
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Studiul unor factori corelați cu severitatea și implicați în progresia stenozei aortice degenerative

Doctorand **Laurențiu Mihail Stoicescu**

Conducător de doctorat **Prof. Dr. Caius Duncea**

CUPRINS

INTRODUCERE	3
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	3
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	4
2. Studiul 1 - Raportul între severitatea stenozei aortice și diferiți parametri morfologici.	5
2.1. Introducere, ipoteza de lucru siobiective	5
2.2. Material și metodă	5
2.3. Rezultate și discuții	5
2.4. Concluzii	5
3. Studiu 2 - Influența rigidității arteriale asupra modificărilor degenerative aortice, legătura cu factorii de risc cardiovasculari.	6
3.1. Introducere, ipoteza de lucru siobiective	6
3.2. Material și metodă	6
3.3. Rezultate și discuții	6
3.4. Concluzii	6
4. Studiu 3 - Progresia stenozei aortice degenerative la pacienții cu insuficiență renală cronică, hemodializați cronic.	7
4.1. Introducere, ipoteza de lucru siobiective	7
4.2. Material și metodă	7
4.3. Rezultate și discuții	7
4.4. Concluzii	7
5. Concluzii generale	8
6. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	10

Cuvinte cheie:

stenoză aortică degenerativă, turbulență, rigiditate arterială, calcifiere valvulară, hemodializă.

INTRODUCERE

Stenoza aortică este o patologie care apare, în cazul etiologiei degenerative, ca urmare a acțiunii susținute, prelungite, a unor factori biologici și hemodinamici, consecințele instalării bolii având un impact semnificativ asupra supraviețuirii și calității vieții și a costurilor suportate de societate, această maladie necesitând în anumite situații terapii costisitoare, medicale, intervenționale sau chirurgicale.

De la primele descrieri ale stenozei aortice degenerative, calcifice, făcute de Stokes în 1845 și Mönckeberg în 1904, incidența acesteia a suferit, urmare a prelungirii duratei de viață, o creștere dramatică, ajungând a treia boală cardio-vasculară ca frecvență după hipertensiunea arterială și boala aterosclerotică. Stenoza aortică a devenit principala valvulopatie în Europa și America de Nord, principala sa etiologie fiind cea degenerativă.

Deși odată considerată rezultatul anilor de uzură mecanică a unei valve normale, noile tendințe aduc în prim plan elemente de fiziopatologie ce vizează modificări inflamatorii și proliferative, acumularea de lipide și infiltrarea cu macrofage și limfocite T, cu producerea în final a unui țesut osos, într-o manieră similară calcifierii vasculare în cadrul aterosclerozei. Calcifierea progresivă, inițial de-a lungul liniilor de flexie duce în final la imobilizarea cuspelelor.

Există însă și cercetări ce aduc argumente în defavoarea similitudinii proceselor degenerative vasculare, respectiv valvulare aortice.

Cercetarea de față încearcă să aducă noi cunoștințe în acest "puzzle" fiziopatologic implicat în degenerarea valvei aortice, astfel încât medicul clinician să aibă la îndemână noi elemente de evaluare și anticipare a evoluției stenozei aortice.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Calcifierea valvei aortice era privită în trecut ca un proces pasiv în care calciul se atașa de foițele valvulare determinând apariția nodulilor. Studiile recente efectuate cu scopul elucidării cascadelor fiziopatogenetice implicate în producerea degenerării aortice, indică un proces activ, ce are numeroși factori de risc în comun cu boala aterosclerotică.

Progresia valvulopatiei rămâne însă incertă, diferite studii de urmărire raportând date statistice discordante referitor la progresia de la scleroza aortică ca primă leziune, la stenoza valvulară propriu-zisă, incidența acestui fenomen variind foarte mult, între 16% pentru o urmărire de opt ani și 33% pentru o altă urmărire făcută pe 5 ani.

Într-un editorial apărut în 2013 în European Heart Journal sunt aduse argumente în defavoarea similitudinii proceselor degenerative vasculare respectiv valvulare aortice. Se analizează studiile legate de tratamentul cu statine la pacienți cu stenoză aortică accentuându-se faptul că nici unul nu a dovedit un efect benefic asupra apariției sau progresiei stenozei aortice calcifice. Mai mult, trialul SEAL a documentat reducerea evenimentelor cardiovasculare ischemice fără a influența evoluția stenozei aortice. Aceste evidențe au dus la elaborarea unei noi ipoteze și anume că drumul de la factorii de risc presupuși comuni pentru ateroscleroză și stenoză aortică degenerativă, până la boala propriu-zisă este diferit pentru cele două patologii, factorii de risc incriminați putând fi asociați mai degrabă cu vârsta înaintată a pacienților decât cu implicarea simultană în dezvoltarea celor două patologii.

CONTRIBUȚIE PERSONALĂ

1. Ipoteza de lucru/obiective

Datele din literatură atestă faptul că procesul degenerativ aortic nu este unul pasiv ci unul activ ce presupune o multitudine de procese fiziopatologice complexe, implicând o celularitate bogată, activă din punct de vedere metabolic.

Totuși, aceste cercetări eșuează în a explica factorul declanșator al acestor cascade fiziopatologice ce au drept consecință degenerarea valvulară, precum și mecanismul ce perpetuează aceste procese. Ele reușesc doar să explice modalitatea în care o valvă degenerază. Toate aceste procese însă sunt consecința unui stimul, încă neidentificat, găsirea și îndepărtarea acestuia aducând speranța întreruperii cascadei de procese ce au ca finalitate calcifierea valvulară.

Această limitare nu poate explica de asemenea de ce ritmul de degenerare al valvelor este diferit pentru pacienți cu caracteristici morfologice asemănătoare fiind practic imposibil de realizat o predicție a evoluției spre stadii severe ale valvulopatiei.

Aceste motive ca și datele insuficiente și contradictorii din literatură ne-au determinat să ne propunem aprofundarea cunoștințelor privind rolul stresului mecanic asupra valvei aortice și aortei ascendente, creșterea exagerată a acestuia putând fi responsabilă de inițierea proceselor biologice active, finalizate cu rigidizarea valvei și ulterior stenoza ei.

În consecință, ne-am propus să identificăm posibilele modalități prin care stresul mecanic asupra valvei aortice este amplificat, concentrându-ne asupra a două elemente hemodinamice și anume: curgerea turbulentă a coloanei sanguine ejectată transvalvular în aortă, respectiv creșterea excesivă a presiunii sanguine centrale, aortice.

Pornind de la aceste ipoteze ne-am propus o serie de obiective de cercetare.

Primul obiectiv a fost de a studia raportul între severitatea stenozei aortice și diferiți parametri morfologici ai orificiului aortic ce cresc turbulența dincolo de orificiu.

Al doilea obiectiv a fost de a studia raportul între severitatea stenozei aortice și dilatarea aortei ascendente, cu presiunea centrală aortică, urmărind modul în care atât rigiditatea arterelor mari cât și tonusul arterelor mici se corelează cu aria orificiului aortic și diametrul aortei ascendente.

Al treilea obiectiv a fost de a studia corelațiile între parametrii morfologici ai orificiului aortic și presiunea centrală aortică, cu scopul de a elucida interdependența între cele două elemente cu rol patogenetic în degenerarea valvulară aortică.

Al patrulea obiectiv a fost de a studia dacă morfologia orificiului aortic și presiunea centrală aortică influențează ritmul de progresie al stenozei aortice la pacienții dializați. Am ales pacienții dializați deoarece la aceștia este recunoscută rapiditatea cu care se instalează și progresează leziunile degenerative valvulare aortice, viteza mare de progresie permițând scurtarea perioadei de urmărire a lotului.

2. Studiu 1. Raportul între severitatea stenozei aortice degenerative și diferiți factori de risc cardio-vasculari și parametrii morfologici aortici.

Introducere, ipoteză de lucru și obiective

Cercetările asupra fluxului sanguin în aorta ascendentă au demonstrat asocierea între curgerea turbulentă a fluxului sanguin și stenoza aortică însă nu au explicat legătura lor de cauzalitate. În această cercetare ne-am propus corelarea unor caracteristici morfologice ale orificiului aortic, generatoare de flux turbulent în aorta ascendentă, cu severitatea stenozei aortice, încercând să găsim valorile „cut-off” ale acestor parametri pentru diferitele grade de severitate ale valvulopatiei aortice. De asemenea ne-am propus corelarea parametrilor de turbulență la nivelul valvei aortice și rădăcinii aortei cu unii factori de risc, presupuși a fi implicați în progresia stenozei aortice (HTA, dislipidemia, diabetul zaharat, fumatul).

Material și metodă

În studiu au fost incluși 70 pacienți diagnosticați cu stenoză aortică degenerativă sau aortoscleroză cărora li s-au determinat prin intermediul ecografiei cardiace doi parametri de turbulență, imaginați de noi: raportul între diametrul orificiului aortic și cel al aortei ascendente (R2) precum și lungimea orificiului aortic (LorfAo).

Rezultate și discuții

Ambii parametri studiați s-au corelat cu aria orificiului aortic fiind influențați de severitatea stenozei aortice ($p < 0,0001$, $r = 0,693$, pentru R2 respectiv $p < 0,0001$, $r = 0,754$ pentru LorfAo).

Determinându-se valori “cut-off” ce diferențiază gradele de severitate ale stenozei aortice, pentru R2, o valoare sub 0,2647 indică cu o acuratețe mare o stenoză aortică severă în timp ce la o valoare peste 0,3871 avem o stenoză ușoară sau aortoscleroză; pentru LorfAo, o valoare sub 9 mm indică cu mare acuratețe o stenoză aortică strânsă iar valoarea de peste 10 mm indică o stenoză largă sau aortoscleroză. Atât raportul R2 cât și LorfAo nu sunt influențați de factorii de risc cardio-vasculari.

Concluzii:

Parametri de turbulență, imaginați de noi: raportul între diametrul orificiului aortic și cel al aortei ascendente (R2) și lungimea orificiului aortic (LorfAo) s-au corelat cu aria orificiului aortic fiind influențați de severitatea stenozei aortice, obținându-se, pentru ambii, valori “cut-off” ce separă gradele de severitate ale stenozei aortice, pentru fiecare în parte.

Factorii de risc cardio-vasculari (HTA, DZ, dislipidemia, fumatul) nu s-au corelat cu severitatea valvulopatiei. Valorile PCR s-au corelat semnificativ cu gradul de severitate al stenozei aortice degenerative ($p = 0,003$).

Există o concordanță moderată între capacitatea raportului dintre diametrul orificiului aortic și diametrul aortei, (măsurat ecografic din incidență parasternal ax lung), și lungimea orificiului aortic (măsurat ecografic din incidență parasternal ax lung) de a discrimina între categoriile de severitate ale stenozei aortice ($\kappa = 0,481$; $p < 0,001$).

3. Studiu 2. Influența rigidității arteriale asupra modificărilor degenerative aortice; impactul asupra acestora a factorilor de risc cardiovasculari.

Introducere, ipoteză de lucru și obiective

Presiunea centrală aortică, determinată de rigiditatea vasculară este un factor de risc cardiovascular important. Nu există cecetări privind influența rigidității vasculare asupra modificărilor degenerative ale valvei aortice. În acest studiu ne-am propus cercetarea relațiilor între doi parametri de rigiditate obținuți prin fotopletismografie (indicele de rigiditate SI și indicele de reflectivitate RI) cu unul nou, imaginat de noi, obținut prin metoda ecografică denumit indice de distensibilitate aortică (ID), și studierea relațiilor acestora cu: severitatea stenozei aortice, gradul de calcifiere valvular aortic, modificările degenerative la nivelul porțiunii inițiale ale aortei ascendente, factorii de risc cardiovasculari (sexul, fumatul, HTA, DZ, dislipidemia) și cu doi parametri de turbulență descriși de noi în studiul 1 (R2, LorfAo) care se corelează cu severitatea stenozei aortice.

Material și metodă

În studiu au fost incluși 43 pacienți diagnosticați cu stenoză aortică degenerativă sau aortoscleroză cărora li s-au determinat prin intermediul ecografiei cardiace severitatea valvulopatiei, gradul de calcifiere valvular, prezența de plăci ATS la nivelul aortei ascendente și prin metoda fotopletismografiei indicele de distensibilitate și rigiditatea arterială.

Rezultate și discuții

SI, RI și ID nu se corelează între ei. RI se corelează negativ, cu putere mare, cu severitatea stenozei aortice ($p < 0,0001$, $r = -0,673$) făcând însă diferență numai între formele ușoară și aortoscleroză pe de o parte și formele medie și severă pe de altă parte. ID se corelează invers, cu putere moderată, cu severitatea stenozei aortice ($p = 0,002$, $r = -0,457$), făcând diferența între pacienții cu stenoză largă și cei cu stenoză medie sau severă. RI și ID s-au corelat semnificativ statistic, cu putere moderată cu gradul de calcifiere valvulară aortică ($p = 0,002$, $r = 0,458$). SI, RI și ID nu sunt influențați de factorii de risc cardiovasculari și nici de prezența plăcilor aterosclerotice la nivelul aortei ascendente. SI s-a corelat pozitiv, cu putere mare cu lungimea orificiului aortic ($p < 0,0001$, $r = 0,544$) și cu putere medie cu raportul între diametrul orificiului aortic și diametrul aortei măsurate în parasternal ax lung ($p = 0,007$, $r = -0,406$). ID s-a corelat pozitiv, cu putere medie atât cu lungimea orificiului aortic ($p = 0,01$, $r = 0,420$) cât și cu raportul între diametrul orificiului aortic și diametrul aortei măsurate în parasternal ax lung ($p = 0,019$, $r = 0,385$).

Concluzii

Rigiditatea arterială crescută, cuantificată prin parametrii obținuți fotopletismografic (SI, RI) și ecografic (ID), se corelează cu forme mai grave de stenoză aortică degenerativă precum și cu un scor de calcifiere valvulară semnificativ mai mare. Valorile parametrilor de rigiditate vasculară se corelează cu cele ale parametrilor de turbulență (R2, LorfAo). Rigiditatea arterială nu este influențată de factorii de risc cardiovasculari și nici de prezența plăcilor aterosclerotice la nivelul aortei ascendente.

4. Studiu 3. Progresia stenozei aortice degenerative la pacienții cu boală renală cronică în stadiu uremic, hemodializați cronic.

Introducere, ipoteză de lucru și obiective

Progresia stenozei aortice degenerative la pacienții dializați este recunoscută a fi mai rapidă față de populația generală, fără însă ca factorii determinanți să fie complet clarificați. Nu s-au găsit alte mecanisme de favorizare a degenerării valvulare aortice decât tulburările în metabolismul fosfo-calcic. Obiectivele acestui studiu au fost corelarea progresiei stenozei aortice degenerative la bolnavii renali cronici hemodializați cu factorii de risc cardio-vasculari, rigiditatea arterială cuantificată prin metoda fotopletismografică și ecografică, gradul și tipul de calcifiere valvulară, parametrii de turbulență descriși în studiul 1 (LorfAo, raportul R2).

Material și metodă

În studiu au fost incluși 17 pacienți cu boală renală cronică aflați în program de hemodializă, diagnosticați cu stenoză aortică degenerativă sau aortoscleroză. Aceștia li s-au determinat ecocardiografic severitatea valvulopatiei, gradul de calcifiere valvulară, prezența de plăci ATS la nivelul aortei ascendente, indicele de distensibilitate și rigiditatea arterială prin metoda fotopletismografiei, la interval de 6 luni.

Rezultate și discuții

Viteza de progresie a stenozei aortice degenerative la bolnavii cu insuficiență renală cronică, hemodializați nu s-a corelat cu factorii de risc cardio-vasculari (sex, fumat, HTA, DZ, colesterolul total sau fracțiunile lipidice -LDL, HDL, TGL) sau cu calcemia ($p > 0,05$). Inflamația, cuantificată prin proteina C reactivă s-a corelat, cu putere medie cu viteza de progresie a stenozei aortice degenerative la bolnavii renali cronici dializați ($p = 0,043$, $r = 0,497$). Viteza de progresie a stenozei aortice s-a corelat puternic cu indicele de reflectivitate ($p = 0,005$, $r = 0,642$). La bolnavii renali cronici, hemodializați, gradul și tipul de calcifiere valvulară, apreciat prin scorul de calciu, s-a corelat, cu putere mare cu viteza de progresie a stenozei aortice ($p < 0,0001$, $r = 0,809$), ritmul rapid de progresie fiind legat de localizarea și gradul de calcifiere al comisurilor, nefiind influențat de calcifierea cuspelor. Lungimea orificiului aortic și raportul între diametrul orificiului aortic și diametrul aortei măsurate în parasternal ax lung s-au corelat cu viteza de progresie a stenozei aortice. Indicele de distensibilitate nu s-a corelat cu ritmul de progresie al stenozei aortice degenerative la bolnavii renali cronici dializați.

Concluzii

Viteza de progresie a stenozei aortice degenerative la bolnavii cu insuficiență renală cronică, hemodializați, s-a corelat cu inflamația, tonusul arterelor medii/mici, prezența calcifierilor la nivelul comisurilor valvulare, lungimea orificiului aortic și raportul între diametrul orificiului aortic și diametrul aortei măsurate în parasternal ax lung. Viteza de progresie nu s-a corelat cu factorii de risc cardio-vasculari (sex, fumat, HTA, DZ, colesterolul total sau fracțiunile lipidice -LDL, HDL, TGL) sau cu calcemia, localizarea calcifierilor la nivelul cuspelor aortice și nici cu indicele de distensibilitate.

5. Concluzii generale

1. Factorii de risc pentru stenoza aortică degenerativă (HTA, DZ, dislipidemia, fumatul) nu s-au corelat cu severitatea valvulopatiei, având o distribuție uniformă în raport cu gradele de severitate ($p > 0,05$).
2. Valorile PCR s-au corelat semnificativ cu gradul de severitate al stenozei aortice degenerative ($p = 0,003$).
3. Raportul între diametrul orificiului aortic și diametrul aortei, (măsurat ecografic din incidență parasternal ax lung) se corelează cu severitatea stenozei aortice ($p < 0,0001$, $r = 0,693$).
4. O valoare a raportului între diametrul orificiului aortic și diametrul aortei, (măsurat ecografic din incidență parasternal ax lung) sub 0,2647 caracterizează cu mare acuratețe o stenoză aortică severă și, o valoare peste 0,3871, o stenoză ușoară sau aortoscleroză.
5. Lungimea orificiului aortic, (măsurat ecografic din incidență parasternal ax lung) se corelează cu severitatea stenozei aortice degenerative ($p < 0,0001$, $r = 0,754$).
6. Lungimea orificiului aortic sub 9 mm se corelează cu mare acuratețe cu o stenoză aortică degenerativă strânsă iar valoarea de peste 10mm cu o stenoză largă sau aortoscleroză.
7. Există o concordanță moderată între capacitatea raportului dintre diametrul orificiului aortic și diametrul aortei, (măsurat ecografic din incidență parasternal ax lung), și lungimea orificiului aortic (măsurat ecografic din incidență parasternal ax lung) de a discrimina între categoriile de severitate ale stenozei aortice ($kappa = 0,481$; $p < 0,001$).
8. Atât raportul dintre diametrul orificiului aortic și diametrul aortei, (măsurat ecografic din incidență parasternal ax lung) cât și lungimea orificiului aortic (măsurat ecografic din incidență parasternal ax lung) nu sunt influențați de factorii de risc incriminați în apariția și progresia stenozei aortice degenerative (HTA, DZ, dislipidemia, fumatul).
9. Indicii de rigiditate, de reflectivitate și de distensibilitate nu se corelează între ei.
10. Indicele de reflectivitate se corelează negativ, cu putere mare, cu severitatea stenozei aortice ($p < 0,0001$, $r = -0,673$) făcând însă diferența numai între formele ușoară și aortoscleroză pe de o parte și formele medie și severă pe de altă parte.
11. Indicele de reflectivitate și indicele de distensibilitate s-au corelat semnificativ statistic, cu putere moderată cu gradul de calcifiere valvulară aortică ($p = 0,002$, $r = 0,458$).
12. Indicele de distensibilitate se corelează invers, cu putere moderată, cu severitatea stenozei aortice ($p = 0,002$, $r = -0,457$), făcând diferența între pacienții cu stenoză largă și cei cu stenoză medie sau severă.
13. Indicii de rigiditate, de reflectivitate și de distensibilitate nu sunt influențați de factorii de risc cardiovasculari și nici de prezența plăcilor aterosclerotice la nivelul aortei ascendente.
14. Indicele de rigiditate s-a corelat pozitiv, cu putere mare cu lungimea orificiului aortic ($p < 0,0001$, $r = -0,544$) și cu putere medie cu raportul între diametrul orificiului aortic și diametrul aortei măsurate în parasternal ax lung ($p = 0,007$, $r = -0,406$).
15. Indicele de distensibilitate s-a corelat pozitiv, cu putere medie atât cu lungimea orificiului aortic ($p = 0,01$, $r = 0,420$) cât și cu raportul între diametrul orificiului aortic și diametrul aortei măsurate în parasternal ax lung ($p = 0,019$, $r = 0,385$).
16. Cu cât gradul de calcifiere la nivelul valvei aortice este mai mare cu atât este mai redusă complianța aortei ascendente în porțiunea inițială.
17. Viteza de progresie a stenozei aortice degenerative la bolnavii cu insuficiență renală cronică, hemodializați nu s-a corelat cu factorii de risc cardio-vasculari (sex, fumat, HTA, DZ, colesterolul total sau fracțiunile lipidice -LDL, HDL, TGL) sau cu calcemia ($p > 0,05$).

18. Inflamația, cuantificată prin proteina C reactivă s-a corelat, cu putere medie cu viteza de progresie a stenozei aortice degenerative la bolnavii renali cronici dializați($p=0,043$, $r=0,497$).
19. Viteza de progresie a stenozei aortice s-a corelat puternic cu indicele de reflectivitate ($p=0,005$, $r=0,642$).
20. La bolnavii renali cronici, hemodializați, gradul și tipul de calcifiere valvulară, apreciat prin scorul de calciu, s-a corelat, cu putere mare cu viteza de progresie a stenozei aortice ($p<0,0001$, $r=0,809$), ritmul rapid de progresie fiind legat de localizarea și gradul de calcifiere al comisurilor, nefiind influențat de calcifierea cuspelor.
21. Lungimea orificiului aortic și raportul între diametrul orificiului aortic și diametrul aortei măsurate în parasternal ax lung s-au corelat cu viteza de progresie a stenozei aortice.
22. Indicele de distensibilitate nu s-a corelat cu ritmul de progresie al stenozei aortice degenerative la bolnavii renali cronici dializați.

6. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Teza este originală prin următoarele realizări:

1. descrierea unor noi parametri care influențează turbulența la nivelul valvei aortice și porțiunii inițiale a aortei ascendente și anume, lungimea orificiului aortic și raportul între diametrul orificiului aortic și diametrul aortei ascendente;
2. descoperirea unei relații directe semnificative între acești parametri și severitatea stenozei aortice degenerative, cu stabilirea unor valori “cut-off” pentru gradele de stenoză, astfel contribuind la o mai bună definiție a severității stenozei aortice;
3. corelarea directă a celor doi parametri cu progresia stenozei aortice;
4. descrierea unui nou parametru, indicator al complianței arteriale la nivelul porțiunii inițiale a aortei ascendente pe care l-am denumit indice de distensibilitate aortică și demonstrarea corelării lui directe cu severitatea stenozei aortice degenerative;
5. demonstrarea influenței rigidității vasculare atât la nivelul vaselor mari, cât și la nivelul vaselor medii și mici, asupra severității stenozei aortice degenerative;
6. introducerea unui nou parametru, imaginat de noi, pe care l-am denumit scorul de calciu, care evaluează atât cantitativ cât și calitativ gradul de calcifiere al valvei aortice;
7. demonstrarea importanței localizării calcifierilor la nivel valvular aortic în progresia stenozei aortice degenerative permițând astfel o predicție a vitezei de progresie a valvulopatiei.

THESIS ABSTRACT

A study of several factors associated with the severity of aortic stenosis and involved in the progression of degenerative aortic stenosis

Doctoral candidate **Laurentiu Mihail Stoicescu**

Scientific supervisor **Prof. Dr. Caius Duncea**

CONTENTS

INTRODUCTION	13
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	13
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Working hypothesis/objectives	14
2. Study 1 – The relationship between the severity of aortic stenosis and different morphological parameters	15
2.1. Introduction, working hypothesis and objectives	15
2.2. Material and methods	15
2.3. Results and discussion	15
2.4. Conclusion	15
3. Study 2 - Influence of arterial stiffness on degenerative changes in the aortic valve and the relationship with cardiovascular risk factors	16
3.1. Introduction, working hypothesis and objectives	16
3.2. Material and methods	16
3.3. Results and discussion	16
3.4. Conclusion	16
4. Study 3 - Progression of degenerative aortic stenosis in patients with chronic renal failure and chronic hemodialysis	17
4.1. Introduction, working hypothesis and objectives	17
4.2. Material and methods	17
4.3. Results and discussion	17
4.4. Conclusion	17
5. General conclusions	18
6. Originality and innovative contributions of the thesis	20

Keywords: degenerative aortic stenosis, turbulence, arterial stiffness, valvular calcification, hemodialysis

INTRODUCTION

Aortic stenosis is a disease that, in case of degenerative etiology, occurs due to the constant and prolonged action of certain biological and hemodynamic factors, with significant onset consequences on survival and quality of life, as well as on society costs, the disease sometimes requiring costly medical, interventional or surgical treatment.

Since the first descriptions of calcific (degenerative) aortic stenosis made by Stokes in 1845 and Mönckeberg in 1904, its incidence has suffered a dramatic increase, due to the extension of lifespan, becoming the third most frequent cardiovascular disease after hypertension and atherosclerosis. Aortic stenosis has become the main valvulopathy in Europe and North America, with a leading degenerative etiology.

Even if it was once considered the result of mechanical wear of a normal valve, the new trends put emphasis on elements of pathophysiology that regard inflammatory and proliferative changes, lipid accumulation and infiltration of macrophages and T lymphocytes, finally producing a bone tissue similarly to vascular calcification in the case of atherosclerosis. Progressive calcification, initially along the flexion lines, ultimately leads to the immobilization of aortic valve cusps.

However, there are studies that bring arguments against the similarity between vascular degenerative processes and aortic valvular processes.

This research aims to bring new information regarding this pathophysiological "puzzle" involved in the degeneration of the aortic valve, so that the clinician can make use of new elements for the assessment and prediction of the development of aortic stenosis.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

Aortic valve calcification used to be considered as a passive process in which calcium attaches to valve foils, leading to the appearance of nodules. Recent studies on the elucidation of the physiopathogenetic cascade involved in producing aortic degeneration, have indicated an active process, that has many risk factors in common with atherosclerosis.

The progression of valvulopathy is still uncertain, various follow-up studies reporting conflicting statistical data on the progression from aortic sclerosis as the first lesion, to the actual valvular stenosis, the incidence of this phenomenon varying greatly, from 16% for an eight-year follow-up to 33 % for a five-year follow-up.

In an editorial published in 2013 in the European Heart Journal, there are clear arguments against the similarity between vascular and valvular aortic degenerative processes. It analyzed studies of statin therapy in patients with aortic stenosis, emphasizing that none showed a beneficial effect on the occurrence or progression of calcific aortic stenosis. Moreover, the SEAL trial found no influence of the reduced number of cardiovascular ischemic events on the development of aortic stenosis. These records have led to a new hypothesis, namely that according to which the progression from the commonly suspected risk factors for atherosclerosis and degenerative aortic stenosis to the actual disease is different for the two pathologies, the incriminated risk factors possibly being associated with advanced age rather than with the simultaneous involvement in the development of both diseases.

PERSONAL CONTRIBUTION

1. Working hypothesis/objectives

The literature confirms that the aortic degenerative process is not a passive but an active one, involving a variety of complex pathophysiological processes, with rich and metabolically active cellularity.

However, these studies fail to explain the trigger of these pathophysiological cascades that result in aortic valve degeneration, as well as the mechanism that perpetuates these processes. They only manage to explain how a valve degenerates. Nevertheless, all these processes are the result of a stimulus that is still unidentified. Finding and removing it brings hope for the interruption of the cascade process that results in valvular calcification.

This restriction also fails to explain why the rate of valve degeneration is different for patients with similar morphological characteristics, being virtually impossible to predict the progression towards severe stages of valvulopathy.

These reasons and the insufficient and conflicting data in the literature determined us to deepen the knowledge of the role played by mechanical stress on aortic valve and ascending aorta, its overgrowth being probably responsible for the initiation of active biological processes, resulting in arterial stiffness and subsequent stenosis.

Therefore, our intention was to identify possible ways that could lead to an increased mechanical stress on the aortic valve, focusing on two hemodynamic elements, namely: the turbulent transvalvular blood flow into the aorta and the excessive increase in central blood pressure in the aorta.

Based on these assumptions, the study set a series of research objectives.

The first objective was to study the relationship between the severity of aortic stenosis and different morphological parameters of the aortic orifice that increase turbulence beyond the orifice.

The second objective was to study the relationship between the severity of aortic stenosis and the dilatation of the ascending aorta and central aortic pressure, observing how both large artery stiffness and the tone of small arteries are correlated with aortic valve area and the diameter of the ascending aorta.

The third objective was to study the correlation between the morphological parameters of the aortic valve and central aortic pressure, in order to elucidate the interdependence between the two elements that have a pathogenic role in aortic valve degeneration.

The fourth objective was to study whether the morphology of the aortic valve and central aortic pressure influence the rate of aortic stenosis progression in patients undergoing dialysis. Dialysis patients were selected as they are well-known for the quick onset and progression of degenerative aortic valvular lesions, the fast progression shortening the follow-up period for this batch.

2. Study 1. The relationship between the severity of aortic stenosis and different morphological parameters

Introduction and purpose

Research on blood flow in the ascending aorta demonstrated the association between turbulent blood flow and aortic stenosis, but did not explain causation. The purpose of this research was to correlate certain morphological features of the aortic valve generating turbulent blood flow in the ascending aorta, with the severity of aortic stenosis, trying to find the "cutoff" values of these parameters for different degrees of severity of aortic valvulopathy. The aim was also to try and correlate the turbulence parameters in the aortic valve and aortic root with some risk factors allegedly involved in the progression of aortic stenosis (hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, smoking).

Material and methods

The study included 70 patients diagnosed with degenerative aortic stenosis or aortosclerosis, for whom the ratio between the diameter of the aortic orifice and that of the ascending aorta (R2), as well as the length of the aortic orifice (LofAoO), were assessed by means of cardiac ultrasound.

Results and discussion

Both parameters studied were correlated with aortic valve area, being influenced by the severity of aortic stenosis ($p < 0.0001$, $r = 0.693$ for R2, $p < 0.0001$, $r = 0.754$ for LofAoO). The determination of the "cutoff" values differentiating between the various degrees of severity of aortic stenosis, found that a value below 0.2647 for R2 is a highly accurately indicator of severe aortic stenosis, while a value over 0.3871 indicates mild stenosis or aortosclerosis. Similarly, a value below 9 mm for LofAoO is an accurate indicator of tight aortic stenosis, while a value over 10 mm indicates wide aortic stenosis or aortosclerosis. Neither R2 nor LofAoO was influenced by "conventional" cardiovascular risk factors.

Conclusion

Both parameters studied were correlated with aortic valve area, being influenced by the severity of aortic stenosis, obtaining "cutoff" values that differentiate between various degrees of severity of aortic stenosis for each of them.

Cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes, dyslipidemia, smoking) were not correlated with the severity of valvulopathy. CRP levels were significantly correlated with the severity of degenerative aortic stenosis ($p = 0.003$).

There was an average correspondence between the ratio obtained between the diameter of the aortic orifice and that of the aorta (measured by ultrasound, parasternal long axis view) and the length of the aortic orifice (measured by ultrasound, parasternal long axis view), differentiating between various degrees of severity of aortic stenosis ($\kappa = 0.481$, $p < 0.001$).

3. Study 2. Influence of arterial stiffness on degenerative changes in the aortic valve and the relationship with cardiovascular risk factors

Introduction and purpose

Arterial stiffness is an important cardiovascular risk factor. There is no research on the influence of arterial stiffness on degenerative changes in the aortic valve. In this research, we aimed to study the relationship between two stiffness parameters obtained by photoplethysmography (stiffness index - SI and reflection index - RI) and a new imagined one, obtained by ultrasound, called aortic distensibility index (DI), assessing their relationship with the severity of aortic stenosis, with the degree of aortic valvular calcification, with degenerative changes in the initial part of the ascending aorta, with cardiovascular risk factors (gender, smoking, hypertension, diabetes, dyslipidemia) and with two new turbulence parameters described in study 1 (R2, LofAoO), which are correlated with the severity of aortic stenosis.

Material and methods

The study included 43 patients diagnosed with degenerative aortic stenosis or aortosclerosis, for whom the severity of aortic sclerosis, the degree of valvular calcification, the presence of ATS plaques in the ascending aorta and aortic distensibility index were assessed by means of cardiac ultrasound, and arterial stiffness was assessed by photoplethysmography.

Results and discussion

SI, RI and DI are not correlated with each other. RI is highly negatively correlated with the severity of aortic stenosis ($p < 0.0001$, $r = -0.673$), but only distinguishing between mild aortic stenosis and aortosclerosis, on the one hand, and moderate and severe aortic stenosis, on the other hand. DI is inversely correlated with the severity of aortic stenosis ($p = 0.002$, $r = -0.457$), distinguishing between patients with wide stenosis and those with moderate or severe stenosis. RI and DI were statistically significantly correlated with the degree of aortic valve calcification ($p = 0.002$, $r = 0.458$). SI, RI and DI were not influenced by cardiovascular risk factors, nor by the presence of atherosclerotic plaques in the ascending aorta. SI was highly positively correlated with the length of the aortic orifice ($p < 0.0001$, $r = -0.544$) and moderately correlated with the ratio between the diameter of the aortic orifice and aortic diameter observed in parasternal long axis view ($p = 0.007$, $r = -0.406$). DI was moderately positively correlated with both the length of the aortic orifice ($p = 0.01$, $r = 0.420$) and the ratio between the diameter of the aortic orifice and the aortic diameter observed in parasternal long axis view ($p = 0.019$, $r = 0.385$).

Conclusion

Increased arterial stiffness, measured by photoplethysmography and ultrasound parameters, is correlated with more severe degenerative aortic stenosis and with a greater degree of valvular calcification. Arterial stiffness values are correlated with turbulence parameters. Arterial stiffness is not influenced by cardiovascular risk factors, nor by the presence of atherosclerotic plaques in the ascending aorta.

4. Study 3. Progression of degenerative aortic stenosis in patients with chronic renal failure and chronic hemodialysis

Introduction and purpose

The progression of degenerative aortic stenosis in dialysis patients is known to be faster than in the general population, but without fully clarifying the determinants. No other mechanisms facilitating aortic valve degeneration have been found, except for phospho-calcium metabolism disorders. The objectives of this study were to correlate the progression of degenerative aortic stenosis in patients receiving chronic hemodialysis with cardiovascular risk factors, arterial stiffness, measured by photoplethysmography and ultrasound, the degree and type of valvular calcification, and turbulence parameters described in Study 1 (LofAoO, R2 ratio).

Material and methods

The study included 17 patients with chronic kidney disease receiving hemodialysis, diagnosed with degenerative aortic stenosis or atherosclerosis. The severity of valvulopathy, the degree of valvular calcification, the presence of ATS plaques in the ascending aorta and the distensibility index were determined by means of cardiac ultrasound, and arterial stiffness was measured by photoplethysmography.

Results and discussion

The rate of progression of degenerative aortic stenosis in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis was not correlated with cardiovascular risk factors (gender, smoking, hypertension, diabetes, total cholesterol or lipid fractions - LDL, HDL, TGL) or serum calcium ($p>0.05$). Inflammation, quantified by C-reactive protein, was moderately correlated with the speed of progression of degenerative aortic stenosis in chronic renal dialysis patients ($p=0.043$, $r=0.497$). Aortic stenosis progression rate was strongly correlated with the reflection index ($p=0.005$, $r=0.642$). In patients with chronic renal disease receiving hemodialysis, the degree and type of valvular calcification, assessed by calcium scoring, was highly correlated with the speed of progression of aortic stenosis ($p<0.0001$, $r=0.809$), the rapid progression rate being related to the location and degree of calcification of the commissures, not being influenced by the calcification of cusps. The length of the aortic orifice and the ratio between the diameter of the aortic orifice and aortic diameter observed in parasternal long axis view were correlated with the rate of progression of aortic stenosis. The distensibility index was not correlated with the rate of progression of degenerative aortic stenosis in patients with chronic kidney receiving dialysis.

Conclusion

The rate of progression of degenerative aortic stenosis in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis was correlated with inflammation, large artery and small artery vascular tone, the presence of calcifications in valve commissures, the length of the aortic orifice and the ratio between the diameter of the aortic orifice and aortic diameter observed in parasternal long axis view. The rate of progression was not correlated with cardiovascular risk factors (gender, smoking, hypertension, diabetes, total cholesterol or lipid fractions - LDL, HDL, TGL) or serum calcium, the location of the calcifications in the aortic cusps or with the distensibility index.

5. General conclusions

1. Risk factors for degenerative aortic stenosis did not influence the severity of valvulopathy, having a uniform distribution in relation to the degree of severity of aortic stenosis.
2. CRP values differ significantly depending on the severity of aortic stenosis.
3. The relation between aortic orifice diameter and aortic diameter (measured by ultrasound in parasternal long axis view) correlates with the severity of aortic stenosis.
4. A value of the ratio below 0.2647 highly accurately indicates severe aortic stenosis, while a value over 0.3871 indicates mild stenosis or aortosclerosis.
5. Aortic orifice length (measured by ultrasound in parasternal long axis view) correlates with the severity of aortic stenosis.
6. An aortic orifice length value below 9 mm accurately indicates tight aortic stenosis and a value over 10 mm indicates large stenosis or aortosclerosis.
7. Both R2 ratio and LAoOrf were not influenced by traditional cardiovascular risk factors.
8. There is a moderate concordance between R2 ratio and LaoOrf regarding the classification of patients according to the severity of aortic stenosis.
9. Rigidity and reflection indices are not correlated with each other.
10. Reflection index was strongly and negatively correlated with aortic stenosis severity, only distinguishing between mild aortic stenosis and aortosclerosis, on the one hand, and moderate and severe aortic stenosis, on the other hand.
11. Reflection index and distensibility index is statistically significantly correlated with the degree of aortic valve calcification.
12. Distensibility index was moderate and negatively correlated with aortic stenosis severity, only distinguishing between mild aortic stenosis, on the one hand, and moderate and severe aortic stenosis, on the other hand.
13. Distensibility, rigidity and reflection indices are not influenced by cardiovascular risk factors, nor by the presence of atherosclerotic plaques in the ascending aorta.
14. Stiffness index was positively and strongly correlated with aortic orifice length and moderately correlated with ratio between aortic orifice diameter and aortic diameter measured in parasternal long axis.
15. Distensibility index was positively correlated, medium strength, to both the aortic orifice length and the ratio between the aortic diameter and the diameter of the hole measured in the parasternal long axis of the aorta.
16. The greater degree of calcification in the aortic valve is, the lower compliance of the initial portion of the ascending aorta is.
17. The rate of progression of degenerative aortic stenosis in patients with chronic renal failure, on hemodialysis, did not correlate with cardiovascular risk factors (sex, smoking, hypertension, diabetes, total cholesterol or lipid fractions -LDL, HDL, TGL) or serum calcium.
18. Inflammation, measured by C-reactive protein correlated with medium power with the speed of progression of degenerative aortic stenosis in chronic renal dialysis patients.

19. The rate of progression of aortic stenosis was strongly correlated with reflectivity index.
20. In patients on hemodialysis, the degree and type of valvular calcification, assessed by calcium score was strongly correlated with the rate of progression of aortic stenosis, the fast pace of progression is related to the location and degree of calcification of the commissures, not being influenced by calcification of cusps.
21. Aortic orifice length and the ratio of the diameter of the aorta and aortic orifice diameter measured in the parasternal long axis were correlated with the rate of progression of aortic stenosis.
22. Distensibility index did not correlate with the rate of progression of degenerative aortic stenosis in chronic renal dialysis patients.

Originality and innovative contributions of the thesis

The originality of the thesis is given by the following achievements:

1. The description of new parameters influencing the turbulence of blood flow through the aortic valve and the initial part of the ascending aorta, namely the length of the aortic orifice and the ratio between the diameter of the aortic orifice and the diameter of the ascending aorta;
2. The discovery of a significant direct relationship between these parameters and severity of degenerative aortic stenosis, setting "cutoff" values for the differentiation of various grades of aortic stenosis, thus contributing to a better definition of the severity of aortic stenosis;
3. The correlation between the two parameters and the progression of aortic stenosis;
4. The description of a new parameter, called aortic distensibility index, an indicator of arterial stiffness in the initial part of the ascending aorta, demonstrating its correlation with the severity of degenerative aortic stenosis;
5. Proving the influence of arterial stiffness on the severity of degenerative aortic stenosis, in both large arteries and medium and small arteries;
6. The introduction of a new imagined parameter, called calcium scoring, which conducts the quantitative and qualitative assessment of the degree of aortic valve calcification;
7. Proving the importance of identifying aortic valve calcifications in the progression of degenerative aortic stenosis, allowing for the prediction of the rate of progression of valvulopathy.