

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "CAROL DAVILA",
BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ GENERALĂ**

***TORTUOZITATEA ARTERELOR CORONARE EPICARDICE NON-
OBSTRUCTIVE CA MARKER DE REMODELARE VASCULARĂ LA
PACIENȚII CU DISFUNȚIE DIASTOLICĂ DE VENTRICUL STÂNG***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. GHEORGHE ANDREI DAN

Student-doctorand:

Dumitru Emilian Mihai

2023

Cuprins

Listă lucrări publicate.....	3
Index figuri.....	4
Index tabele	4
I. Partea generală.....	5
1. Tortuozitatea arterelor coronare	5
1.1. Istoric, clasificare, epidemiologie si prognostic	5
1.2. Tortuozitatea coronariană-implicații practice.....	8
1.3 Ischemia cu artere coronare non-obstructive (INOCA).....	8
2. Disfuncția diastolică	9
2.1 Definiție, clasificare si prognostic	9
2.2 Remodelarea arterelor coronare non-obstructive.....	9
3. Tortuozitatea arterelor coronare și factorii de risc cardiovasculari	10
4. Stadiul actual al cunoașterii.....	11
II. Partea specială-Contribuții personale.....	12
5. Obiectivele generale	12
6. Material și metodă.....	12
7. Studiul I-Tortuozitatea arterelor coronare și disfuncția diastolică	15
7.1 Ipoteza de lucru si obiectivele specifice	15
7.2 Rezultate	15
8. Studiul II-Tortuozitatea arterelor coronare și mortalitatea generală	28
8.1 Ipoteza de lucru si obiectivele specifice	28
8.2 Rezultate	28
9. Concluzii si contribuții personale.....	32
Bibliografie:	35

Listă lucrări publicate

1. **Dumitru Emilian Mihai**, Ioana Lupasteanu, Gheorghe Andrei Dan. Impact of coronary artery tortuosity in ischemic and non-ischemic cardiovascular pathology. Rom. J. Intern. Med.,2021.59, 2, 119-126. <https://sciendo.com/article/10.2478/rjim-2021-0003>. **IF:1.9**
2. **Dumitru Emilian Mihai**, Caterina Delcea, Buzea Cătălin Adrian, Sabina Balan, Gheorghe Andrei Dan. Coronary artery tortuosity and mid-term all-cause mortality of patients with ischemia and non-obstructive coronary arteries. Volume & Issue: AHEAD OF PRINT. <https://doi.org/10.2478/rjim-2023-0019>. **IF:1.9** (Studiul II: Tortuozitatea arterelor coronare și mortalitatea generală, Capitol 10, pag. 114-130)
3. Simona Caraiola, Laura Voicu, Dragoș Cașu, Elena Armășoiu, Claudia Oana Cobilinschi, **Emilian Mihai** and Răzvan Adrian Ionescu. Chronic Complete Distal Aortic Occlusion and Pulmonary Embolism—Atypical Antiphospholipid Syndrome? Diagnostics (Basel). 2023 Apr; 13(7): 1346. doi: 10.3390/diagnostics13071346. **IF: 3.992**

Citări:

1. Petra Zebic Mihic, Sandra Saric, Ines Bilic Curcic, Ivan Mihaljevic, Iva Juric. The Association of Severe Coronary Tortuosity and Non-Obstructive Coronary Artery Disease. Medicina. 2023 Sep 7; 59 (9). <https://www.mdpi.com/1648-9144/59/9/1619>.

Prezentări:

1. **Dumitru Emilian Mihai** ”Difficult decisions in a STEMI patient with a large amount of thrombus”, EuroPCR, Paris, 24 mai 2018. <https://www.pconline.com/Courses/EuroPCR/Programme/2018/Course-Programme?day=1527112800>.

Postere:

1. **Dumitru Mihai** ” To pace or not? A challenge in vasospastic angina associated with paroxysmal atrioventricular block” , **Acute Cardiovascular Care 2018.**
<https://esc365.escardio.org/presentation/168006>

Index figuri

Figura 1-1 Tortuozitate coronariană severă conform clasificării Eleid	6
Figura 1-2 Markeri de severitate ai tortuozității arterelor coronare	7
Figura 7-1 Disfuncția diastolică și tortuozitatea arterelor coronare.....	20
Figura 7-2 Disfuncția diastolică grad I și tortuozitatea arterelor coronare.....	21
Figura 7-3 Testele de stres pozitive și tortuozitatea arterelor coronare	22
Figura 7-4 Boala renală cronică și tortuozitatea arterelor coronare	23
Figura 7-5 Hipotiroidismul și tortuozitatea arterelor coronare	24
Figura 7-6 Hipertensiunea arterială și tortuozitatea arterelor coronare.....	25

Index tabele

Tabel 7-1 Caracteristicile de bază ale pacienților cu disfuncție diastolică.....	16
Tabel 7-2 Caracteristicile de bază ale pacienților fără disfuncție diastolică	17
Tabel 7-3 Distribuția tortuozității arterelor coronariene epicardice	19
Tabel 7-4 Parametri statistici curbe ROC pentru tortuozitatea coronariană și disfuncția diastolică.....	20
Tabel 7-5 Parametri statistici curbe ROC pentru tortuozitatea coronariană și disfuncția diastolică grad I	21
Tabel 7-6 Parametri statistici curbe ROC pentru testele de stres pozitive și tortuozitatea coronariană	22
Tabel 7-7 Parametri statistici curbe ROC pentru boala renală cronică și tortuozitatea coronariană.....	23
Tabel 7-8 Parametri statistici curbe ROC pentru hipotiroidism și tortuozitatea coronariană	24
Tabel 7-9 Parametri statistici curbe ROC pentru hipertensiunea arterială și tortuozitatea coronariană	25
Tabel 7-10 Vârsta în funcție de disfuncția diastolică și tortuozitatea coronariană	26
Tabel 7-11 Sexul pacienților în funcție de disfuncția diastolică și tortuozitatea coronariană	26
Tabel 7-12 Distribuția HTA în funcție de disfuncția diastolică și tortuozitatea coronariană	27
Tabel 8-1 Distribuția severității tortuozității coronariene în lotul pacienților cu TAC	28
Tabel 8-2 Analiza univariată a predictorilor de mortalitate generală la pacienții cu TAC	29
Tabel 8-3 Impactul severității TAC asupra mortalității generale	30
Tabel 8-4 Predictorii independenți pentru mortalitatea generală la pacienții cu TAC	31

I. Partea generală

1. Tortuozitatea arterelor coronare

1.1. Istoric, clasificare, epidemiologie si prognostic

Prima mențiune cunoscută despre tortuozitatea vaselor aparține lui Leonardo da Vinci, care în desenele sale reprezentând anatomia umană observă că vasele de la nivelul antebrațului la persoanele în vârstă sunt mai tortuoase comparativ cu cele ale persoanelor tinere(1). În 1921 Gross L. susținea în cercetările sale că tortuozitatea coronariană nu poate apărea mai devreme de decada a treia de viață, dar Spalteholz W. a observat prezența tortuozității coronariene chiar la nou-născuți, pentru ca doar puțin mai târziu, în 1929, Whitten M.B și Barnes A. R. să susțină că apare ca urmare alungirii arterelor între două puncte fixe, fără a o corela cu vârsta(2).

În practica zilnică, tortuozitatea arterelor coronare (TAC) este definită simplist ca o înșiruire de bucle și cuduri pe traseul unei artere coronare epicardice mai mare de 2 mm în diametru, estimată vizual. În schimb, atunci când vorbim de clasificarea acesteia lucrurile se schimbă substanțial. Clasificarea prin metode calitative este făcută prin vizualizarea curburilor și buclilor. Clasificarea pe baza metodelor cantitative este mult mai exhaustivă.

- cel mai frecvent utilizată clasificare în studiile clinice este cea a lui Eleid care are trei grade de severitate și care definește și un scor de tortuozitate pentru întregul arbore coronarian. **Tortuozitate coronariană ușoară:** ≥ 3 cuduri consecutive între 45° și 90° la nivelul unei artere epicardice >2 mm sau ≥ 3 cuduri consecutive între 90° și 180° la nivelul unui vas epicardic <2 mm la sfârșitul diastolei; **tortuozitate coronariană moderată:** ≥ 3 cuduri consecutive între 90° și 180° la nivelul unei coronare epicardice >2 mm; **tortuozitate coronariană severă:** ≥ 2 cuduri consecutive $\geq 180^\circ$ la nivelul unei coronare epicardice >2 mm (FIGURA 1-1). Pentru fiecare grad de severitate avem un scor, respectiv: 0-fără; 1-ușoară; 2-moderată; 3-severă. Indicele global al tortuozității (IGT) este suma fiecărui scor pentru cele trei artere coronare epicardice principale(3).

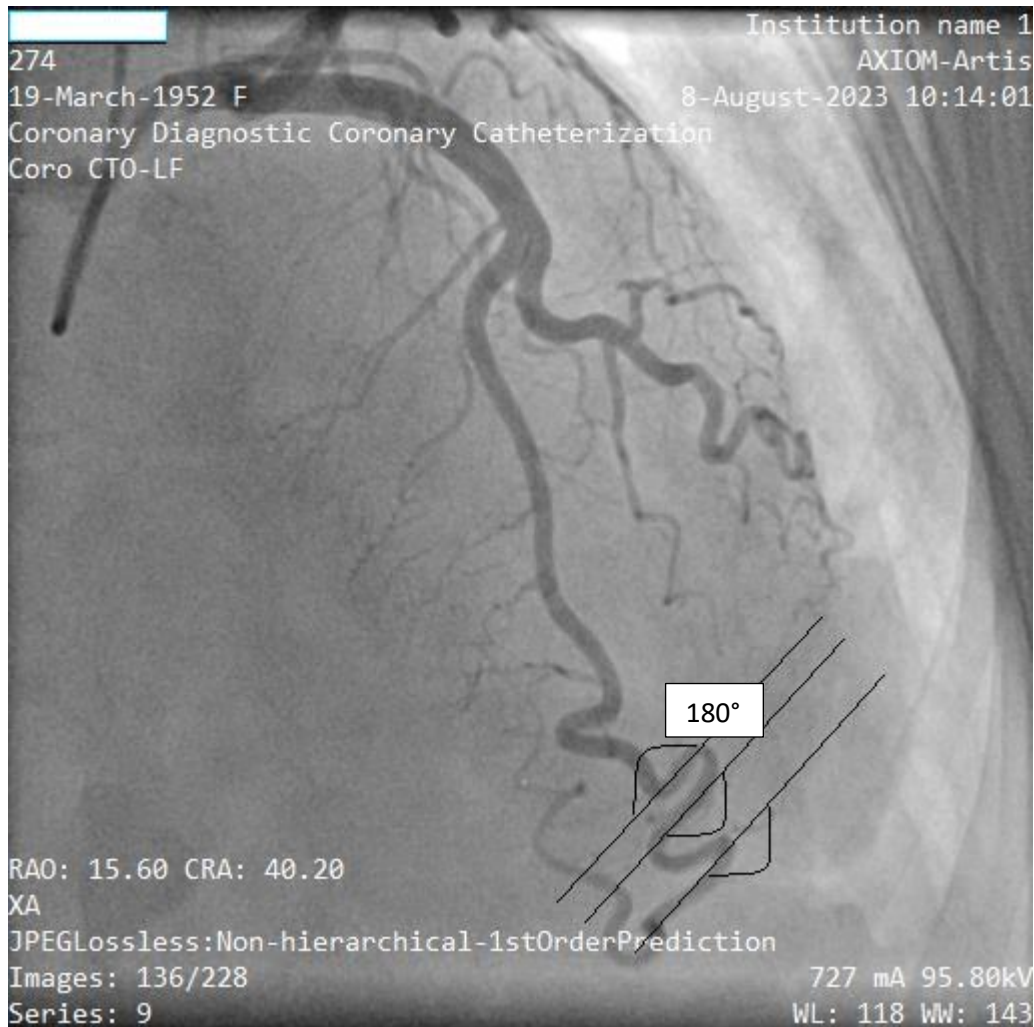


FIGURA 1-1 TORTUOZITATE CORONARIANĂ SEVERĂ CONFORM CLASIFICĂRII ELEID

Pe lângă stadializarea pe numărul de bucle și unghiuri, Eleid a identificat și trei markeri de severitate ai tortuozității coronariene (FIGURA 1-2). Aceștia sunt:

1. simetria intravasculară: prezența buclelor simetrice cu unghiuri similare pe toată lungimea vasului;
2. simetria multivasculară: prezența buclelor simetrice cu unghiuri similare pe toată lungimea vasului, prezentă pe mai mult de două vase;
3. semnul tirbușonului: aspect elicoidal al vasului cu un unghi $\geq 360^\circ$, perpendicular pe planul epicardic;

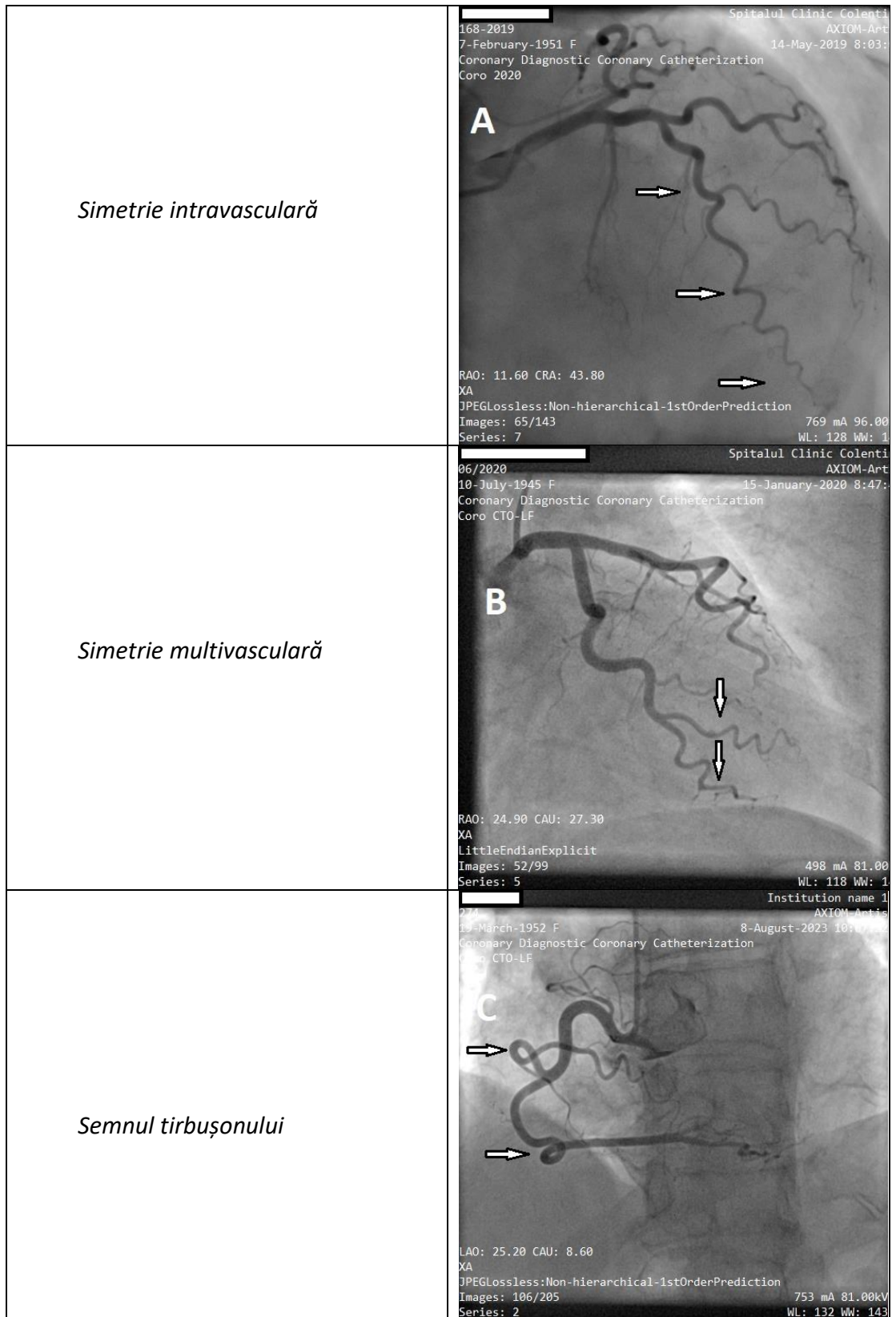


FIGURA 1-2 MARKERI DE SEVERITATE AI TORTUOZITĂȚII ARTERELOR CORONARE

Epidemiologia acestei modificări de anatomie coronariană se bazează pe evaluările coronarografice raportate în literatură. Prevalența TAC la coronarografie variază între 12% și 40% și este mai frecventă la femei comparativ cu bărbații(4,5). De asemenea, este mai frecventă la pacienții fără leziuni coronariene obstructive, aceștia fiind afectați în procent de 60%(4). Cel mai frecvent este afectată ACx, apoi ADA și cel mai puțin ACD(6).

Prognosticul acestor pacienți este un subiect larg dezbătut în condițiile în care nu este clar cunoscut la momentul actual dacă TAC este proces adaptativ cu impact pozitiv asupra evenimentelor cardiovasculare adverse majore, a mortalității cardiovasculare și a celei globale sau un proces maladaptativ cu impact negativ asupra end-point-urilor enumerate mai sus. Cel puțin pentru pacienții cu INOCA datele susțin că TAC are un impact pozitiv asupra supraviețuirii și a evenimentelor cardiovasculare adverse majore. Din literatură avem un singur studiu care abordează acest subiect, cu o durată de urmărire de doar 2.4 ± 0.5 ani(4).

1.2. Tortuozitatea coronariană-implicații practice

Deși nu este frecvent asociată cu leziunile coronariene obstructive, prezența TAC la pacienții cu leziuni coronariene obstructive poate pune serioase probleme pe parcursul procedurilor de revascularizare coronariană percutană. Un alt aspect important este legat de impactul TAC atunci când vine vorba de explorări invazive funcționale. În special, când vorbim de tortuozitate severă rezultatele înregistrate la măsurarea FFR, iFR, CFR sau a IMR (index of microvascular resistance) pot fi alterate prin contactul ghidurilor de măsurare la nivelul punctelor de inflexiune, rezultatul fiind acutizarea buclelor și alterarea fluxului distal. Acest proces de acutizare a buclelor în zonele de contact cu ghidurile de angioplastie, mai ales cele cu suport crescut, poate duce chiar la închiderea completă a vasului, proces care se numește ”Concertina effect”(7).

1.3 Ischemia cu artere coronare non-obstructive (INOCA)

Pentru prima dată, în mai 2016, Comitetul Bolilor Cardiovasculare la Femei, parte componentă a Colegiului American de Cardiologie, în comun cu Institutul Inimii, Plămânilor și Sângelui din Statele Unite ale Americii, Asociația Americană a Inimii și Societatea Europeană de Cardiologie au constituit primul grup de lucru în vederea elaborării unui consens privind sindromul ischemiei miocardice cu artere coronare epicardice non-obstructive. Date recente

arată că cele mai multe sindroame de ischemie coronariană cronică apar la pacienți cu artere coronare non-obstructive sau deschise(8). În SUA, baza de date WISE (Women's Ischemic Syndrome Evaluation) sugerează că aprox. 3-4 milioane de femei și bărbați cu semne și simptome sugestive de ischemie miocardică nu au leziuni coronariene obstructive. Acești pacienți supun sistemele de sănătate unor costuri similare cu pacienții cu leziuni coronariene obstructive și au o rată a dizabilităților asemănătoare, atât în SUA cât și în Uniunea Europeană(9)(10).

2. Disfuncția diastolică

2.1 Definiție, clasificare și prognostic

Diastola are ca fundament funcția lusitropă, aceasta fiind o componentă importantă a ciclului cardiac în timpul căreia umplerea optimă a ventriculilor determină volumul bătaie al ciclului cardiac următor. Cei mai importanți determinanți ai funcției diastolice sunt *relaxarea miocardică* și *rigiditatea pereților*. Identificarea și cuantificarea disfuncției diastolice se face indirect pe baza parametrilor ecografici sau direct, mult mai costisitor, prin măsurători hemodinamice invazive.

Prima clasificare a disfuncției diastolice general acceptată a fost elaborată în 2009 de către Societatea Americană de Ecocardiografie.

2.2 Remodelarea arterelor coronare non-obstructive

Datele privind tortuozitatea coronariană ca și componentă remodelării vasculare sunt extrem de limitate. O analiză foarte importantă a observat *dilatarea arterială*, *elongarea cu apariția tortuozității și hiperplazia intimală* ca răspuns la expunerea secvențială la stres parietal scăzut sau crescut(11). Statusul proinflamator cu nivel scăzut frecvent întâlnit la pacienții cu HFpEf a fost considerat elementul central în remodelarea vasculară și moartea celulelor endoteliale, inducând astfel scăderea elastanței arteriale și a perfuziei miocardice. Al doilea mecanism incriminat este tonusul vasomotor simpatic crescut care poate rezulta din activarea sistemului simpatic secundar statusului inflamator(12).

3. Tortuozitatea arterelor coronare și factorii de risc cardiovasculari

3.1 Tabagismul

În momentul de față nu există date care să investigheze corelația directă dintre TAC și tabagism. Prin complexitatea compușilor toxici pe care îi aduce în organismul uman, fumatul a fost identificat ca predictor al oricărei forme de manifestare a ischemiei miocardice independent de localizarea la nivelul arborelui coronarian(13).

3.2 Diabetul zaharat tip 2

Singurul studiu care a investigat o corelație directă între diabetul zaharat și tortuozitatea coronariană a observat o prevalență a acestuia de 37%, comparativ cu 50% la pacienții fără tortuozitate coronariană(5).

3.3 Dislipidemia

Mai multe lucrări care au abordat tema tortuozității coronariene și factorii de risc cardiovascular au observat o distribuție aproximativ egală a dislipidemiei în grupurile cu TAC cât și în grupurile fără TAC(4,5). În literatură există date contradictorii care arată o corelație între niveluri crescute de LDL-colesterol și TAC la femei(14).

3.4 Hipertensiunea arterială

Majoritatea datelor existente în literatură au identificat corelația dintre TAC și hipertensiunea arterială(4,15,16). Alte date din literatură indică chiar asocierea dintre gradul hipertensiunii arteriale și severitatea TAC sau faptul că hipertensiunea arterială este un predictor independent pentru dezvoltarea TAC(17,18).

3.5 Vârsta

Factorii de risc pentru INOCA sunt vârsta, statusul postmenopausal, diabetul zaharat, dislipidemia, hipertensiunea și hipertrofia ventriculară stângă. Date robuste din literatură identifică vârstă înaintată ca fiind asociată cu tortuozitatea arterelor coronare(19–22).

3.6 Sexul

Este bine cunoscut faptul că tortuozitatea coronariană este asociată cu sexul feminin(4,23–25). La mijloc sunt diferențe anatomice și hormonale care fac ca această remodelare conformațională a arborelui coronarian să fie mult mai frecventă la femei(26).

4. Stadiul actual al cunoașterii

Pentru prima dată, în 2007, Turgut et al. a abordat relația dintre tortuozitatea coronariană și disfuncția diastolică. El a observat că pacienții cu tortuozitate coronariană au avut amplitudinea undei E mai mică, amplitudinea undei A mai mare, prin urmare un raport E/A mai mic. De asemenea, pacienții cu tortuozitate au avut TDE (timpul de decelerare al undei E) și TRIV (timpul de relaxare izovolumetrică) mai lungi, comparativ cu pacienții fără TAC(27).

În 2021, Elamragy et al. a observat că în grupul cu TAC, viteza undei E și TDE-ul sunt semnificativ mai mici, în timp ce raportul E/e', viteza undei A și A' au fost semnificativ mai mari. Raportul E/A a fost <1 în grupul cu TAC și >1 în grupul non-TAC(28).

Cea mai recentă analiză asupra acestui subiect este făcută de Aslan et al. în 2022 care a observat nicio diferență semnificativă între amplitudinea undei A și E, a raportului E/A sau a TDE-ului. Raportul E/e' al peretelui anterior a fost semnificativ mai mare la pacienții cu TAC moderat-severă(29).

Privitor la tortuozitatea coronariană și mortalitate, în literatură avem doar datele studiului lui Li et al care a evaluat rata evenimentelor cardiovasculare adverse majore și mortalitatea globală la pacienții cu TAC vs non-TAC cu sau fără afectare coronariană obstructivă, după o urmărire de 2.4 ± 0.5 ani. El a observat că la pacienții fără afectare coronariană obstructivă, prezența sau absența TAC nu a influențat rata MACE sau mortalitatea globală(4).

II. Partea specială-Contribuții personale

5. Obiectivele generale

Obiectivul general este de a evalua tortuozitatea arterelor coronare non-obstructive și rolul acestei remodelări coronariene cu impact asupra funcției de relaxare a ventriculului stâng și a mortalității generale pe termen lung.

În cele două studii ale lucrării de față vor urmări, ca *obiective principale*:

1. *tortuozitatea arterelor coronare non-obstructive poate fi interpretată ca marker de remodelare vasculară, pe fondul disfuncției diastolice care este foarte frecvent întâlnită la pacienții cu INOCA. Studiul acestei remodelări a coronarelor epicardice non-obstructive aduce argumente pentru o mai bună înțelegere a evoluției pacienților cu INOCA către insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată;*
2. *impactul tortuozității arterelor coronare ca factor de remodelare vasculară la pacienții cu INOCA asupra mortalității globale pe termen lung;*

6. Material și metodă

Lucrarea de față este bazată pe un studiu retrospectiv de cohortă, transversal, unicentric, care a inclus 328 de pacienți cu diagnosticul de INOCA prezentați consecutiv în secția de cardiologie a spitalului Clinic Colentina București între Ianuarie 2014 și Decembrie 2020. Diagnosticul de INOCA a fost stabilit pe baza simptomatologiei sugestive de ischemie miocardică, inducerea ischemiei reversibile la testele funcționale- testul ECG de efort și ecocardiografia de stres cu dobutamină- pentru pacienții care s-au prezentat ca sindrom coronarian cronic și absența leziunilor coronariene obstructive la coronarografie.

Toți pacienții au semnat consimțământul informat pentru includerea lor în studii de cercetare sau învățământ, inclusiv consimțământul pentru efectuarea coronarografiei.

Criterii de includere:

1. *dovada ischemiei inductibile la testul ECG de efort sau ecocardiografia de stres cu dobutamină*

2. *pozitivarea enzimelor de citoliză miocardică fără a fi de altă cauză mai probabilă decât cardiacă*

3. *funcție sistolică prezervată*

4. *lipsa stenozelor coronariene >50%*

Criterii de excludere:

1. *prezența stenozelor coronariene >50%*

2. *hipertensiunea pulmonară severă*

3. *altă patologie acută non-cardiacă*

Protocolul de evaluare al pacienților

La toți pacienții incluși în studiu s-au înregistrat datele demografice generale, medicația la externare, factorii de risc cardiovasculari, comorbiditățile, antecedentele medicale, traseele electrocardiografice, datele ecocardiografice, datele procedurale și periprocedurale și filmele coronarografice.

Pentru evaluarea mortalității globale la data de 31.12.2022 am utilizat datele obținute din Platforma Informatică a Asigurărilor din Sănătate.

Analiza statistică

Baza de date a fost completată în Office Excel 2017. Aceasta a fost exportată în IBM SPSS 19 și EpiInfo 2007 pentru realizarea analizei statistice. S-au efectuat analize statistice descriptive, s-au comparat variabilele calitative și cantitative, s-au făcut analize de regresie uni- și multivariate. Pentru valoarea $p < 0.05$ a fost considerată semnificația statistică.

Descrierea lotului

În lotul de studiu au fost incluși 328 pacienți care au respectat criteriile pentru a fi declarați pacienți cu INOCA.

Merită menționat în descrierea lotului de pacienți că vârsta medie în lotul investigat a fost de 64.14 ± 9.66 ani, iar procentul de femei a fost de 60.06%. La nivelul întregului lot mortalitatea generală la data 31.12.2022 a fost de 7.31%.

Lucrarea de doctorat este structurată în două studii care evaluează în primul studiu corelația dintre tortuozitatea arterelor coronare non-obstructive și disfuncția diastolică, iar în cel de al doilea studiu este investigată mortalitatea generală la pacienții cu tortuozitatea arterelor coronare epicardice non-obstructive pentru o perioadă de urmărire de 3.75 ± 1.32 ani.

Evaluarea coronarografică

Coronarografia selectivă s-a efectuat conform tehnicii Judkins cu ajutorul unui sistem de angiografie monoplan Siemens Artis Zee. Artera descendentă anterioară, artera circumflexă stângă și artera coronară dreaptă au fost vizualizate atât în incidențe caudale/craniale, cât și oblice drepte/stângi.

Clasificarea tortuozității coronariene

Evaluarea TAC s-a realizat pe baza clasificării Eleid, descrisă anterior și care are cel mai mare grad de utilizare în angiografia coronariană(3).

Toți pacienții cu un $IGT \geq 3$ au fost etichetați ca având tortuozitate coronariană. Tortuozitatea coronariană severă a fost definită la un $IGT \geq 6$ sau prezența marker-ilor de severitate: semnul "tirbușonului", simetria intravasculară și simetria multivasculară.

Ecografia cardiacă transtoracică

Ecografiile cardiace s-au efectuat în Laboratorul de Ecocardiografie al secției de cardiologie în mod 2D, Doppler color și pulsat și "tissue Doppler" cu ajutorul Ecografului GE Vivid 6, Philips. S-a efectuat ecografie cardiacă la toți cei 328 de pacienți. Disfuncția diastolică conform clasificării din 2009 a fost măsurată la toți pacienții.

Deoarece dilatarea atrială stângă este asociată parametrilor de disfuncție diastolică am evaluat diametrul anteroposterior al atrului stâng în apical 4 camere, stabilind valoarea prag de 40 mm.

7. Studiul I-Tortuozitatea arterelor coronare și disfuncția diastolică

7.1 Ipoteza de lucru și obiectivele specifice

Ipoteza de lucru presupune identificarea unei posibile asocieri dintre tortuozitatea coronariană și disfuncția diastolică la pacienții cu ischemie miocardică și artere coronare non-obstructive,

Întreg lotul de 328 de pacienți cu artere coronare epicardice non-obstructive au fost împărțiți în funcție de prezența/absența disfuncției diastolice conform clasificării din 2009, ulterior fiind investigată prezența tortuozității coronariene la nivelul celor două grupuri.

Obiectivele specifice:

- 1. Obiectivul specific central este identificarea tortuozității arterelor coronare la pacienții cu INOCA ca marker de remodelare vasculară și relația cu disfuncția diastolică, cu scopul unei mai bune înțelegeri a evoluției pacienților cu INOCA către insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție păstrată;*
- 2. identificarea unor posibili indicatori de risc comuni pentru tortuozitate coronariană și disfuncția diastolică;*
- 3. caracterizarea pacienților cu artere coronare epicardice tortuoase care pe baza datelor clinice, a evaluărilor funcționale și a coronarografiei sunt diagnosticați cu INOCA, cu scopul identificării profilului pacientului care dezvoltă această remodelare a arborelui coronarian;*

7.2 Rezultate

Caracteristicile generale ale pacienților cu disfuncție diastolică

Analiza caracteristicilor de bază ale pacienților cu disfuncție diastolică (TABEL 7-1) a fost împărțită în funcție de tortuozitatea coronariană. Dintre cei 271 de pacienți cu disfuncție diastolică, 219 (80.81%) pacienți au avut artere coronare tortuoase, iar 52 de pacienți (19.19%) nu au avut tortuozitate coronariană. Vârsta medie a pacienților cu artere coronare tortuoase a fost 66 ± 8.68 ani, iar a pacienților cu artere coronare epicardice non-tortuoase a fost 62.34 ± 9.42 ani ($p=0.007$).

TABEL 7-1 CARACTERISTICILE DE BAZĂ ALE PACIENȚILOR CU DISFUNȚIE DIASTOLICĂ

Pacienți cu disfuncție diastolică (271 pacienți)			
	Pacienții cu TAC N = 219	Pacienții fără TAC N = 52	valoare p
Vârsta	66±8.68	62.34±9.42	0.007
Femei	145 (66.21%)	17 (32.69%)	<0.0001
Bărbați	74 (33.79%)	35 (67.31%)	
Factorii de risc cardiovasculari			
Hipertensiunea arterială	192 (87.67%)	44 (84.62%)	0.13
Dislipidemia	168 (76.71%)	40 (76.92%)	0.56
Prediabet	18 (8.22%)	3 (5.77%)	0.55
Diabet zaharat	65 (29.68%)	18 (43.62%)	0.50
Tabagismul activ	21 (9.59%)	8 (15.38%)	0.21
Risc cardiovascular înalt	37 (16.89%)	11 (21.15%)	0.54
Boală cardiacă ischemică			
Sindrom coronarian acut	97 (44.29%)	24 (46.15%)	0.87
Sindrom coronarian cronic	104 (47.49%)	25 (48.08%)	0.93
Test de stres pozitiv	67 (30.59%)	14 (26.92%)	0.73
Comorbidități			
Boală arterială periferică	12 (5.48%)	5 (9.62%)	0.33
Insuficiență cardiacă	145 (66.21%)	35 (68.63%)	0.86
Fibrilație atrială	60 (27.52%)	14 (26.92%)	0.93
RFG<60mL/min/1.72m ²	28 (12.84%)	6 (11.54%)	0.79
Disfuncția tiroidiană	23 (10.50%)	6 (11.54%)	0.80
Hipotiroidism	20 (9.13%)	5 (9.62%)	0.91
Hipertiroidism	1 (0.46%)	1 (1.92%)	0.63
N-numărul pacienților; NYHA-New York Heart Association; RFG-rata de filtrare glomerulară; TAC-tortuozitatea arterelor coronare;			

În subgrupul pacienților cu tortuozitate coronariană, două treimi dintre pacienți au fost femei, adică 145 (66.21%) femei, respectiv 74 (33.79%) bărbați. În subgrupul pacienților fără tortuozitate coronariană, s-a observat inversarea raportului femei bărbați, și anume, 17 (32.69%) pacienți au fost femei și 35 (67.31%) pacienți au fost bărbați (p<0001).

Caracteristici generale ale pacienților fără disfuncție diastolică

Pentru pacienții fără disfuncție diastolică analiza caracteristicilor de bază s-a făcut la fel ca și în grupul celor cu disfuncție diastolică, adică în funcție de tortuozitatea coronariană (TABEL 7-2). Vârsta medie în subgrupul pacienților cu tortuozitate coronariană este 60.55 ± 9.72 ani, iar în subgrupul pacienților cu coronare non-tortuoase, aceasta este de 57.14 ± 11.47 ani ($p=0.27$).

Repartiția pe sexe arată în modul următor, 31 (72.09%) pacienți sunt femei în lotul celor cu coronare tortuoase și respectiv, 4 (28.57%) pacienți sunt de sex feminin în lotul celor cu coronare non-tortuoase. În ceea ce privește repartiția bărbaților, remarcăm că 12 (27.91%) dintre pacienți au fost bărbați în lotul cu tortuozitate coronariană și 10 (71.43%) pacienți au fost bărbați în lotul cu coronare non-tortuoase ($p=0.003$).

TABEL 7-2 CARACTERISTICILE DE BAZĂ ALE PACIENȚILOR FĂRĂ DISFUNCȚIE DIASTOLICĂ

Pacienți fără disfuncție diastolică (57 pacienți)			
	Pacienții cu TAC N = 43	Pacienții fără TAC N = 14	valoare p
Vârsta	60.55±9.72	57.14±11.47	0.27
Femei	31 (72.09%)	4 (28.57%)	0.003
Bărbați	12 (27.91%)	10 (71.43%)	
Factorii de risc cardiovasculari			
Hipertensiunea arterială	31 (72.09%)	10 (71.43%)	0.96
Hipercolesterolemie	31 (72.09%)	11 (78.57%)	0.73
Prediabet	3 (6.98%)	5 (35.71%)	0.02
Diabet zaharat	7 (16.28%)	2 (14.29%)	0.86
Tabagismul activ	7 (16.28%)	1 (7.14%)	0.66
Risc cardiovascular înalt	7 (16.28%)	2 (14.29%)	0.86
Boală cardiacă ischemică			
Sindrom coronarian acut	11 (25.58%)	6 (42.85%)	0.31
Sindrom coronarian cronic	30 (69.77%)	8 (57.14%)	0.51
Test de stres pozitiv	23 (53.49%)	6 (42.86%)	0.54
Comorbidități			
Boală arterială periferică	5 (11.63%)	0 (0.0%)	0.98
Insuficiență cardiacă	3 (6.98%)	1 (7.14%)	0.86
Fibrilație atrială	2 (4.65%)	2 (14.29%)	0.25
RFG<60mL/min/1.72m ²	4 (9.3%)	0 (0.0%)	0.56
Disfuncția tiroidiană	7 (16.28%)	0 (0.0%)	0.17
Hipotiroidism	7 (16.28%)	0 (0.0%)	0.17
Hipertiroidism	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1
N-numărul pacienților; NYHA-New York Heart Association; RFG-rata de filtrare glomerulară; TAC-tortuozitatea arterelor coronare;			

Repartiția pe sexe arată în modul următor, 31 (72.09%) pacienți sunt femei în lotul celor cu coronare tortuoase și respectiv, 4 (28.57%) pacienți sunt de sex feminin în lotul celor cu coronare non-tortuoase. În ceea ce privește repartiția bărbaților, remarcăm că 12 (27.91%) dintre pacienți au fost bărbați în lotul cu tortuozitate coronariană și 10 (71.43%) pacienți au fost bărbați în lotul cu coronare non-tortuoase (p=0.003).

Distribuția severității tortuozității coronariene

Pentru toate cele trei artere coronare epicardice principale s-a calculat scorul de tortuozitate (TABEL 7-3). Scorul de tortuozitate severă a fost prezent pentru ACx la 14% dintre pacienți, 8.8% dintre pacienți la nivelul ADA și 7.3% dintre pacienți la nivelul ACD. Se poate concluziona că cel mai tortuos vas epicardic este ACX, urmat de ADA și apoi ACD.

TABEL 7-3 DISTRIBUȚIA TORTUOZITĂȚII ARTERELOR CORONARIENE EPICARDICE

Distribuția tortuozității la nivelul întregului lot					
	Scor 0	Scor 1	Scor 2	Scor 3	Total
ADA	68(20.73%)	112(34.15%)	119(36.28%)	29(8.84%)	328 (100%)
ACx	42(12.80%)	98(29.88%)	142 (43.29%)	496(14.02%)	328 (100%)
ACD	72(21.95%)	140(42.68%)	92(28.05%)	24 (7.32%)	328 (100%)

Tortuozitatea arterelor coronare epicardice și disfuncția diastolică

Prezența disfuncției diastolice conform clasificării 2009 s-a corelat cu tortuozitatea tuturor celor trei artere coronare calculată individual, precum și cu indicele global de tortuozitate. Semnificația statistică s-a obținut doar pentru corelația dintre scorul ADA, ACx și IGT (FIGURA 7-1).

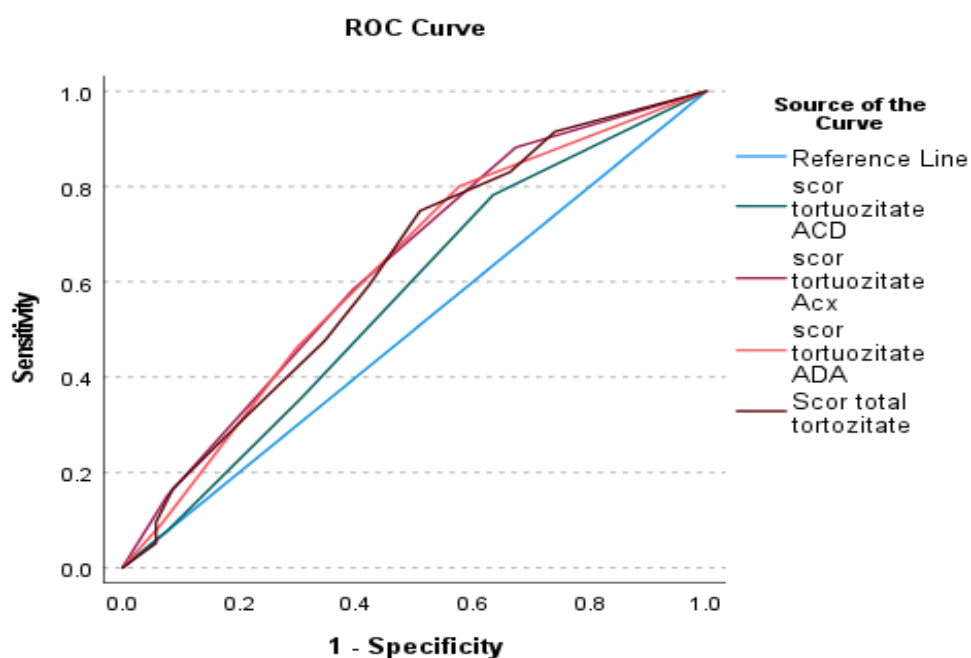


FIGURA 7-1 DISFUNCȚIA DIASTOLICĂ ȘI TORTUOZITATEA ARTERELOR CORONARE

TABEL 7-4 PARAMETRI STATISTICI CURBE ROC PENTRU TORTUOZITATEA CORONARIANĂ ȘI DISFUNCȚIA DIASTOLICĂ

	AUC	95% CI	valoare p
Scor tortuozitate ADA	0.624	0.559-0.689	<0.0001
Scor tortuozitate ACx	0.634	0.570-0.699	<0.0001
Scor tortuozitate ACD	0.565	0.498-0.632	0.057
Scor total tortuozitate	0.625	0.560-0.691	<0.0001

Disfuncția diastolică grad I (relaxare întârziată) se corelează semnificativ statistic cu tortuozitatea ADA și indicele global al tortuozității. Se observă lipsa asocierii statistice cu scorul de tortuozitate al ACx și ACD (FIGURA 7-2).

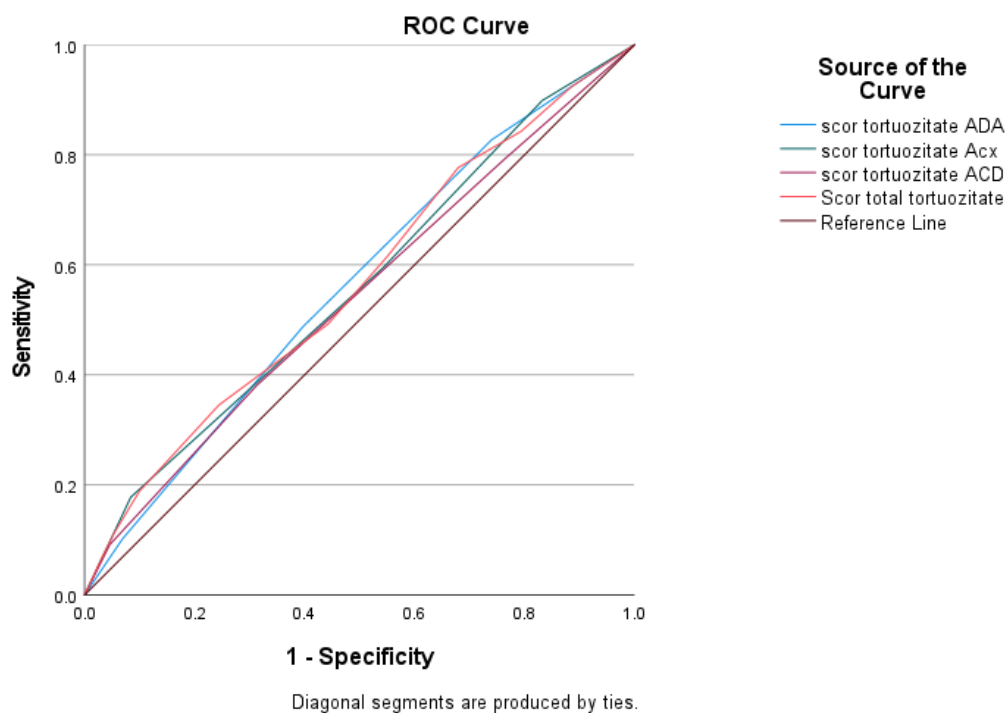


FIGURA 7-2 DISFUNCȚIA DIASTOLICĂ GRAD I ȘI TORTUOZITATEA ARTERELOR CORONARE

TABEL 7-5 PARAMETRI STATISTICI CURBE ROC PENTRU TORTUOZITATEA CORONARIANĂ ȘI DISFUNCȚIA DIASTOLICĂ GRAD I

	AUC	95% CI	valoare p
Scor tortuozitate ADA	0.563	0.500-0.627	0.05
Scor tortuozitate ACx	0.560	0.497-0.623	0.06
Scor tortuozitate ACD	0.541	0.478-0.604	0.20
Scor total tortuozitate	0.565	0.502-0.628	0.04

Testele de stres și tortuozitatea coronariană

În subgrupul pacienților cu sindrom coronarian cronic, 110 dintre acești pacienți au avut teste de stres pozitive (ECG sau ecografic cu dobutamină). S-a observat asocierea semnificativ statistică dintre testele de stres pozitive și tortuozitatea ADA, ACx și indicele global al tortuozității (FIGURA 7-3).

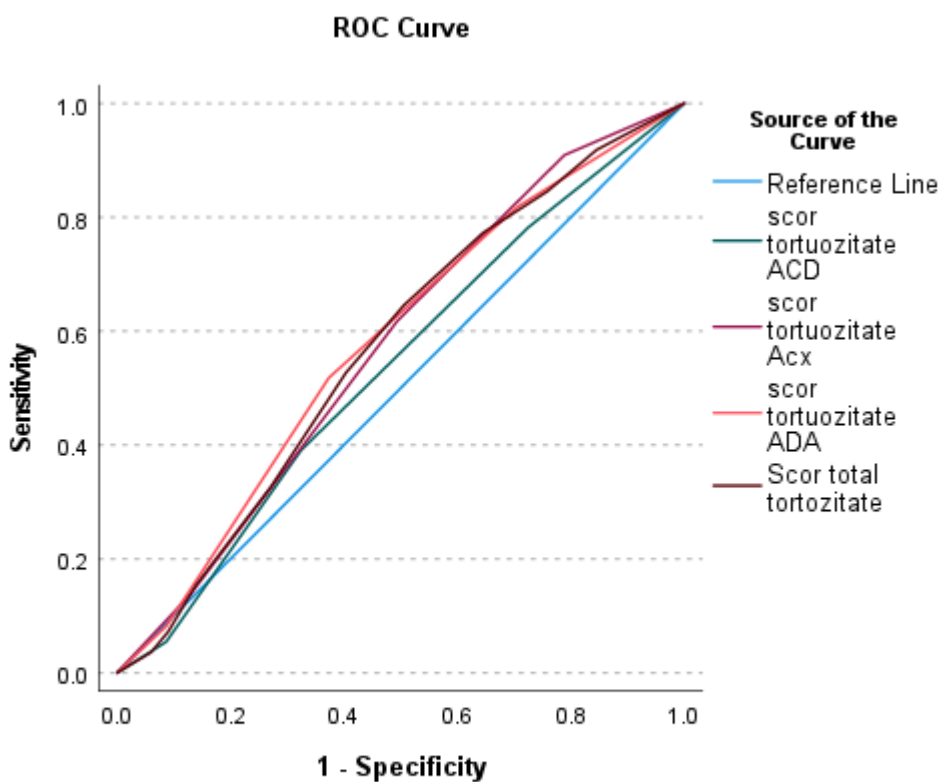


FIGURA 7-3 TESTELE DE STRES POZITIVE ȘI TORTUOZITATEA ARTERELOR CORONARE

TABEL 7-6 PARAMETRI STATISTICI CURBE ROC PENTRU TESTELE DE STRES POZITIVE ȘI TORTUOZITATEA CORONARIANĂ

	AUC	95% CI	valoare p
Scor tortuozitate ADA	0.579	0.517-0.641	0.01
Scor tortuozitate ACx	0.573	0.512-0.634	0.01
Scor tortuozitate ACD	0.535	0.472-0.598	0.27
Scor total tortuozitate	0.572	0.510-0.633	0.02

Boala renală cronică și tortuozitatea coronariană

Se observă asocierea semnificativ statistică între scorul de tortuozitate al ACx și al indicelui global de tortuozitate cu prezența insuficienței renale cronice (FIGURA 7-4).

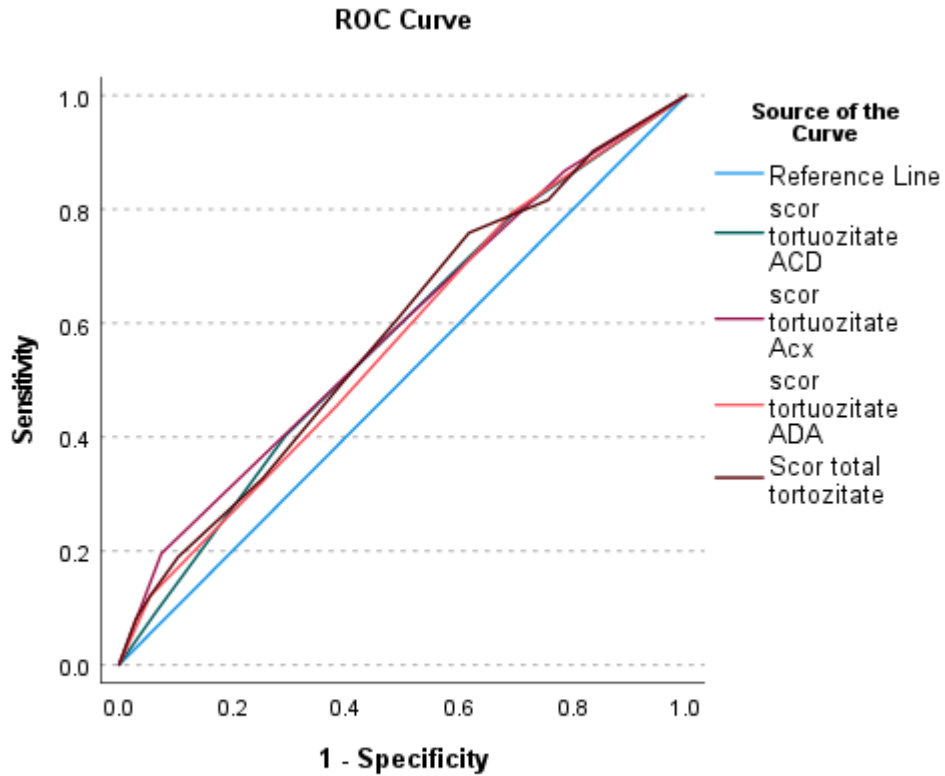


FIGURA 7-4 BOALA RENALĂ CRONICĂ ȘI TORTUOZITATEA ARTERELOR CORONARE

TABEL 7-7 PARAMETRI STATISTICI CURBE ROC PENTRU BOALA RENALĂ CRONICĂ ȘI TORTUOZITATEA CORONARIANĂ

	AUC	95% CI	valoare p
Scor tortuozitate ADA	0.567	0.509-0.625	0.24
Scor tortuozitate ACx	0.587	0.529-0.645	0.03
Scor tortuozitate ACD	0.572	0.515-0.630	0.14
Scor total tortuozitate	0.581	0.524-0.639	0.006

Hipotiroidismul și tortuozitatea coronariană

Se observă o asociere semnificativ statistică între tortuozitatea ACx și hipotiroidism. Se observă absența asocierii dintre hipotiroidism și tortuozitatea ADA, ACD și a indicelui global al tortuozității (FIGURA 7-5).

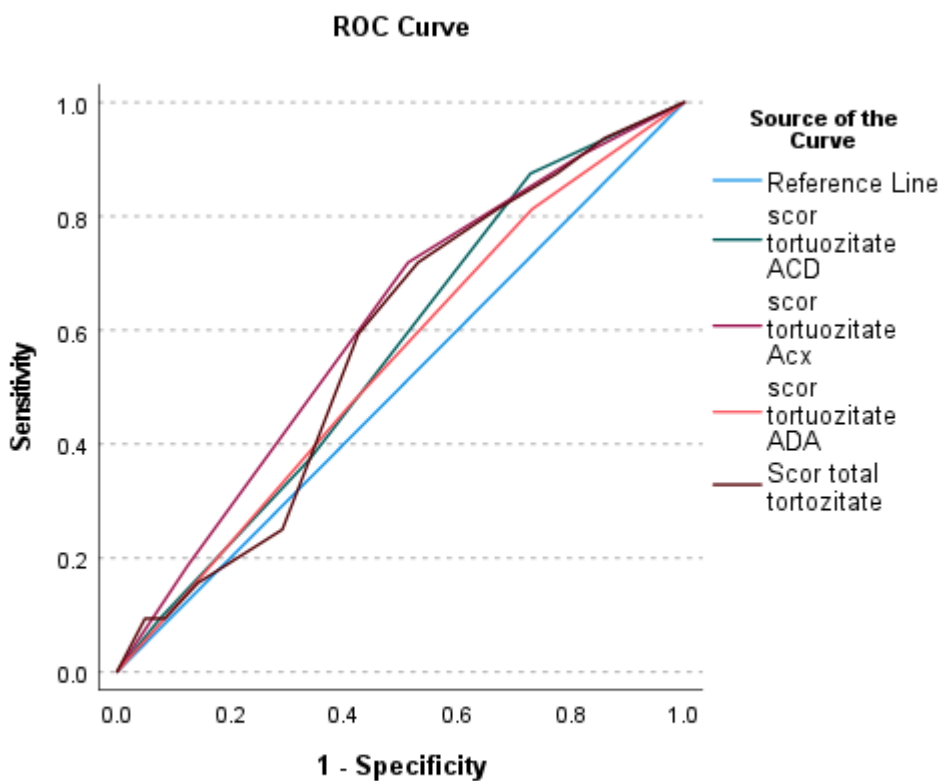


FIGURA 7-5 HIPOTIROIDISMUL ȘI TORTUOZITATEA ARTERELOR CORONARE

TABEL 7-8 PARAMETRI STATISTICI CURBE ROC PENTRU HIPOTIROIDISM ȘI TORTUOZITATEA CORONARIANĂ

	AUC	95% CI	valoare p
Scor tortuozitate ADA	0.544	0.444-0.645	0.38
Scor tortuozitate ACx	0.609	0.511-0.706	0.02
Scor tortuozitate ACD	0.562	0.467-0.657	0.20
Scor total tortuozitate	0.576	0.483-0.669	0.10

Hipertensiunea arterială și tortuozitatea coronariană

Se observă asocierea semnificativ statistică pentru fiecare scor de tortuozitate, inclusiv indicele global de tortuozitate și hipertensiunea arterială, cu excepția corelației cu tortuozitatea ACD unde nu s-a obținut semnificația statistică (FIGURA 7-6).

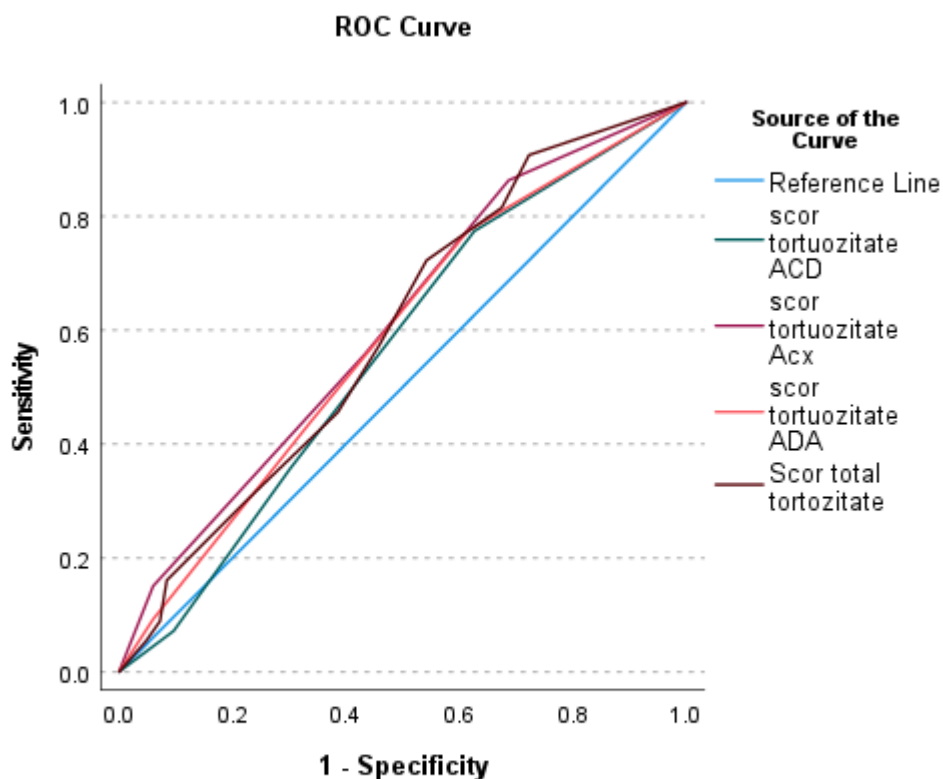


FIGURA 7-6 HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ȘI TORTUOZITATEA ARTERELOR CORONARE

TABEL 7-9 PARAMETRI STATISTICI CURBE ROC PENTRU HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ȘI TORTUOZITATEA CORONARIANĂ

	AUC	95% CI	valoare p
Scor tortuozitate ADA	0.586	0.515-0.657	0.017
Scor tortuozitate ACx	0.609	0.539-0.678	0.002
Scor tortuozitate ACD	0.562	0.489-0.636	0.098
Scor total tortuozitate	0.597	0.524-0.670	0.009

Disfuncție diastolică prezentă/absentă

Vârsta

Au fost identificați 271 de pacienți cu disfuncție diastolică și 57 de pacienți cu funcție diastolică normală. *Se observă o vârstă mai mare a pacienților cu TAC indiferent de prezența sau absența disfuncției diastolice* (TABEL 7-10).

TABEL 7-10 VÂRSTA ÎN FUNCȚIE DE DISFUNCȚIA DIASTOLICĂ ȘI TORTUOZITATEA CORONARIANĂ

		Tortuozitate prezentă	Tortuozitate absentă	
		N=219 (80.81%)	N=52 (19.19%)	valoare p
Disfuncție diastolică prezentă(271 pacienți)-clasificarea 2009	Vârsta	66±8.68	62.34±9.42	0.007
		N=43 (75.43%)	N=14 (24.57%)	valoare p
Disfuncție diastolică absentă (57 pacienți)-clasificarea 2009	Vârsta	60.55±9.72	57.14±11.4	0.279

Sexul pacienților

Dintre cei 271 de pacienți cu disfuncție diastolică, 162(59.77%) sunt femeii și 109 (40.23%) sunt bărbați. ($p < 0.0001$). *În grupul de femei cu disfuncție diastolică rezultatele au fost aproape similare cu grupul fără disfuncție diastolică, 31 (88.57%) de paciente au tortuozitate coronariană, iar la 4 (11.43%) paciente s-a constatat absența tortuozității coronariene*(TABEL 7-11).

TABEL 7-11 SEXUL PACIENȚILOR ÎN FUNCȚIE DE DISFUNCȚIA DIASTOLICĂ ȘI TORTUOZITATEA CORONARIANĂ

			Tortuozitate prezentă	Tortuozitate absentă	
			N=219	N=52	valoare p
Disfuncție diastolică prezentă(271 pacienți)-clasificarea 2009	Sexul	Feminin N= 162	145 (89.51%)	17 (10.49%)	<0.0001
		Masculin N= 109	74 (67.89%)	35 (32.11%)	
			N=43	N=14	valoare p
	Sexul	Feminin N=35	31 (88.57%)	4 (11.43%)	0.009

Disfuncție diastolică absentă (57 pacienți)-clasificarea 2009		Masculin N=22	12 (54.55%)	10 (45.45%)	
--	--	--------------------------	-------------	-------------	--

Hipertensiunea arterială

În grupul hipertensivilor cu disfuncție diastolică s-a observat cu tortuozitatea coronariană este de patru ori mai frecventă, astfel, 192 (81.36%) dintre pacienți au TAC, comparativ cu 44 (18.64%) de pacienți hipertensivi care au artere coronare non-tortuoase. La pacienții normotensivi cu disfuncție diastolică prezentă se constată că, 27 (77.14%) pacienți au TAC, iar 8 (22.86%) pacienți nu au TAC (p=0.64).

Se constată o prevalență aproximativ asemănătoare a tortuozității coronariene în rândul pacienților hipertensivi, indiferent de prezența sau absența disfuncției diastolice. (TABEL 7-12) (p=0.96).

TABEL 7-12 DISTRIBUȚIA HTA ÎN FUNCȚIE DE DISFUNCȚIA DIASTOLICĂ ȘI TORTUOZITATEA CORONARIANĂ

			Tortuozitate prezentă	Tortuozitate absentă	
			N=219	N=52	valoare p
Disfuncție diastolică prezentă(271 pacienți)-clasificarea 2009	HTA	Da N= 236	192 (81.36%)	44 (18.64%)	0.64
		Nu N= 35	27 (77.14%)	8 (22.86%)	
			N=43	N=14	valoare p
Disfuncție diastolică absentă (57 pacienți)-clasificarea 2009	HTA	Da N=41	31 (75.61%)	10 (24.39%)	0.96
		Nu N=16	12 (75%)	4 (25%)	

8. Studiul II-Tortuozitatea arterelor coronare și mortalitatea generală

8.1 Ipoteza de lucru si obiectivele specifice

Ipoteza de lucru presupune că tortuozitatea arterelor coronare epicardice non-obstructive poate fi utilizată ca marker de prognostic pentru mortalitatea generală pe termen lung.

Obiectivele specifice:

- 1. Obiectivul specific central este mortalitatea generală pe termen lung la pacienții cu artere coronare tortuoase non-obstructive, cu scopul unei mai bune înțelegeri din punct de vedere clinic al rolului acestei remodelări conformaționale;*
- 2. identificarea predictorilor independenți de mortalitate generală la pacienții cu TAC;*
- 3. Identificarea profilului clinic al pacientului cu artere coronare tortuoase și rolul acestuia asupra mortalității generale;*

8.2 Rezultate

Severitatea tortuozității coronariene

Severitatea tortuozității coronariene pe baza $IGT \geq 6$, a simetriei intravasculare și a simetriei multivasculare a fost prezentă la aproximativ 40% din cei 262 de pacienți cu artere coronare tortuoase. Semnul ”tirbușonului” a fost prezent doar la 43 (16.41%) pacienți din 262 pacienți cu TAC (TABEL 8-1).

TABEL 8-1 DISTRIBUȚIA SEVERITĂȚII TORTUOZITĂȚII CORONARIENE ÎN LOTUL PACIENȚILOR CU TAC

	N=262 pacienți
Indicele global de tortuozitate ≥ 6	100 (38.17%)
Simetria multivasculară	105 (40.08%)
Simetria intravasculară	116 (44.27%)
Semnul ”tirbușonului”	43 (16.41%)

Determinanții mortalității generale la pacienții cu TAC

Durata de monitorizare s-a întins pe o perioadă de 3.75 ± 1.32 ani. În tot grupul de pacienți cu INOCA, TAC a fost invers corelată cu mortalitatea generală (OR 0.35, 95%CI 0.16 – 0.77, p = 0.01).

TABEL 8-2 ANALIZA UNIVARIATĂ A PREDICTORILOR DE MORTALITATE GENERALĂ LA PACIENȚII CU TAC

Factorii de risc cardiovasculari		
	OR (95% CI)	valoare p
Hipertensiunea arterială	3.33 (0.43 – 25.74)	0.37
Hipertensiunea arterială grad III	1.91 (0.70 – 5.20)	0.29
Hipertrofia ventriculară stângă	1.54 (0.56 – 4.24)	0.57
Hipercolesterolemia	6.16 (0.80 – 47.15)	0.08
Diabetul zaharat	5.22 (1.96 – 13.88)	<0.001
Tabagismul activ	1.63 (0.44 – 6.00)	0.71
Tabagism sevrat	0.69 (0.08 – 5.50)	1.00
Prezentarea clinică		
SCA	1.04 (0.40 – 2.67)	1
Angină instabilă	1.02 (0.39 – 2.70)	1
NSTEMI	1.63 (0.19 – 13.77)	1
SCC	0.53 (0.20 – 1.39)	0.29
Test de stres pozitiv	0.09 (0.01 – 0.73)	0.01
Comorbidități		
Boală arterială periferică	0.78 (0.09 – 6.28)	1
Insuficiență cardiacă	3.1 (1.004 – 9.61)	0.04
Insuficiența cardiacă clasa NYHA III/IV	4.72 (1.37 – 16.24)	0.03
Fibrilația atrială	4.05 (1.56 – 10.51)	0.005
RFG < 60 mL/min/1.73m ²	3.83 (1.34 – 10.95)	0.02
Boală renală cronică	1.64 (0.62 – 4.32)	0.43
Disfuncția tiroidiană	0.41 (0.05 – 3.18)	0.61

Hipotiroidism	0.46 (0.05 – 3.61)	0.71
Valvulopatie cu indicație de corecție chirurgicală	3.33 (1.001 – 11.09)	0.04

NSTEMI-non-ST elevation myocardial infarction; NYHA-New York Heart Association; RFG-rată de filtrare glomerulară; SCA-sindrom coronarian acut; SCC-sindrom coronarian cronic;

Analiza factorilor de risc cardiovasculari și impactul acestora asupra mortalității generale în subgrupul pacienților cu CAT a demonstrat că aceștia se asociază cu un risc crescut de mortalitate. În cazul diabetului zaharat s-a observat o asociere semnificativ statistică cu mortalitatea generală.

Insuficiența cardiacă de orice severitate, insuficiența cardiacă clasa III/IV, boala renală cronică de orice grad, dar și cea severă, precum și valvulopatia severă ce necesită sancțiune chirurgicală au arătat o asociere cu mortalitate generală crescută la pacienții cu TAC.

În schimb, pentru sindroamele coronariene cronice și testele de stres pozitive (ECG și ecografic de stres) s-a observat o corelație inversă cu mortalitatea globală, cu semnificație statistică înaltă (TABEL 8-2).

Severitatea tortuozității coronariene și mortalitatea generală pe termen lung

TABEL 8-3 IMPACTUL SEVERITĂȚII TAC ASUPRA MORTALITĂȚII GENERALE

	OR (95% CI)	p value
Semnul "tibușonului"	0.57 (0.12 – 2.60)	0.69
Simetria intravasculară	0.90 (0.35 – 2.33)	1
Simetria multivasculară	1.09 (0.42 – 2.82)	1
IGT \geq 6	0.94 (0.35 – 2.47)	1
IGT	0.491 (0.365 – 0.617)	0.89

IGT-indicele global al tortuozității ;

Analiza curbelor ROC pentru a evalua supraviețuirea în funcție de severitatea tortuozității coronariene a arătat că valoarea IGT \geq 6, simetria univasculară și semnul "tibușonului" s-au asociat cu creșterea supraviețuirii, fără a se atinge semnificația statistică (TABEL 8-3).

Analiza multivariată a predictorilor de mortalitate generală la pacienții cu TAC

Analiza multivariată finală a arătat că valoarea NT-proBNP-ului și diabetul zaharat sunt cei mai puternici predictorii independenți ai mortalității generale la acest subgrup de pacienți, cu o asociere semnificativ statistică pentru acești doi predictorii. (TABEL 8-4).

TABEL 8-4 PREDICTORI INDEPENDENȚI PENTRU MORTALITATEA GENERALĂ LA PACIENȚII CU TAC

	HR (95%CI)	valoare p
Regresia multivariată nr.1 – Insuficiența cardiacă		
Log ₁₀ NT-proBNP	3.96 (1.34 – 11.68)	0.01
Insuficiența cardiacă	0.79 (0.37 – 1.69)	0.54
Clasa NYHA	2.57 (0.33 – 20.01)	0.37
Regresia multivariată nr. 2 – Comorbiditățile cardiace și non-cardiace		
Diabetul zaharat	4.76 (1.69 – 13.38)	0.003
Fibrilația atrială	2.68 (0.96 – 7.47)	0.06
Valvulopatia cu indicație de corecție chirurgicală	0.32 (0.08 – 1.24)	0.09
RFG<60ml/min	2.27 (0.71 – 7.32)	0.17
Regresia multivariată nr. 3 – Predictorii independenți finali de mortalitate generală		
Log ₁₀ NT-proBNP	3.18 (1.06 – 9.56)	0.04
Diabetes mellitus	7.68 (2.29 – 25.74)	0.001
Atrial fibrillation	1.74 (0.50 – 6.00)	0.38

Log₁₀NT-proBNP -logarithmic transformation in the base of 10 of B-type natriuretic peptide; NYHA-New York Heart Association; RFG-rata de filtrare glomerulară;

9. Concluzii si contribuții personale

Studiul I

Concluzii

- tortuozitatea coronariană s-a asociat cu disfuncția diastolică grad I conform clasificării din 2009.
- am observat că vârsta, sexul feminin și hipertensiunea arterială au o valoare predictivă diferită pentru asocierea dintre tortuozitatea arterelor coronare non-obstructive și disfuncția diastolică.
- în privința profilului clinic al pacientului INOCA cu artere coronare tortuoase am observat că tortuozitatea ADA și ACx se asociază cu prezentarea ca sindrom coronarian cronic.
- există o corelație inversă între tortuozitatea coronarelor evaluată individual și boala arterială periferică.
- am observat că tortuozitatea arterelor coronare epicardice evaluată separat pentru fiecare arteră principală și prin indicele global al tortuozității se corelează semnificativ statistic cu hipotiroidismul.
- boala renală cronică s-a asociat semnificativ statistic cu tortuozitatea ACx și cu indicele global al tortuozității.
- am observat că hipertensiunea arterială se corelează înalt semnificativ statistic cu tortuozitatea fiecărei artere coronare epicardice principală.
- hipercolesterolemia s-a asociat semnificativ statistic cu tortuozitatea ADA și ACx.
- testele de stres pozitive (testul ECG de efort și ecografia de stres cu dobutamină) au avut o corelație pozitivă, înalt semnificativ statistică, cu tortuozitatea coronariană.

Contribuții personale

Datele din literatură sunt foarte limitate când vorbim despre corelația dintre tortuozitatea coronarelor epicardice și funcția de relaxare ventriculară. Din cunoștințele noastre este printre foarte puținele studii care investighează relația dintre disfuncția diastolică și tortuozitatea coronariană.

Este prima analiză care a evaluat tortuozitatea coronarelor epicardice evaluată pentru fiecare arteră epicardică principală în funcție de factorii de risc cardiovasculari clasici și comorbiditățile cardiace și non-cardiace cel mai frecvent întâlnite în practica zilnică.

Studiul actual identifică vârsta, sexul feminin și hipertensiunea arterială ca posibili indicatori de risc comuni pentru tortuozitatea coronariană și disfuncția diastolică, dar asocierea celor două la pacienții vârstnici, hipertensivi și de sex feminin nu știm dacă este de natură cauzală sau doar coincidentală.

Studiul II

Concluzii

- concluzia principală este că tortuozitatea coronariană la pacienții cu INOCA a fost invers corelată cu mortalitatea de orice cauză.
- severitatea tortuozității coronariene nu a avut nicio influență asupra prognosticului.
- la pacienții cu artere coronare tortuoase, clasa NYHA III/IV, boala renală cronică și valvulopatia cu indicație de corecție chirurgicală se corelează cu mortalitate generală crescută.
- testele de stres pozitive, fie cel ECG, fie cel ecografic de stres au avut o corelație inversă cu mortalitatea generală înalt semnificativă statistic.
- valoarea NT-proBNP-ului, diabetul zaharat, clasa NYHA, boala renală cronică severă și fibrilația atrială se corelează cu mortalitatea generală la pacienții INOCA cu TAC.
- valoarea NT-proBNP-ului și diabetul zaharat s-au asociat semnificativ statistic cu mortalitatea generală pe termen lung, aceștia fiind confirmați ca predictori independenți de mortalitate generală indiferent de tortuozitatea coronariană.

Contribuții personale

Acesta este primul studiu național care a investigat mortalitatea generală la pacienții INOCA cu artere coronare epicardice tortuoase și a identificat predictorii independenți pentru aceasta. În studiul nostru prezența tortuozității coronariene la pacienții cu ischemie și artere coronare epicardice non-obstructive s-a corelat invers cu mortalitatea generală în mod semnificativ statistic.

Studiul de față este primul care identifică predictorii de mortalitate generală la pacienții INOCA cu tortuozitate coronariană. Rezultatele obținute au arătat că valoarea NT-proBNP-ului și diabetul zaharat se asociază semnificativ statistic cu mortalitatea generală la pacienții INOCA cu artere coronare epicardice tortuoase.

Limitele cercetării

- natura retrospectivă a studiilor nu permite identificare tipului de relație dintre tortuozitatea coronariană și disfuncția diastolică. Același neajuns este valabil și pentru relația dintre tortuozitatea coronariană și mortalitatea generală.
- urmărirea pacienților pe o perioadă mai lungă de timp ar fi fost benefică pentru identificarea tipului de relație dintre tortuozitatea arterelor coronare și mortalitatea generală.
- lipsa măsurării unor parametri ecografici de disfuncție diastolică care să nu fie influențați de vârstă, fapt ce poate fi un bias pentru evaluarea funcției diastolice la vârstnici.

Concluzii generale

Tortuozitatea arterelor coronare epicardice la pacienții cu INOCA este o remodelare coronariană frecvent întâlnită, dar al cărui rol nu este clar stabilit. Profilul tipic al acestui pacient este reprezentat de femeile vârstnice, frecvent hipertensive. În analiza noastră am observat asocierea dintre tortuozitatea coronariană și disfuncția diastolică la pacienții cu INOCA, dar natura relației dintre cele două nu este clar identificată, ea putând fi cauzală sau coincidentală pe fondul unei cauze comune.

În lucrarea noastră am observat corelația inversă semnificativ statistică între tortuozitatea coronariană și mortalitatea generală pe termen lung la pacienții cu INOCA. Pe de o parte, această relație poate fi pur asociativă, dar pe de altă parte, poate schimba perspectiva asupra tortuozității coronariene ca fenomen adaptativ în evoluția pacienților cu INOCA.

Bibliografie:

1. Kemp M. Leonardo da Vinci. Anatomical drawings from the Royal Library, Windsor Castle [Internet]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/24971021>
2. Ehrich W, de la Chapelle C, Cohn AE. Anatomic ontogeny. B. Man 1. A study of the coronary arteries. . *Am J Anat.* 1931;49(241).
3. Eleid MF, Guddeti RR, Tweet MS, Lerman A, Singh M, Best PJ, et al. Coronary artery tortuosity in spontaneous coronary artery dissection angiographic characteristics and clinical implications. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(5):656–62.
4. Li Y, Shen C, Ji Y, Feng Y, Ma G, Liu N. Clinical implication of coronary tortuosity in patients with coronary artery disease. *PLoS One.* 2011;6(8):1–5.
5. Hanboly NH, Abdel Ghany MM, El-Kaffas SMH, Ahmed TU. Prevalence, risk factors, and coronary angiographic profile in patients with tortuous coronary artery. *Cor Vasa.* 2021;65(5):547–54.
6. Sánchez Torres G, Trevethan Craviotto S, Bialostozky D, Gutiérrez Fuster E, Olvera Cruz S. [Clinical and coronary angiographic characteristics of hypertensive angina]. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1981;51(6):541–7.
7. Disciascio G, Deligonul U, Topol E J, Ellis S G, Vandormael M G, Cowley M J, et al. Coronary Morphologic and Clinical Determinants of Procedural Outcome With Angioplasty for Multivessel Coronary Disease Implications for Patient Selection. *Circulation* . 1990 Oct;82(4):1193–202.
8. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHEM, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J.* 2020 Oct 1;41(37):3504–20.
9. Noel Bairey Merz C, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade. *Circulation.* 2017 Mar 14;135(11):1075–92.
10. Jespersen L, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Madsen JK, Galatius S, Pedersen F, et al. Burden of hospital admission and repeat angiography in angina pectoris patients with and without coronary artery disease: A registry-based cohort study. *PLoS One.* 2014 Apr 4;9(4).
11. Sho E, Nanjo H, Sho M, Kobayashi M, Komatsu M, Kawamura K, et al. Arterial enlargement, tortuosity, and intimal thickening in response to sequential exposure to high and low wall shear stress. *J Vasc Surg* [Internet]. 2004 Mar;39(3):601–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0741521403016598>

12. Saavedra-Alvarez A, Pereyra K V, Toledo C, Iturriaga R, Del Rio R. Vascular dysfunction in HFpEF: Potential role in the development, maintenance, and progression of the disease. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9(1070935).
13. P A Kaufmann, T Gneccchi-Ruscione, M di Terlizzi, K P Schäfers, T F Lüscher, P G Camici. Coronary heart disease in smokers: vitamin C restores coronary microcirculatory function. *Circulation.* 2000 Sep;102(11):1233–8.
14. Gupta A, Sharma YP, Mahesh A, Sharma P, Mahesh NK. Clinical Profile of Patients with Coronary Tortuosity and its Relation with Coronary Artery Disease. *International Journal of Cardiology and Cardiovascular Research.* 2018 Sep;4(2):66–71.
15. Jansen TPJ, van Keeken K, Konst RE, Dimitriu-Leen A, Maas AHEM, van Royen N, et al. Relation Between Coronary Tortuosity and Vasomotor Dysfunction in Patients Without Obstructed Coronaries? *Front Cardiovasc Med.* 2022 Jan 13;8.
16. Estrada APD, Lopes R de O, Villacorta Junior H. Coronary tortuosity and its role in myocardial ischemia in patients with no coronary obstructions. *International Journal of Cardiovascular Sciences.* 2017;30(2):163–70.
17. Jakob M, Spasojevic D, Krogmann ON, Wiher H, Hug R, Hess OM. Tortuosity of coronary arteries in chronic pressure and volume overload. *Cathet Cardiovasc Diagn [Internet].* 1996 May;38(1):25–31. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-0304\(199605\)38:1<25::AID-CCD7>3.0.CO;2-5](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-0304(199605)38:1<25::AID-CCD7>3.0.CO;2-5)
18. Ciurică S, Lopez-Sublet M, Loeys BL, Radhouani I, Natarajan N, Vikkula M, et al. Arterial Tortuosity. *Hypertension [Internet].* 2019 May;73(5):951–60. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11647>
19. Parekh P, Agrawal N, Vasavada A, Vinchurkar M. Extreme coronary artery tortuosity in association with tortuosity of the systemic arteries: A rare and challenging situation for the interventionist. *BMJ Case Rep.* 2014 May 30;(November).
20. Konigstein M, Ben-Yehuda O, Redfors B, Mintz GS, Madhavan M V., Golomb M, et al. Impact of Coronary Artery Tortuosity on Outcomes Following Stenting: A Pooled Analysis From 6 Trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021 May 10;14(9):1009–18.
21. Hutchins GM, Miner MM, Bulkley BH. Tortuosity as an Index of the Age and Diameter Increase of Coronary Collateral Vessels in Patients After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol .* 1978;41(2):210–5.
22. Chiha J, Mitchell P, Gopinath B, Burlutsky G, Kovoov P, Thiagalingam A. Gender differences in the prevalence of coronary artery tortuosity and its association with coronary artery disease. *IJC Heart and Vasculature [Internet].* 2017;14:23–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcha.2016.11.005>
23. Kahe F, Sharfaei S, Pitliya A, Jafarizade M, Seifirad S, Habibi S, et al. Coronary artery tortuosity: A narrative review. *Coron Artery Dis.* 2020 Mar 1;31(2):187–92.

24. Zegers ES, Meursing BTJ, Zegers EB, Ophuis AJMO. Coronary tortuosity: a long and winding road. *Netherlands Heart Journal* [Internet]. 2007 May;15(5):191–5. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF03085979>
25. Wang ZY, Yanbo WANG, Hao GZ, Jiang YF, Gu XS, Fan WZ, et al. [Relationship between coronary tortuosity and coronary microvascular disease]. *Chinese Journal of Cardiology* . 2018 May 24;46(5):359–63.
26. Natoli AK, Medley TL, Ahimastos AA, Drew BG, Thearle DJ, Dilley RJ, et al. Sex steroids modulate human aortic smooth muscle cell matrix protein deposition and matrix metalloproteinase expression. *Hypertension*. 2005 Nov;46(5):1129–34.
27. Turgut O, Yilmaz A, Yalta K, Yilmaz BM, Ozyol A, Kendirlioglu O, et al. Tortuosity of coronary arteries: an indicator for impaired left ventricular relaxation? *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2007 Nov 1;23(6):671–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10554-006-9186-4>
28. Elamragy A, Yakoub S, AbdelGhany M, Ammar W. Coronary tortuosity relation with carotid intima-media thickness, coronary artery disease risk factors, and diastolic dysfunction: is it a marker of early atherosclerosis? *Egyptian Heart Journal*. 2021 Dec 1;73(1).
29. Ramazan A, Akhan O, Ardahanli I, Akyuz O. The Relationship Between Coronary Artery Tortuosity And Left Ventricular Diastolic Functions. *Lokman Hekim Health Sci* . 2022 Jan 22;2(1):14–9.