}$ TBR_{mean} ($r = -0,031$; $p = 0,759$).

Alte metode de investigare a densității țesutului adipos perivascular

Rezultatele au fost similare când au fost investigate celelalte metode de analiză a densității țesutului adipos perivascular la nivelul valvei aortice fără a se evidenția o asociere clară între valorile densității țesutului adipos perivascular și prezența, severitatea stenozei aortice, activitatea bolii sau progresia acesteia.

Concluzii și contribuții personale

În această teză ne-am propus investigarea a doi potențiali noi markeri pentru evaluarea stenozei valvulare aortice și a degenerării bioprotezelor valvulare aortice.

1. Lipoproteina(a) și degenerarea bioprotezelor valvulare aortice

În primul studiu, am investigat asocierea dintre concentrația serică a Lp(a) și degenerarea structurală a bioprotezelor valvulare aortice într-o analiză post hoc a datelor dintr-un studiu prospectiv de imagistică multimodală ce a investigat degenerarea bioprotezelor valvulare aortice: 18F-Fluoride Assessment of Aortic Bioprosthesis Durability and Outcome (18F-FAABULOUS).

În acest studiu am demonstrat că nu există o asociere între concentrația serică a Lp(a) și prezența sau progresia degenerării structurale a bioprotezelor aortice. Nu s-a evidențiat această asociere nici cu parametrii ecografici, nici cu modificările CT sau cu captarea 18F-NaF la PET care au oferit o evaluare comprehensivă a funcției bioprotezelor la aproape 100 de pacienți.

În concluzie, concentrațiile serice ale Lp(a) nu par a fi un determinant major sau un mediator al degenerării bioprotezelor valvulare aortice [25].

Considerăm că este necesară continuarea cercetărilor pe această temă care să ne ofere o mai bună înțelegere a fiziopatologiei degenerării bioprotezelor valvulare și dezvoltarea de noi terapii care să prevină sau să încetinească progresia acestei patologii.

2. Densitatea țesutului adipos perivascular la nivelul valvei aortice prin tomografie computerizată la pacienții cu stenoză aortică

În cel de-al doilea studiu, ne-am propus investigarea unei noi tehnici de imagistică CT, densitatea țesutului adipos perivascular la nivelul valvei aortice, ca marker de evaluare a inflamației la pacienții cu stenoză aortică. Pentru aceasta am investigat asocierea densității țesutului adipos perivascular la nivelul valvei aortice cu prezența, severitatea stenozei aortice, activitatea și progresia bolii.

În prima parte a studiului, nu s-a putut demonstra o diferență între valorile densității țesutului adipos perivascular la nivelul valvei aortice la pacienții cu stenoză aortică comparativ cu lotul control de pacienți fără stenoză aortică, similari cu primul lot ca vârstă, sex și scor de calciu coronarian.

Cea de-a doua parte a studiului s-a concentrat pe evaluarea densității țesutului adipos perivascular la nivelul valvei aortice la pacienții cu grade diferite de severitate a stenozei aortice și corelarea cu diferiți parametri imagistici de evaluare a activității și progresiei bolii. Nu s-au identificat diferențe semnificative în ceea ce privește valorile densității țesutului adipos perivascular la nivelul valvei aortice între pacienții cu stenoză aortică cu severitatea de diferite grade și nu s-a evidențiat o asocieră a acestui nou parametru cu parametrii ecografici de la înrolare, scorul de calciu CT al valvei aortice sau activitatea bolii evaluată prin captarea 18F-NaF. De asemenea, nu s-a remarcat o asocieră a densității țesutului adipos perivascular la nivelul valvei aortice cu parametrii de progresie a bolii, evaluați prin tehnicile imagistice menționate.

În concluzie, studiul nostru indică faptul că, în timp ce în boala coronariană ischemică, evaluarea densității țesutului adipos pericoronarian este un marker imagistic util în evaluarea inflamației [26], la pacienții cu stenoză aortică, evaluarea densității țesutului adipos perivascular la nivelul valvei aortice nu pare a avea o valoare similară. Este necesară continuarea studiilor în direcția identificării unui marker fezabil pentru investigarea procesului inflamator asociat stenozei aortice.

Bibliografie selectivă

1. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal* 2021; 43: 561–632.
2. Salaun E, Mahjoub H, Dahou A, et al. Hemodynamic deterioration of surgically implanted bioprosthetic aortic valves. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72:241-251.
3. Goody PR, Hosen MR, Christmann D, et al. Aortic Valve Stenosis: From Basic Mechanisms to Novel Therapeutic Targets. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2020; 40:885–900.
4. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, et al. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994; 90:844–853.
5. Côté N, Mahmut A, Bosse Y, et al. Inflammation is associated with the remodeling of calcific aortic valve disease. *Inflammation* 2013; 36: 573–581.
6. Dweck MR, Jenkins WS, Vesey AT, et al. 18F-sodium fluoride uptake is a marker of active calcification and disease progression in patients with aortic stenosis. *Circulation. Cardiovascular imaging* 2014; 7: 371–378.
7. Jenkins WS, Vesey AT, Shah AS, et al. Valvular (18)F-Fluoride and (18)F-Fluorodeoxyglucose Uptake Predict Disease Progression and Clinical Outcome in Patients With Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; 66:1200–1201.
8. Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Science translational medicine* 2017; 9(398), eaal2658.
9. Shetty R, Pibarot P, Audet A, et al. Lipid-mediated inflammation and degeneration of bioprosthetic heart valves. *Eur J Clin Invest*. 2009;39:471-80.
10. Bottio T, Thiene G, Pettenazzo E, et al. Hancock II bioprosthesis: a glance at the microscope in mid-long-term explants. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:99-105.
11. Kostyunin A, Mukhamadiyarov R, Glushkova T, et al. Ultrastructural pathology of atherosclerosis, calcific aortic valve disease, and bioprosthetic heart valve degeneration: commonalities and differences. *Int J Mol Sci*. 2020; 21:7434.

12. Cartlidge TRG, Doris MK, Sellers SL, et al. Detection and prediction of bioprosthetic aortic valve degeneration. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73:1107–1119.
13. Kwiecinski J, Tzolos E, Cartlidge TRG, et al. Native aortic valve disease progression and bioprosthetic valve degeneration in patients with transcatheter aortic valve implantation. *Circulation*. 2021; 144:1396-1408.
14. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al. Use of lipoprotein(a) in clinical practice: a biomarker whose time has come. A scientific statement from the national lipid association. *J Clin Lipidol*. 2019; 13:374-392.
15. Gencer B, Kronenberg F, Stroes ES, Mach F. Lipoprotein(a): the revenant. *Eur Heart J*. 2017; 38:1553–1560.
16. Zheng KH, Tsimikas S, Pawade T, et al. Lipoprotein(a) and oxidized phospholipids promote valve calcification in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73:2150-2162.
17. Després AA, Perrot N, Poulin A, et al. Lipoprotein(a), Oxidized Phospholipids, and Aortic Valve Microcalcification Assessed by 18F-Sodium Fluoride Positron Emission Tomography and Computed Tomography. *CJC Open*. 2019; 1:131-140.
18. Capoulade R, Yeang C, Chan KL, et al. Association of Mild to Moderate Aortic Valve Stenosis Progression With Higher Lipoprotein(a) and Oxidized Phospholipid Levels: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2018; 3:1212–7.
19. Pawade TA, Doris MK, Bing R, et al. Effect of Denosumab or Alendronic Acid on the Progression of Aortic Stenosis: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2021; 143:2418–2427.
20. Moss AJ, Dweck MR, Doris MK, et al. Ticagrelor to Reduce Myocardial Injury in Patients With High-Risk Coronary Artery Plaque. *JACC. Cardiovascular imaging* 2020; 13:1549–1560.
21. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2015; 28:1–39.e14.
22. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of*

Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography 2019; 32:1–64.

23. Kaiser Y, Daghem M, Tzolos E, et al. Association of Lipoprotein(a) With Atherosclerotic Plaque Progression. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 79:223–233.
24. Welsh P, Welsh C, Celis-Morales CA, et al. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease: prediction, attributable risk fraction, and estimating benefits from novel interventions. *Eur J Prev Cardiol.* 2022; 28:1991-2000.
25. **Botezatu SB**, Tzolos E, Kaiser Y, et al. Serum lipoprotein(a) and bioprosthetic aortic valve degeneration. *European heart journal. Cardiovascular Imaging* 2023; jeac274. Advance online publication.
26. Yu X, **Botezatu S**, Tzolos E, et al. Pericoronary adipose tissue CT attenuation in coronary artery plaque inflammation. *Heart (British Cardiac Society)* 2023; 109:485–493.

Lista lucrărilor științifice publicate

Tema: Valvulopatii și bioproteze valvulare

Prim autor

Articole publicate în reviste de specialitate

- **Botezatu SB***, Tzolos E*, Kaiser Y, Cartlidge TRG, Kwiecinski J, Barton AK, Yu X, Williams MC, van Beek EJR, White A, Kroon J, Slomka PJ, Popescu BA, Newby DE, Stroes ESG, Zheng KH, Dweck MR. Serum lipoprotein(a) and bioprosthetic aortic valve degeneration. European heart journal. Cardiovascular Imaging 2023; jeac274. Advance online publication. (Factor de impact 9.130) (Capitolul 5)
<https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac274>
- Yu X*, **Botezatu S***, Tzolos E, Dey D, Kwiecinski J. Pericoronary adipose tissue CT attenuation in coronary artery plaque inflammation. Heart (British Cardiac Society) 2023; 109(6), 485–493. (Factor de impact 7.369) (Capitolul 6)
<http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2022-321158>

Prezentări orale

- **Botezatu SB***, Tzolos E*, Kaiser Y, Cartlidge TRG, Kwiecinski J, Barton AK, Yu X, Williams MC, van Beek EJR, White A, Kroon J, Slomka PJ, Popescu BA, Newby DE, Stroes ESG, Zheng KH, Dweck MR. Serum lipoprotein(a) and bioprosthetic aortic valve degeneration. Prezentare orală în cadrul celui de-al 61-lea Congres Național de Cardiologie, 21-24 Septembrie 2022, distins cu Premiul al III-lea în cadrul Sesiunii Tânărului Investigator.

Abstracte

- **Botezatu SB**, Beladan CC, Călin A, Rosca M, Mateescu AD, Iosifescu AG, Platon P, Ginghină C, B.A. Popescu BA. Acute Heart Failure after 15 years with a bioprosthetic mitral valve, Clinical Case Poster session 6, European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, Volume 18, Issue suppl_3, 1 December 2017, Pages iii365–iii378 (Factor de impact 9.130).

Co-autor

Articole publicate în reviste de specialitate

- Călin A, Mateescu AD, Roșca M, Beladan C, Enache R, Gurzun MM, Călin C, **Botezatu S**, Ginghină C, Popescu BA. Clinical and echocardiographic characteristics of the flow-gradient patterns in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction, Romanian Journal of Cardiology, Vol. 26, No. 3, 2016.
<https://www.romanianjournalcardiology.ro/arhiva/clinical-and-echocardiographic-characteristics-of-the-flow-gradient-patterns-in-patients-with-severe-aortic-stenosis-and-preserved-left-ventricular-ejection-fraction/>
- Călin A, Mateescu AD, Rosca M, Beladan CC, Enache R, **Botezatu S**, Cosei I, Călin C, Simion M, Ginghină C, Popescu AC, Popescu BA. Left atrial dysfunction as a determinant of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction, Int J Cardiovasc Imaging 2017; 33:1939-1947 (Impact Factor 2.316).
<https://link.springer.com/article/10.1007/s10554-017-1211-2>
- Mateescu AD, Călin A, Beladan C, Roșca M, Enache R, Băicuș C, **Botezatu S**, Ginghină C, Popescu BA. Left Atrial Dysfunction as an Independent Correlate of Heart Failure Symptoms in Patients With Severe Aortic Stenosis and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction, Journal of the American Society of Echocardiography 2019; 32:257-266 (Impact factor 7.722).
[https://www.onlinejase.com/article/S0894-7317\(18\)30648-5/fulltext](https://www.onlinejase.com/article/S0894-7317(18)30648-5/fulltext)

Abstracte

- Beladan CC, Călin A, Mateescu A, Roșca M, Enache R, **Botezatu S**, Majină N, Călin C, Ginghină C, Popescu BA. Left atrial dysfunction as a pathway to heart failure symptoms in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction, European Heart Journal, Volume 38, Issue suppl_1, 1 August 2017, ehx502.P1642.
- Mateescu AD, Călin A, Roșca M, Beladan C, Enache R, **Botezatu S**, Majină N, Călin C, Ginghină C, Popescu BA. Left ventricular concentric remodeling versus concentric hypertrophy in patients with severe aortic stenosis and preserved ejection fraction - echographic characteristics and prognostic implications, European Heart Journal, Volume 38, Issue suppl_1, 1 August 2017, ehx493.P6322.

- Călin A, Mateescu AD, Roșca M, Enache R, Beladan CC, Coșei I, Ciupercă D, **Botezatu S**, Ginghină C, Popescu BA. Left ventricular remodelling patterns in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction, Poster Session 5, European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, Volume 18, Issue suppl_3, 1 December 2017, Pages iii319–iii353.
- Călin A, Beladan CC, Mateescu AD, Roșca M, Enache R, Gurzun MM, Călin C, **Botezatu S**, Ginghină C, Popescu BA. A real-world three year outcome study in symptomatic patients with isolated severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction, Poster session 6, European Heart Journal – Cardiovascular Imaging, Volume 18, Issue suppl_3, 1 December 2017, Pages iii379-iii414.
- Calin A, Mateescu AD, Rosca M, Beladan CC, Enache R, Ciuperca D, **Botezatu S**, Calin C, Ginghina C, Popescu BA. Left ventricular myocardial work efficiency as an independent correlate of the presence of heart failure in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction, European Heart Journal, Volume 39, Issue suppl_1, August 2018, ehy565.P1760.
- Mateescu AD, Călin A, Beladan C, Roșca M, Enache R, **Botezatu S**, Cadil D, Ciupercă D, Călin C, Ginghină C, Popescu BA. Low flow severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction – echocardiographic characteristics and prognostic implications, European Heart Journal - Cardiovascular Imaging (2019) 20 (supplement 1), i591.
- Mateescu AD, Calin A, Rosca M, Beladan CC, Enache R, Cadil C, Parasca CA, **Botezatu S**, Ginghina C, Popescu BA. The prognostic value of preoperative left atrial volume after surgical aortic valve replacement in patients with isolated severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction, European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, Volume 21, Issue Supplement_1, January 2020, jez319.154.
- Beladan C, Calin A, Mateescu AD, Rosca M, Enache R, Cadil D, Parasca CA, **Botezatu S**, Ginghina C, Popescu BA. Anemia and its impact on clinical, echocardiographic parameters and prognosis in patients with severe aortic stenosis and normal left ventricular ejection fraction, European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, Volume 21, Issue Supplement_1, January 2020, jez319.307.