

BIOMARKERI PREDICTIVI AI SEVERITĂȚII PROCESULUI ATEROMATOS ÎN ISCHEMIA CRITICĂ PERIFERICĂ

DR. RÁPOLTI EMESE

*Această carte reprezintă publicarea rezultatelor cercetării din
cadrul tezei de doctorat.*

**KASTEL PRESS, TÂRGU MUREȘ
2021**

**Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a
României**

RÁPOLTI, EMESE

**Biomarkeri predictivi ai severității procesului
ateromatos în ischemia critică periferică / dr. Rápolti**

Emese. - Târgu Mureș : Kastel Press, 2021

Conține bibliografie

ISBN 978-606-94883-1-7

616

„Științele sunt uși iar cheile lor sunt cercetările”

Anton Pann

Mulțumire,

Doresc să mulțumesc în special Doamnei Profesor Benedek Theodora și Domnului Profesor Benedek Imre, pentru că m-au îndrumat în tainele cardiologiei, că mi-au acordat întregul sprijin și suportul lor pentru realizarea acestei cercetări de doctorat și pentru răbdarea acordată în anii de rezidențiat. Mulțumesc pentru sfaturile primite, pentru ideile noi, timpul prețios acordat și pentru faptul că am avut posibilitatea să fac parte în această echipă.

Doresc să mulțumesc echipei Clinicii de Cardiologie că mi-au fost alături în toți acești ani și mi-au acordat sprijinul lor și m-au ajutat să dobândesc cunoștințe prețioase în specialitatea de cardiologie.

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	15
1. Evaluarea clinică și imagistică a pacientului cu boală arterială periferică	16
1.1. Evaluarea clinică a pacientului cu boală arterială periferică	16
1.2. Evaluarea imagistică a pacientului cu boală arterială periferică	19
2. Calcificarea vasculară - scorul de calciu iliac	22
3. Țesutul adipos	26
3.1. Țesutul adipos perivascular	26
3.2. Țesutul adipos visceral și subcutanat	32
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	35
1. Ipoteza de lucru/obiective	36
2. Metodologie generală	37
3. Studiu 1 - Corelații între severitatea bolii arteriale periferice și scorul Syntax la pacienții cu ischemie critică periferică	38
3.1. Introducere	38
3.2. Ipoteză/Obiective	38
3.3. Material și metodă	38
3.4. Rezultate	40
3.4.1. Date demografice	40
3.4.2. Comorbidități	41
3.4.3. Prezența bolii coronariene ischemice la pacienții cu boală arterială periferică	42
3.4.4. Severitatea bolii coronariene ischemice	43
3.4.5. Stadializarea bolii arteriale periferice	45
3.4.6. Corelații dintre severitatea bolii coronariene ischemice și severitatea bolii arteriale periferice	46
3.5. Discuții	48
3.6. Concluzii	49
4. Studiu 2 - Cercetarea rolului țesutului adipos perivascular ca marker al severității bolii arteriale periferice	50

1.1. Introducere	50
1.2. Ipoteză/obiective	50
1.3. Material și metodă	50
1.4. Rezultate	58
1.4.1. Caracteristicile populației de studiu	62
1.4.2. Stadializarea bolii arteriale periferice	70
1.4.3. Relația dintre țesutul adipos visceral, țesutul adipos subcutanat și Clasificarea TASC	79
1.4.4. Relația dintre țesutul adipos visceral și țesutul adipos periiliac	80
1.4.5. Relația dintre țesutul adipos subcutanat și țesutul adipos periiliac	83
1.5. Discuții	85
1.6. Concluzii	90
2. Concluzii (generale)	91
3. Originalitate	93
REFERINȚE	94

ABREVIERI UTILIZATE ÎN TEXT

ABI	Ankle-brachial index
ACD	Artera coronară dreaptă
ACS	Arteră coronară stângă
ADA	Artera descendentă anterioară
ADRF	Adipose-derived relaxing factor
ACI	Artera iliacă comună
AP	Ankle pressure
AVC	Atac vasculocerebral
BASIL	Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of The Leg
BELLES	Beyond Endorsed Lipid Lowering with Electron Beam Tomography Scanning
BMI	Body mass index
BMP	Bone morphogenetic protein
BMS	Bare-metal stent
CCL5	Chemokine (C-C motif) ligand 5
CT	Computer-tomograf
CX3CL1	C-X3-C Motif Chemokine Ligand 1
DES	Drug-eluting stent
EMT	Extra media thickness
FAI	Fat Attenuation Index
IFN	Interferon
IGB	Indice gleznă-braț
IL	Interleukina
IVUS	Intravascular Ultrasonography

FABP	Fatty acid binding protein
GENOA	Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy
GFR	Rata de filtrare glomerulară
H₂S	Hydrogen sulfide
HGB	Hemoglobină
HPAT	High periiliac adipose tissue
HTC	Hematocrit
LCN-2	Lipocalin-2
LLAC	Lower limb artery calcification score
LPAT	Low periiliac adipose tissue
LPIAT	Left periiliac adipose tissue
MCP	Monocyte chemoattractant protein
MMP	Matrix metalloproteinase
NADPH	Nicotinamid adenin dinucleotide phosphate
NO	Nitric-oxid
NK	Natural killer
PESA	Progression of Early Subclinical Atherosclerosis
PIAT	Periiliac adipose tissue
PRDM-16	PR domain containing 16
RANTES	Regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted
RPIAT	Right periiliac adipose tissue
ROS	Reactive Oxygen Species
SCAT	Țesut adipos subcutanat
SGLT2	Sodium-glucose co-transporter-2
UCP-1	Uncoupling protein -1

UH	Unități Hounsfield
TASC	Transatlantic Inter-Society Consensus
TBI	Toe-brachial index
TNF	Tumor necrosis factor
TP	Toe-pressure
VAT	Țesut adipos visceral
Wifi	Wound, ischaemia, foot infection

INTRODUCERE

Boala arterială periferică este o boală progresivă, ocluzivă a arterelor periferice, altele decât cele coronariene și carotidiene, cauzată de procesul aterosclerotic.

Boala arterială periferică afectează predominant membrele inferioare și duce la apariția claudicației intermitente, fiind diagnosticată de obicei târziu, cu o mortalitate crescută (1).

Prevalența bolii arteriale periferice la populația de peste 60 de ani este mult mai mare decât este perceput în comunitatea medicală (2). În țările bine dezvoltate se consideră că prevalența bolii arteriale periferice este asemănătoare la bărbați și femei, în țările mai puțin dezvoltate prevalența bolii posibil fiind mai crescută la sexul feminin (3). Însă mortalitatea bolii arteriale periferice este mai crescută la sexul masculin decât la cel feminin (120-238/100.000 vs. 76-180/100.000) (4).

Factorii de risc cei mai importanți ai bolii arteriale periferice sunt: diabetul zaharat, fumatul, dislipidemia, vârsta înaintată și hipertensiunea arterială.

Ca și alți factori de risc se pot enumera următoarele: sedentarismul, regimul nesănătos, consumul de alcool, sărăcia, statutul educațional scăzut, sexul, dispoziția genetică, depresia, stresul emoțional, rata de filtrare glomerulară scăzută (GFR), nivelul crescut de interleukina-6 (IL-6), prezența calcificărilor la nivelul arterelor coronariene, aerul poluat și boli infecțioase (TBC, HIV, malaria, infecții paradontale) (5).

Prevalența și incidența bolii este greu de estimat având în vedere numărul crescut al pacienților asimptomatici și nediagnosticați în timp util (6). Prevalența bolii fiind estimată la peste 200 de milioane de pacienți la nivel mondial, apare mai rar la populația tânără, prevalența crescând cu vârsta, fiind peste 20% la populația de peste 80 de ani (1).

Un studiu retrospectiv efectuat la o populație peste vârsta de 40 de ani, în Statele Unite, între anii 1972 și 2002 arată o prevalență a bolii arteriale periferice de 5.8 % (7).

În Statele Unite boala arterială periferică afectează între 8 și 10 milioane de locuitori, peste 65 de ani prevalența fiind între 12-15 % (8).

Un alt studiu efectuat în Europa, arată o prevalență a bolii arteriale periferice de 17.8 % (3). Iar alte studii evidențiază că prevalența bolii în Europa este de aproximativ 40 de milioane de bolnavi, deci 5.3 % din locuitorii continentului (5).

Studiul Pandora în care au fost incluși 10.287 de pacienți demonstrează că prevalența dintre statele europene este cea mai crescută în Grecia, fiind de

28 %, în Italia 22.9 %, în Franța 12.2 %, în Elveția 12.2 % iar în Olanda 8.1 % (9).

Față de populația europeană, prevalența bolii arteriale periferice este cu 55 % mai mică la chinezi, și cu 50 % mai mare la afroamericani (10).

Numărul pacienților afectați de această boală crește împreună cu creșterea prevalenței obezității și diabetului zaharat (8), prevalența bolii crescând cu 23.5 % între anii 2000 și 2010 (3). Studiile evindenciază că 20 % dintre pacienții diagnosticați cu diabet zaharat vor prezenta boală arterială periferică, gangrenă, ulcerații și neuropatie periferică (11).

Pacienții cu boală multivasculară beneficiază de prevenție primară și secundară insuficientă (2).

Ciminiello et al. arată că prevalența bolii arteriale periferice crește de la 13% (între 45-54 ani) la peste 32 % (între 65-74 ani) odată cu vârsta (9).

Ca și posibilitate de transmitere ereditară a bolii, în cazul bolii arteriale periferice investigațiile au fost efectuate în cadrul studiului GENOA, care demonstrează că riscul de ereditare este de 35 %, iar după ajustarea factorilor de risc cardiovasculari 20 % (5,4).

La nivel mondial aproape 2 miliarde de adulți sunt supraponderali, și aproximativ 650 de milioane de adulți suferă de obezitate, iar între copiii sub vârsta de 5 ani 41 de milioane sunt obezi, iar între adolescenți 340 de milioane (12).

Față de bolile arteriale periferice la nivelul membrelor inferioare, bolile aterosclerotice ale membrelor superioare sunt mult mai rare, un studiu arătând că stenoza arterei subclavie la populația generală apare numai în 3-4 %. Este interesant faptul că pacienții cu arteriopatie cronică obliterantă periferică prezintă stenoză de arteră subclavie într-un număr mai crescut, în aproximativ 15-20 % din cazuri (2,13).

Stenoza arterelor carotidiene are prevalența mult mai crescută față de stenoza arterelor de la nivelul membrelor superioare, în 25 % dintre cazuri fiind responsabilă pentru apariția accidentelor vasculare ischemice la populația vârstnică (2).

Studiile au arătat o corelație semnificativă între grosimea intimă medie și prevalența evenimentelor cardiovasculare, plăcile aterosclerotice de la nivelul arterelor carotide predispunând mult mai frecvent la embolizări și trombotizări decât plăcile aterosclerotice de la nivelul membrelor inferioare, riscul de accident vascular cerebral recurent fiind între 10 și 43 % (2).

Riscul de accident vascular cerebral în cazul pacienților cu arteriopatie cronică obliterantă este de 4-5 ori mai mare decât al pacienților care nu prezintă boală arterială periferică (2, 14).

Asocierea concomitentă a bolii arteriale periferice cu boala cerebrovasculară apare aproximativ în 20 %, iar în cazul ischemiei critice de membru apariția concomitentă a celor două boli vasculare apare în 60 % după anumite studii. Aproximativ 20 % din pacienții cu claudicație intermitentă prezintă stenoze carotidiene semnificative (2).

Pacienții cunoscuți cu boală arterială periferică în aproximativ 50 % din cazuri sunt asimptomatici, însă boala progresează destul de repede fără tratament corespunzător (16).

Simptomatologia bolii arteriale periferice constă inițial în apariția claudicației intermitente, ulterior cu tulburărilor trofopigmentare, dispariția pilozității de la nivelul gambelor, și în stadiu avansat apariția ulcerărilor, gangrenelor, și durerii membrului inferior în repaus.

Ischemia critică a membrului inferior este complicația bolii arteriale periferice netratate, reprezentând stadiul avansat al bolii, care apare după reducerea semnificativă a circulației arteriale, cu apariția durerii membrului inferior în repaus, gangrene, ulcerății, hipoperfuzie (17).

Agravarea bolii arteriale periferice, la cei cu claudicație intermitentă apare în 20 % din cazuri în primii 5 ani. Din acest grup de pacienți, 30 % prezintă ischemie critică de membru, iar 5 % necesită amputația unui membru (5).

La pacienții cu insuficiență cardiacă prevalența bolii arteriale periferice este dublă față de pacienții fără insuficiență cardiacă, iar 20-30 % din pacienții cunoscuți cu diabet zaharat tip II prezintă boală arterială periferică (18, 19). Pacienții fumători au un risc de 2.5 ori mai mare de a dezvolta boală arterială periferică decât cei nefumători (20).

În majoritatea cazurilor sunt afectate arterele femurale și poplitee, dar leziunile aterosclerotice de obicei apar generalizat, începând de la bifurcația aortei până la arterele tibiale posterioare și anterioare (21).

Evoluția bolii arteriale periferice duce la apariția sindromului de ischemie critică a membrului inferior, care în majoritatea cazurilor este un proces ireversibil, consecința acestuia fiind amputația membrului afectat. Prevalența amputației în boala arterială periferică avansată este de 3-4 % (22).

Conform studiilor efectuate există un număr crescut de pacienți care înaintea amputației nu beneficiaza de efectuarea angiografiei de membre inferioare (23).

Pacienții cu gangrenă necesită revascularizări multiple și complexe, având în vedere pierderea tisulară importantă și circulația arterială deficitară la nivel distal.

Formarea ulcerului are mai multe cauze: presiune, traumă, insuficiență venoasă, insuficiență cardiacă congestivă cu edeme gambiere masive, igienă precară, neuropatie diabetică, picior Charcot (17).

Circulația arterială deficitară duce la moarte celulară, disfuncție endotelială, inflamație, și inabilitatea producerii unui răspuns imunologic adecvat la infecții (17).

Speranța de viață în boala arterială periferică și claudicație intermitentă severă este sub 80 % la 5 ani de la diagnosticul bolii, iar 2-6 % dintre bolnavi pierd membrul inferior afectat în primul an de la diagnostic (2). Iar alte studii arată o mortalitate de 45 % la un an de la diagnosticul ischemiei critice de membru inferior (24).

Fără revascularizare 40 % dintre bolnavi cu ischemie critică de membru inferior necesită amputația membrului la un an de la diagnostic, iar în cazul amputației unui membru riscul amputației contralaterale este de 5.7 % la un an și 11.5 % la 5 ani (17).

Studiul BASIL (Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of The Leg) evidențiază aceleași rate de amputație la 5 ani în cazul pacienților diagnosticați cu ischemie critică de membru și postangioplastie cu balon dar și în cazul tratamentului chirurgical. Indiferent de modul de revascularizare nu s-a găsit vreo diferență în mortalitate ceea ce privește rata de amputație (17, 25).

Studiile arată că stenturile bare-metal (BMS) sunt superioare angioplastiei cu balon în leziunile arterelor femurale, iar stenturile drug-eluting (DES) sunt superioare angioplastiei cu balon și stentării cu BMS (26).

Studiul DEBATE-BTK (Drug Eluting Ballon in Peripheral Intervention for Below the Knee Angioplasty Evaluation) arată că angioplastia cu baloane drug eluting prezintă superioritate față de angioplastiile cu baloane simple, cu risc de restenoză mai mică la un an de la intervenție (27).

Boala arterială periferică este cauza unui proces aterosclerotic generalizat, care în cele mai multe cazuri afectează în mod semnificativ și arterele coronariene, arterele carotidiene, coexistând arteriopatia cronică obliterantă a membrelor inferioare cu boala coronariană ischemică și ateromatoza carotidiană.

Boala arterială periferică este un risc major pentru o morbiditate și mortalitate cardiovasculară crescută, frecvent fiind asociat cu boală coronariană ischemică importantă. Mortalitatea în boala arterială periferică

este crescută și din cauza asociației cu boala coronariană ischemică semnificativă. Pacienții cu claudicație intermitentă severă prezintă asociere mai frecventă cu boala cardiacă ischemică decât pacienții cu simptome ușoare, iar pacienții cu gangrene prezintă cel mai mare risc cardiovascular, cu boala cardiacă ischemică apărută în 90 % din cazuri cu o mortalitate până la 50 % la un an de la diagnostic (2). O treime din pacienții cu arteriopatie cronică obliterantă a membrelor inferioare prezintă modificări ischemice pe electrocardiogramă, două treimi prezintă modificări patologice pe testul de efort și 70 % prezintă măcar o leziune semnificativă pe angiografie (2).

Pacienții cu diabet zaharat și boală arterială periferică asociază mai frecvent ischemie coronariană decât pacienții care prezintă numai boală arterială periferică fără diabet zaharat (1).

Boala arterială periferică este asociată în aproximativ 50 % din cazuri cu boală coronariană ischemică și 20 % cu boală cerebrovasculară, iar în cazul ischemiei critice de membru se asociază în 90 % respectiv 60 % (5).

Valorile scăzute de indice gleznă-braț sunt asociate cu un nivel educațional și status socioeconomic mai scăzut mai ales la sexul masculin (5).

Pentru a preveni consecințele aterosclerozei, și apariția ischemiei critice de membru inferior, și pentru a scădea mortalitatea cardiovasculară semnificativă în prezent a pacienților cu boala arterială periferică este necesar nu numai diagnosticul cert, prompt și în stadiu cât mai precoce dar și determinarea riscului cardiovascular, cu scopul de a îmbunătăți prognosticul și a introduce noi strategii preventive (28).

Creșterea prevalenței bolii arteriale periferice este cauza a unor factori de risc coexistenți cum ar fi factori genetici, factori dobânditi, markeri inflamatori, fumatul sau factori socioeconomi (2).

Este cunoscut faptul că există o relație între procesul inflamator și procesul aterosclerotic. Patogeneza calcificărilor vasculare include creșterea activității markerilor inflamatori, iar țesutul adipos perivascular contribuie la producerea unor markeri inflamatori care au rol important în aterogeneză. Deși prevalența bolilor aterosclerotice, cum ar fi boala coronariană ischemică și boala arterială periferică este crescută, încă nu este suficient studiat nici un marker imagistic, care ar putea reflecta severitatea acestor boli. Obiectivul cercetării de față este de a compara biomarkerii imagistici, cum ar fi volumul țesutului adipos perivascular care reflectă statusul inflamator nu numai cu severitatea bolii arteriale periferice determinată prin clasificarea TASC (evaluată prin angio CT membre inferioare), dar și cu severitatea procesului aterosclerotic la nivel global (carotidian, coronarian) și cu prezența insuficienței cardiace de etiologie ischemică.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1 Evaluarea clinică și imagistică a pacientului cu boală arterială periferică

1.1. Evaluarea clinică a pacientului cu boală arterială periferică

Evaluarea unui pacient cu boală arterială periferică constă în mai multe etape: efectuarea anamnezei, examenului clinic general, predominant cardiac și vascular, severitatea simptomatologiei, a comorbidităților, efectuarea unei electrocardiograme, ecocardiografii, analize de laborator (hemogramă, lipidogramă, glicemie, funcție hepatică și renală), determinarea indicelui gleznă braț, și investigații imagistice (ecografie vasculară, angio CT membre inferioare, arteriografie membre inferioare).

Se consideră important determinarea riscului cardiovascular, prezența factorilor de risc cum este: fumatul, dislipidemia, diabetul zaharat, cu stadializarea hipertensiunii arteriale, prezența bolii coronariene ischemic și, bolii carotidiene concomitente.

Asocierea bolii arteriale periferice cu hipertensiunea arterială apare într-un număr mult mai scăzut decât asocierea hipertensiunii arteriale cu boala cardiacă ischemică și cerebrovasculară (2).

Clasificarea bolii arteriale periferice se realizează în mai multe feluri în funcție de simptomatologie, distribuția anatomică a bolii, combinația factorilor clinici, prezența leziunilor sau infecțiilor (29).

Colegiul American de Cardiologie și Ghidurile Practice ale Asociației Americane de Cardiologie clasifică boala arterială periferică în: boală arterială periferică asimptomatică, claudicație intermitentă, ischemie critică de membru și ischemie acută de membru (29).

Pacienții asimptomatici neavând claudicație intermitentă, diagnosticul și evaluarea acestora devine astfel dificilă, consecința fiind inițierea tratamentului bolii arteriale periferice deja tardiv, după apariția complicațiilor și leziunilor aterosclerotice imposibil de revascularizat.

Claudicația intermitentă este definită prin fatigabilitate, dureri la nivelul gambei, discomfort, durere produsă la efort fizic care se ameliorează la repaus. Ischemia critică de membru produce o durere intensă a membrului afectat, în repaus, cu leziuni ischemice la nivelul tegumentelor, ulceratii și gangrenă. Ischemia acută de membru este caracterizată de o durere intensă apărută brusc, care necesită reperfuzie de urgență pentru a păstra viabilitatea membrului afectat (29).

Pentru determinarea severității bolii arteriale periferice în prezent se folosesc de obicei clasificările clinice, fiziologice și imagistice enumerate mai jos.

Severitatea bolii arteriale periferice poate fi determinată prin mai multe metode, cel mai frecvent fiind folosit stadializarea Fontain și Rutherford, o clasificare care se bazează mai ales pe simptome clinice, luând în considerare severitatea claudicației intermitente, tulburările trofopigmentare, ulcerările, și gangrenenele.

Clasificarea Fontain, clasificarea cea mai frecvent folosită este datată din anul 1952, descrisă de Fontain et al. publicată de Societatea de Chirurgie Cardiovasculară Europeană.

Clasificarea Fontain conține 4 stadii: stadiul 1 - asimptomatic, obstrucție arterială incompletă, stadiul II - claudicație intermitentă ușoară, stadiul IIA - claudicație intermitentă peste 200 m, stadiul IIB - claudicație sub 200 m, stadiul III - dureri în repaus la nivelul membrelor inferioare, stadiul IV - durere în repaus asociat cu gangrenă și ulcerări (29).

Boala arterială periferică apare de două ori mai frecvent la pacienții cu diabet zaharat, iar evoluția bolii este mult mai agresivă decât la cei non-diabetici (5).

Stadiul Rutherford descrisă de Rutherford în anul 1986, revizuită în anul 1997 conține 7 stadii, bazate pe simptome clinice, care au fost asociate cu examenul clinic obiectiv, modificări la examinarea Doppler, indice gleznă-brăț (IGB), și presiunea arterială.

Stadiul 0 - pacient asimptomatic, fără boală ocluzivă semnificativă hemodinamic, cu test hiperemic reactiv și test de efort normal, stadiul 1 - claudicație intermitentă ușoară, poate finaliza exercițiile de efort, AP (presiune arterială la gleznă- ankle pressure) după efort este mai mare de 50 mmHg, dar cu minim 20 mmHg mai puțin decât în repaus, stadiul 2 - claudicație intermitentă moderată, cu criteriile obiective între stadiul 1 și 3, stadiul 3 - claudicație intermitentă severă, nu poate finaliza exercițiul fizic, iar după efort AP este mai mică decât 50 mmHg, stadiul 4 - durere în repaus, cu AP mai mică decât 40 mmHg în repaus, iar TP (toe pressure) este mai mică decât 30 mmHg, stadiul 5 - pierdere tisulară minoră, cu plagă care nu se vindecă, gangrenă focală sau ischemie difuză de picior, cu un AP mai mic decât 60 mmHg în repaus, iar TP mai mică decât 40 mmHg, stadiul 6 - gangrene extinse, membru inferior nefuncțional, fără posibilități de păstrare a membrului afectat, cu criterii obiective, cu AP și TP la fel ca la stadiul 5 (29).

Rutherford a descris inclusiv și clasificarea ischemiei acute de membru: stadiul I, viabil - nu necesită tratament imediat, fără slăbiciune musculară și fără deficit senzorial, cu semnal Doppler arterial și venos prezent, stadiul II, membru care se poate încă trata, care poate să fie de tip marginal, care necesită revascularizare cât de curând se poate efectua, deficit minim senzorial la nivelul degetelor, fără slăbiciune musculară, semnal Doppler arterial absent, venos prezent, și tip imediat, care necesită revascularizare urgentă, cu durere intensă în repaus, deficit senzorial la nivelul degetelor, cu slăbiciune musculară ușor-moderată, semnal Doppler arterial absent, venos prezent, și stadiul III ireversibil, cu pierdere tisulară majoră, afectare nervoasă permanentă, cu deficit senzorial important, slăbiciune musculară profundă, paralizie, cu semnal Doppler arterial și venos absent (29).

Un studiu efectuat la peste 6000 de pacienți cunoscuți cu risc crescut pentru boală arterială periferică evidențiază ca simptomele atipice sunt prezente în 47 % dintre pacienții diagnosticați anterior cu boală arterială periferică, și în 61 % din cazuri la pacienții nou diagnosticați cu boală arterială periferică (5, 30).

Ghidurile existente pentru chirurgia membrelor inferioare al Societății de Chirurgie Vasculară au realizat un sistem de clasificare a membrului inferior tratat care se bazează pe determinarea riscului pe bază de ischemie, leziuni tisulare și infecții locale prezente (Wifi - wound, ischaemia, foot infection). Alte sisteme de clasificări includ în afară de prezența infecției, și adâncimea leziunilor tisulare, perfuzie și sensibilitate (17).

O altă metodă pentru determinarea severității bolii arteriale periferice la nivelul membrelor inferioare este determinarea indicelui gleznă-braț cu ajutorul unor măsurători și calcul al tensiunii arteriale la nivelul membrelor inferioare și a brațului, și comparația între aceste tensiuni arteriale sistolice. Această metodă însă poate să dea și rezultate fals negative, la pacienții vârstnici, diabetici sau cu insuficiență renală sau sever arteriopati apărând valori normale sau crescute al indicelui gleznă-braț din cauza rigidității importante a vaselor datorate calcificărilor extensive (31). Valoarea normală a indicelui gleznă-braț este de peste 0.9 până la 1.3, valorile sub 0.9 indică arteriopatie cronică obliterantă, pacienții cu boală arterială periferică severă prezintă valori sub 0.5 (32).

Însă există un număr crescut de pacienți, aproximativ 30 % care și în cazul prezenței ischemiei critice de membru inferior prezintă un ABI normal sau aproape normal (17). Din acest motiv în evaluarea circulației arteriale infrageniculate TBI și stadiul Rutherford ne oferă informații mai exacte (17).

Studiile epidemiologice au demonstrat o corelație semnificativă între valorile indice gleznă-braț și prognosticul nefavorabil al pacienților (33).

La pacienții cu ischemie critică periferică, în cele mai multe cazuri nici nu se poate determina indicele gleznă-braț, având în vedere că nu se poate măsura tensiunea sistolică la nivelul membrului inferior, în aceste cazuri se recomandă determinarea indicelui deget-braț (TBI - toe-brachial index).

În cazul determinării indicelui gleznă-braț este recomandată măsurarea tensiunii arteriale la amândouă brațe, și la calcularea indicelui folosind valorii mai crescute dintre cele două, cu scopul de a nu subestima valoarea indicelui gleznă-braț, și severitatea bolii arteriale periferice (32).

Studiile recente evidențiază o relație strânsă între valorile scăzute ale indicelui gleznă-braț la pacienții cu boală arterială periferică și boală coronariană ischemică și boală carotidiană (31).

Indicele gleznă-braț poate fi considerat un predictor independent al bolii cardiace și a mortalității cardiovasculare (34).

Indicele gleznă-braț (ABI) ajută la elucidarea diagnosticului în caz de dureri la nivelul membrelor inferioare, se poate folosi ca și examinare pentru monitorizarea eficacității revascularizației, însă nu localizează boala (17).

Sensitivitatea și specificitatea ABI este considerat a fi 80% respectiv 95 %. Între valorile 0.9 și 1.1 este considerat normal, și sub 0.9 patologic. Valorile crescute de ABI (>1.4) sunt caracteristice pacienților cu rigiditate vasculară crescută, mai ales la cei diabetici sau cu boală renală cronică. În aceste cazuri se poate folosi indicele deget-braț (TBI) (5).

Indicele deget-braț se poate folosi în toate cazurile în care ABI este non-diagnostic.

1.2. Evaluarea imagistică a pacientului cu boală arterială periferică

Metodele imagistice mai avansate în boala arterială periferică constau în efectuarea ecografiei arteriale (dezavantajul fiind: dificultăți tehnice la pacienții obezi nu se poate evalua gradul calcificării arteriale la nivelul arterelor gambei și piciorului) angiografiei periferice (cu substanță de contrast iodată sau dioxid de carbon), angio CT membre inferioare sau rezonanță magnetică cu contrast efectuat la nivelul membrelor inferioare (imagini afectate de calcificarea intensă la nivel tibial). Angiografia computerizată poate determina compoziția plăcii de aterom, stenozele arteriale, trombiile arteriale și calcificările vasculare.

Ultrasonografia Doppler este o metodă tot neinvazivă, ușor de folosit, însă există limitări importante în ceea ce privește leziunile infracorporeale și nu se poate monitoriza patența angioplastiei pe termen lung. Față de aceste examinări, angio CT la nivelul membrelor inferioare poate evalua starea peretelui vascular, severitatea leziunilor, calcificările vasculare și procesează imagini tridimensionale (17).

Pentru clasificarea bolii arteriale periferice din punct de vedere imagistic se folosește stadializarea TASC (Transatlantic Inter-Society Consensus), care evaluează severitatea bolii arteriale periferice din punct de vedere al leziunilor angiografice de la nivelul membrelor inferioare. Stadializarea TASC ajută la alegerea optimă a tratamentului bolii arteriale periferice, și la determinarea prognosticului bolii.

Ghidurile recomandă alegerea tratamentului intervențional în prim plan, tratamentul chirurgical fiind recomandat numai în cazurile de evoluție nefavorabilă după procedura endovasculară. Totuși la anumite leziuni complexe și stadiu TASC D este recomandat alegerea tratamentului chirurgical în prima fază (3).

Stadiul TASC A, TASC B necesită tratament medicamentos și intervențional, în stadiul TASC C este recomandat inițial alegerea tratamentului intervențional, dar în cazuri selectate și cu evoluție nefavorabilă tratament chirurgical, iar în clasa TASC D cu prognosticul rezervat se recomandă tratament chirurgical, în majoritatea cazurilor leziunile fiind ireversibile este necesar amputația membrului respectiv.

Clasificările TASC se împart între clasificările TASC al leziunilor aorto-iliace și clasificările TASC ale leziunilor femuro-popliteale.

În ceea ce privește clasificarea TASC al leziunilor aorto-iliace: în stadiul TASC A intră leziunile scurte ale arterelor iliace comune, unilaterale sau bilaterale, stenozele scurte sub 3 cm ale aortei sub arterele renale și stenoze scurte sub 3 cm ale arterelor iliace externe. Stadiul TASC B: ocluzie scurtă segmentară al arterei iliace comune, numai pe o singură parte, stenoze între 3 și 10 cm, unice sau multiple la nivelul arterelor iliace externe, leziuni care nu afectează artera femurală comună, ocluzie unilaterală al arterei iliace externe, fără afectarea arterei femurale comune sau al arterei iliace interne. Stadiul TASC C: ocluzie scurtă, segmentară bilaterală al arterelor iliace comune, stenoze între 3 și 10 cm la nivelul arterei iliace externe, fără afectarea altor vase, bilateral, sau stenoză unilaterală al arterei iliace externe care afectează artera femurală comună, ocluzie de arteră iliacă externă unilaterală cu afectarea arterei femurale comune și al arterei iliace interne. Stadiul TASC D include leziunile severe: boala arterială periferică difuză cu leziuni aterosclerotice generalizate, cu necesitatea unei intervenții chirurgicale

bilaterale la nivelul arterelor iliace comune, ocluzie totală al aortei infrarenale, stenoze multiple difuze la nivelul tuturor arterelor mari, cum ar fi artera iliacă comună, artera iliacă externă, și artera femurală comună, ocluzie totală bilaterală ale arterei iliace externe, ocluzie unilaterală ale arterei iliace externe și arterei iliace comune pe aceeași parte, leziuni iliace la pacienții cunoscuți cu anevrism de aortă abdominală, care necesită intervenție chirurgicală (35).

Clasificările TASC la nivelul leziunilor femuro-popliteale se împart în clasa TASC A: leziune unică cu lungime sub 10 cm, ocluzie segmentară sub 5 cm, TASC B: stenoze multiple, fiecare cu lungime sub 5 cm, stenoză sau ocluzie unică cu lungimea sub 15 cm, care nu se extinde la nivelul arterei poplitee, leziuni multiple sau unice la nivelul arterelor femurale, cu absența opacifierii arterelor tibiale anterioare și posterioare, stenoză unică popliteală, clasa TASC C: stenoze sau ocluzii multiple, în total cu lungime mai mare decât 15 cm, cu sau fără calcificări importante la nivelul arterelor femuro-popliteale, clasa TASC D: ocluzie totală la nivelul arterei femurale comune și arterei femurale superficiale cu lungimea peste 20 cm, care afectează artera poplitee, ocluzie totală cronică ale arterei poplitee sau a trifurcației (35).

Studiile arată nu numai un prognostic rezervat al pacienților cu boală arterială periferică într-un stadiu avansat (TASC C și TASC D) dar și o corelație semnificativă între clasele TASC și prezența bolii carotidiene (36).

Având în vedere specificitatea mare a examinărilor angio CT de la nivelul membrelor inferioare, clasificarea TASC se poate determina și pe baza unei examinări angio CT.

Protocolul de scanare specială low-tube-voltage permite reducerea semnificativă a volumului substanței de contrast injectate, scăderea dozelor de radiații, dar cu menținerea calității imaginilor angio CT (37).

O altă clasificare morfologică a bolii arteriale periferice este clasificarea Graziani care a fost determinată pe baza leziunilor unor pacienți diabetici având în vedere ca cei diabetici prezintă o prevalență mai crescută pentru pierderi tisulare importante, gangrene, sepsis, neuropatie și ischemie severă, inițial acești pacienți fiind neincluși în categoria pacienților cu ischemie critică de membru, fiind cei diabetici cu pierderi tisulare considerate o categorie separată (29).

Leziunile arteriale pe care se bazează clasificarea Graziani sunt determinate cu arteriografie de membre inferioare, accentul fiind pus pe leziunile gambei. În clasificarea Graziani sunt incluse 7 stadii: stadiul 1 - obstrucție arterială peronieră sau tibială izolată, stadiul 2a - leziune arterială popliteală/femurală izolată ori două artere obstrucționate de la nivelul gambei

dar una dintre arterele tibiale fiind permeabilă, stadiul 2b - leziune arterială femorală/popliteală izolată sau obstrucția a două artere tibiale, dar cu artera peronieră permeabilă, stadiul 3 - ocluzie izolată a unei singure artere sau stenoze multiple la nivelul arterelor tibiale/peroniere și/sau arterelor femorale/poplitee, stadiul 4 - ocluzie a două artere sau stenoze multiple tibiale/peroniere și/sau arterelor femorale/poplitee, stadiul 5- ocluzie a tuturor arterelor tibiale și peroniere, stadiul 6 - ocluzia a trei artere sau stenoze multiple tibiale/peroniere și/sau arterelor femorale/poplitee, stadiul 7 - obstrucții femuro-popliteale multiple fără vizibilitatea arborelui arterial la nivelul gambei. Graziani în studiul pe baza căruia a descris această clasificare a introdus 417 pacienți, fiecare prezentând ulcerații și gangrene, iar majoritatea pacienților diabetici din studiu au prezentat minim 2-3 artere tibiale/peroniere obstruate asociate cu leziuni importante femurale și popliteale, însă limitarea studiului fiind considerat faptul că nu toți pacienții incluși în studiu au prezentat și diabet zaharat (29).

Registrul REACH, un studiu prospectiv efectuat pe pacienți care prezintă arteriopatie cronică obliterantă a membrelor inferioare asociată cu boală cardiacă ischemică și boală carotidiană evidențiază costurile arteriopatiei obliterante fiind mult mai mari comparativ cu boala cardiacă ischemică sau boala carotidiană (38).

Costurile spitalizării pentru boala arterială periferică au fost demonstrate de un studiu efectuat de Mahoney et al ca fiind crescute nu numai la pacienții prezentați în stadii avansate și cu claudicație intermitentă severă, care necesită multiple proceduri endovasculare și/sau chirurgicale dar și în cazurile asimptomatice, acești pacienți având risc crescut pentru evenimente cardiace acute necesitând spitalizări frecvente (8).

Comparativ cu boala coronariană ischemică sau boala carotidiană, studiul REACH demonstrează că pacienții diagnosticați cu arteriopatie cronică obliterantă a membrelor inferioare prezintă mai frecvent boală plurivasculară, factorii de risc fiind subevaluate și subtratate (8).

Analiza Medicare din 2001 evidențiază o rată mai crescută a procedurilor chirurgicale (bypass periferic) decât procedurile endovasculare comparativ cu registrul REACH, unde ca și tratament angioplastiile periferice au fost înregistrate într-un număr mai crescut (8).

Procedurile endovasculare și chirurgicale efectuate inițial, nu sunt curative, pacienții necesitând intervenții multiple, repetate, cu spitalizări frecvente (8).

Având în vedere diferențele regionale în ceea ce privește prevenția primară, secundară, diagnosticul și tratamentul bolii arteriale periferice, există diferențe importante în ceea ce privește ratele de amputație (39).

Scopul principal al tratamentului este prevenția accidentului vascular, sindromului coronarian acut, accelerarea vindecării plăgilor și gangrenelor, scăderea mortalității și creșterea calității vieții (17).

Mortalitatea pacienților cunoscuți cu boală arterială periferică se datorează bolilor coronariene ischemice în 40-60 %, bolilor cerebrovasculare în 10-20 %, iar restul de 30 % sunt datorate altor cauze (5).

Un studiu efectuat de Philip P. Goodney et al. în SUA au examinat ratele de amputație în diferite regiuni, la 306 de spitale, căutând relația între complexitatea tratamentului bolii arteriale periferice și necesitatea de amputație. În regiunile cu rată mai mare de amputație dar și în cele cu rată mai mică de amputație, majoritatea amputațiilor au fost efectuate la aproximativ aceași vârstă, vârsta medie fiind 78 de ani la sexul masculin. Prevalența diabetului a fost mai crescut (38 %) în regiunile cu amputații mai frecvente decât în regiunile cu mai puține amputații efectuate (31 %). S-a demonstrat o corelație semnificativă și între numărul amputațiilor efectuate și situația financiară a pacienților cu boală arterială periferică. În regiunile cu amputații mai frecvente era mai crescut numărul bolnavilor afroamericani (în 50%), față de regiunile cu amputații mai puține (13 % pacienți afroamericani). S-a dovedit o asocieră semnificativă între numărul intervențiilor diagnostice și terapeutice efectuate (inclus terapie intervențională și chirurgicală la fel) și între numărul de amputații efectuate, în regiunile cu amputații mai frecvente au fost efectuate cu 54 % mai puține intervenții endovasculare și chirurgicale. Concluziile acestui studiu a fost că în regiunile cu sistem sanitar mai puțin dezvoltat, și socio-economic defavorizat numărul pacienților prezentați și diagnosticați târziu cu boală arterială periferică este mai crescut și amputația membrului se efectuează mult mai frecvent. Pacienții din sudul SUA, predominant afroamericani diabetici au un risc crescut pentru ischemie critică de membru și amputația membrului inferior. Numărul amputațiilor efectuate prezintă corelație semnificativă cu vârsta avansată a pacienților, istoric de infarct miocardic, boală cerebrovasculară, diabet zaharat, rasă afroamericană, Charlson Comorbidity Score, complexitatea intervențiilor endovasculare și chirurgicale și cu factori socioeconomi (39).

Un studiu retrospectiv efectuat de Kjersti Wendt et al la pacienți cunoscuți cu boală arterială periferică între anii 2001-2014 evidențiază creșterea numărului de proceduri endovasculare efectuate, scăderea numărului procedurilor chirurgicale și a amputațiilor (3).

În afară de tratamentul chirurgical și invaziv este important sistarea fumatului, tratamentul antiagregant, statinele, antihipertensivele, iar

cilostazolul a dovedit reducerea semnificativă a ratei de restenoză după tratament endovascular (17, 40).

1. Calcificarea vasculară - scorul de calciu iliac

Severitatea leziunilor coronariene poate fi determinată cu ajutorul scorului de calciu coronarian. Scorul de calciu coronarian are un rol important în determinarea riscului cardiovascular. Scorul de calciu coronarian este determinată cu ajutorul angio CT multislice. Protocolul pentru determinarea scorului de calciu coronarian cuantifică leziunile calcificate de peste 130 UH. Metoda cea mai frecventă de determinare a scorului de calciu coronarian este metoda Agatson (41).

Leziunile aterosclerotice de la nivelul arterelor periferice, fiind leziuni cronice, de cele mai multe ori sunt leziuni calcificate, a căror severitate poate fi determinată cu cuantificarea nivelului de calciu depus în plăcile aterosclerotice. Calcificarea vaselor periferice se poate efectua tot cu ajutorul angio CT la nivelul membrelor inferioare, luând în considerare leziunile calcificate de peste 130 UH și folosind tot metoda Agatson, calcificarea vasculară fiind măsurată pe toate slice-urile transaxiale de la nivelul segmentului analizat (42).

Acumularea de calciu poate fi prezentă și în alte organe decât sistemul cardiovascular, în special putem aminti splina, ficatul și rinichii.

Anumite studii au folosit pentru determinarea nivelului de calcificare vasculară scorul Bollinger, care ia în considerare toate leziunile stenozante și ocluziile prezente de-a lungul vaselor, determinat inițial cu ajutorul efectuării angiografiei periferice, ulterior folosit în alte studii și în cazul efectuării angio CT periferic de la nivelul membrelor inferioare (43, 44, 45). Metoda Bollinger împarte leziunile în mai multe categorii de leziuni: ocluzii totale, stenoze semnificative peste 50 %, stenoze moderate între 25 și 50 %, stenoze ușoare sub 25 % (28).

Numeroase studii care au folosit metoda IVUS pentru determinarea și analiza plăcilor aterosclerotice de la nivelul arterelor demonstrează că din punct de vedere a compoziției plăcilor aterosclerotice nu este diferență semnificativă între plăcile aterosclerotice coronariene și cele periferice de la nivelul membrelor inferioare (46).

Studiile arată o legătură între procesul aterosclerotic și reacțiile inflamatorii. Reacția inflamatorie poate conduce ulterior la activarea fenomenului de osteogeneză (47).

Procesul calcificării se aseamănă cu formarea moleculară în osteogeneza, cu transformarea macrofagelor și celulelor musculare netede în celule cu aspect de osteoclaste (48,49).

Stresul oxidativ este la fel considerat o cauză care precipită diferențierea celulelor musculare netede, și apariția calcificării vasculare (50).

Prevalența calcificării vasculare este legată de vârstă, în general procesul apărând după anii 20, fiind prezent pe tot parcursul vieții, incidența crescând cu 30 % (51).

Un studiu efectuat pe pacienți asimptomatici a arătat că la peste 60 % de pacienți calcificarea vasculară este prezentă în minim un teritoriu vascular. La pacienții vârstnici peste 70 de ani, la peste 60 % din cazuri calcificarea a fost prezentă în toate teritoriile vasculare importante: carotide, coronariene și iliace (52).

Un alt studiu efectuat pe 4450 de pacienți a demonstrat ca prevalența calcificărilor la nivelul arterelor renale este prezent la 14 % dintre pacienți (53).

În ceea ce privește leziunile calcificate apărute la nivelul arterelor, este demonstrat faptul că microcalcificările influențează stabilitatea plăcilor aterosclerotice și favorizează rupturile plăcilor, fiind mai frecvent asociate plăcilor aterosclerotice instabile (54). Plăcile intens calcificate sunt asociate cu stenoze arteriale periferice și coronariene care necesită strategii de revascularizare complexe, în cele mai multe ori fiind ireversibile.

Cantitatea leziunilor calcificate la pacienții cunoscuți cu boală arterială periferică se determină de obicei pe tot traiectul vaselor arteriale de la nivelul membrelor inferioare, o noutate fiind determinarea scorului de calciu de la nivelul arterelor iliace comune, cu o metodă asemănătoare determinării scorului de calciu coronarian.

Un studiu efectuat pe pacienți asimptomatici consideră calcificarea de la nivelul arterelor iliace mult mai important în ceea ce privește determinarea prognosticului și riscului cardiovascular decât calcificările de la nivelul arterelor carotide sau de la nivelul aortei (55).

Un studiu efectuat în 2016 care a determinat calcificarea arterială în boala arterială periferică cu ajutorul angio CT periferic, scorul LLAC (lower limb artery calcification) fiind sumarea calcificărilor de la amândouă membre inferioare, începând de la aorta infrarenală până în distalitate evidențiază o corelație semnificativă între LLAC și diabet zaharat, boală renală cronică și boală coronariană ischemică asociată. Studiul evidențiază o mortalitate

importantă a pacienților cu scorul de calciu vascular crescut în timpul monitorizării pacienților de 46 de luni (28).

Calcificarea vasculară este de obicei mai intensă la pacienții cu boală arterială semnificativă, în stadiul Fontain 4 sau Rutherford 6, și la pacienții care se află în stadiul TASC C și D.

Calcificarea vasculară poate fi prezentă și la nivelul intimei și la nivelul mediei la nivelul arterelor periferice. Mecanismul prin care calcificarea mediei crește mortalitatea cardiovasculară fiind deocamdată neelucidată, posibile efecte ale calcificării de la acest nivel fiind accelerarea procesului aterosclerotic generalizat dar și creșterea riscului de ruptură a plăcilor aterosclerotice (56). Calcificarea mediei conduce la scăderea complianței vaselor, care favorizează modificarea factorilor hemodinamici, inițial fără obstruarea lumenului vascular, ulterior prin scăderea elasticității peretelui vascular conduce și la apariția procesului aterosclerotic, la ocluzii arteriale și ischemice locale, iar calcificarea la nivelul intimei în caz de microcalcificări favorizează reacțiile inflamatorii, disfuncția celulelor musculare netede, ruptura plăcilor, apoptoza, favorizând diferențierea celulelor în celule osteogenice (57, 50).

Patogeneza calcificărilor vasculare include nu numai creșterea activității markerilor inflamatori dar și depunerea hidroxiapatitului în matricea extracelulară cauzată de cristalizarea calciului și a fosfatelor la nivelul pereților vasculari (57).

Celulele musculare netede în mod normal, în condiții de inervație simpatică eficientă secretă factori inhibitori al procesului de calcificare, de exemplu pirofosfații. În cazul denervației simpatice, secreția acestor proteine reglatoare este defavorizat, și celulele musculare netede prezintă modificări osteo-condrogenice (57).

Modificarea osteo-condrogenică a funcției celulelor musculare netede este caracterizată prin pierderea funcției contractile și creșterea secreției unor markeri ca sialoproteina, osteocalcina sau a BMP (bone morphogenetic protein) (58).

Există o relație importantă între inervația simpatică a arterelor prin secreția unor neuroreglatori la nivelul mediei care influențează activitatea celulelor musculare netede, denervarea renală conducând la disfuncția acestor celule, și înmulțirea plăcilor aterosclerotice calcificate (57).

Diabetul zaharat complicat cu neuropatie periferică, a cărui consecință este denervarea simpatică de la nivelul arterelor membrelor inferioare conduce la agravarea bolii arteriale periferice, fiind dovedit științific creșterea intensității calcificărilor vasculare de la nivelul mediei la acești pacienți (57).

Există o relație între creșterea stresului oxidativ, disfuncția celulelor musculare netede și calcificare vasculară (59).

Un studiu care s-a efectuat la 60 de pacienți după efectuarea simpatectomiei lombare evidențiază prezența calcificărilor vasculare importante de la nivelul mediei în 92 % dintre pacienți (60).

În diabetul zaharat, complicat cu neuropatie periferică, gangrene, și în cazul piciorului Charcot studiile evidențiază o calcificare vasculară importantă de la nivelul mediei predominant la nivelul picioarelor (61,62).

Apariția gangrenei la nivelul membrelor inferioare la pacienții cu boală arterială periferică și diabet se explică prin calcificarea mediei și formarea trombilor la nivelul arterelor mici ale țesutului cutanat (63).

În concluzie diabetul zaharat sau boala renală cronică conduce la neuropatie periferică, și împreună cu creșterea vârstei la avansarea aterosclerozei generalizate, și calcificare vasculară la nivelul tunicii medii, consecința fiind boala arterială periferică (57).

Calcificarea vasculară este mult mai frecventă la pacienții cunoscuți cu diabet zaharat și boală renală cronică, procesul de calcificare afectând nu numai tunica medie dar și intima, consecința fiind o mortalitate cardiovasculară mai crescută la acest tip de pacienți (49, 64, 65, 66).

Hiperparatiroidismul secundar împreună cu prezența factorilor de risc cardiovasculari poate conduce la apariția procesului de calcificare vasculară (50).

Boala renală cronică ireversibilă, tratată cu hemodializă agravează procesul calcificării vasculare, acești pacienți fiind la risc crescut nu numai din cauza fazei terminale a bolii renale dar și din cauza prevalenței crescute a evenimentelor cardiovasculare acute (67).

Studiile au arătat prevalența crescută a calcificării arteriale de la nivelul membrului inferior și apariția arteriopatiei cronice obliterante la pacienții cunoscuți cu pseudoxanthoma elasticum (68).

Pseudoxanthoma elasticum este o boală genetică, autosomal recesivă, care conduce la calcificarea fibrelor elastice la nivel cutanat, retină, artere periferice la vârstă tânără. La un centru de diagnostic al pseudoxantomiei elastice în Franța, la Angers University au fost înrolați într-un studiu 71 de pacienți cunoscuți cu pseudoxantomă elastică la care s-a efectuat angio CT pentru determinarea severității calcificării arteriale. Calcificarea arterială a fost prezentă la 95 % dintre pacienții cunoscuți cu pseudoxantomă elastică și arteriopatie cronică obliterantă, și în 68 % la pacienții fără arteriopatie, și

numai la 32 % la grupul control. Prezența calcificărilor arteriale este mai frecventă la sexul masculin (68).

Având din vedere că țesutul subcutanat și visceral în cantitate crescută sunt considerate un risc major pentru apariția și creșterea prevalenței bolii coronariene, bolii arteriale periferice și a diabetului, țesutul adipos perivascular poate avea o consecință majoră asupra severității arteriopatiei cronice obliterante. Țesutul adipos perivascular influențează homeostaza vasculară prin producerea unor factori vasoactivi, citokine, adipokine care fac parte din procesul inflamator. Consecința procesului inflamator poate fi cauza aterosclerozei semnificative a arterelor de la nivelul membrelor inferioare. Studii clinice demonstrează relația importantă dintre volumul și disfuncția țesutului adipos perivascular și boală cardiovasculară la pacienții obezi (69).

Cantitatea, localizarea, și severitatea calcificării vasculare de la nivelul membrelor inferioare a căpătat o mare atenție prin răspândirea intervențiilor percutane la nivelul membrelor inferioare, calcificarea arterelor periferice prezentând o dificultate în ceea ce privește folosirea anumitor device-uri, și deschiderea ocluziilor cronice totale. Câteodată fiind necesar căutarea unui abord mai distal sau contralateral pe un segment arterial mai puțin calcificat (50).

În momentul de față neexistând un protocol clar și bine definit pentru determinarea scorului de calciu periferic, accentul fiind pus pe calcificările de la nivelul vaselor mai mari, cum sunt arterele iliace și femurale superficiale.

Un studiu efectuat pe pacienți cunoscuți cu arteriopatie cronică obliterantă în stadiul 2-4 Rutherford a arătat că prezența importantă a calcificărilor de la nivelul arterei femurale superficiale prezintă un risc crescut pentru pierderea membrului inferior prin amputație la 12 luni de la angioplastie cu balon drug-eluting (70).

Un studiu efectat de Jane J. Lee et al a analizat relația dintre calcificarea vasculară de la nivelul arterelor iliace, țesut adipos și prezența bolii arteriale periferice. Studiul a fost efectuat pe 1236 pacienți, luați din Studiul Framingham Heart Study, pacienți la care s-a efectuat angio CT de membre inferioare. Calcificarea vasculară în cantitate crescută a fost evidențiat în 20,5 % la sexul feminin și 25,5 % la sexul masculin. Studiul nu a putut demonstra corelația semnificativă între calcificarea vasculară intensă și BMI, circumferința abdominală, țesut adipos subcutanat și visceral la nivel abdominal. Volumul țesutului adipos periaortic, însă s-a dovedit o asocieră importantă între prezența bolii arteriale periferice și calcificarea vasculară importantă la nivelul arterelor iliace comune. La sexul masculin prezența calcificării vasculare intense a crescut cu o proporție de la 5 până la 50 % în funcție cu creșterea în vârstă. Calcificarea vasculară de la nivelul arterelor

iliace a prezentat corelație semnificativă cu vârsta pacienților, HDL-colesterol, tensiunea arterială sistolică, diabet zaharat, prezența unei boli cardiovasculare, tratament antihipertensiv prezent, tratament cu statine, tabagism cronic. Pacienții cu boală arterială periferică au prezentat scor Agatson (calculat la nivelul arterelor iliace bilateral) mai mare decât pacienții fără boală arterială periferică (71).

Scorul de calciu iliac poate fi un nou biomarker care ajută la determinarea severității bolii arteriale periferice, și care ar putea prezenta corelații semnificative cu alți markeri de severitate, cum ar fi volumul țesutului adipos periiliac.

2. Țesutul adipos

2.1. Țesutul adipos perivascular

Țesutul adipos perivascular înconjoară majoritatea vaselor cu excepția celor cerebrale. Se clasifică în țesut adipos brun și alb. Cel brun este vascularizat mai intens și din punct de vedere metabolic este mai activ, iar cel alb este mai puțin vascularizat și este considerat fiind un depozit de lipide depuse.

Arterele în funcție de locații sunt înconjurate de țesut adipos diferit, de exemplu țesutului adipos periaortic conține și țesut adipos brun și alb, iar arterele mezenterice și femurale sunt înconjurate de țesut adipos perivascular alb. Arterele cerebrale nu prezintă în jurul lor țesut adipos perivascular, față de restul arterelor (72).

Țesutul adipos periaortic este compus predominant din țesut adipos brun, care este reprezentat de o densitate mitocondrială crescută, iar creșterea semnificativă a volumului a fost observat la pacienții diabetici. Țesutul adipos brun, inclusiv cel periaortic are rol în metabolismul glucidic, reducerea nivelului de trigliceride, a lipotoxicității și în secreția adipokinelor speciale „BATokines,, (12).

Interesant este faptul că animalele mici, predominant șoarecii nu prezintă țesut adipos perivascular în jurul arterelor coronariene, motiv pentru care sunt mult mai rezistenți în ceea ce privește riscul apariției aterosclerozei, față de arterele coronare umane care sunt înconjurate cu țesut adipos perivascular important (73). Este dovedit faptul că țesutul adipos perivascular de la nivelul aortei toracice la animalele mici este asemănător țesutului adipos

brun, care are rol în termogeneză, iar țesutul adipos perivascular de la nivelul aortei abdominale este asemănător țesutului adipos alb care funcționează ca și depozit de lipide (74).

S-a dovedit faptul că există o corelație semnificativă între țesutul adipos perivascular de la nivelul aortei toracice și prezența bolii arteriale periferice (75).

Volumul crescut al țesutului adipos perivascular de la nivelul aortei toracice a fost asociat cu o prevalență mai crescută a bolilor cardiovasculare și fără prezența țesutului adipos visceral în cantitate importantă, fiind asociat cu rigiditate arterială semnificativă (74).

Țesutul adipos perivascular în afară de suportul mecanic pe care asigură sistemului vascular are efecte bioactive prin secreția a mai multor factori: factorul de necroză tumorală alfa, resistina, insuline-like growth factor, adiponectine, activatorul de plasminogen, leptină, interleukina-6, angiotenzinogen, angiotenzina II și superoxid, factori de contracție musculară și factori ADRF (72).

Absența unei bariere (fascie) dintre peretele arterial și țesutul adipos perivascular duce la comunicare paracrină directă între cele două, consecința fiind ca leziunile aterosclerotice se produc mai ales în artere care sunt înconjurate de țesut adipos perivascular (76, 77).

Studiile demonstrează și existența unui țesut adipos bej, care este un țesut adipos alb cu caracteristicile țesutului adipos brun, într-un fel o transformare parțială a țesutului adipos alb în țesut adipos brun (78). Astfel de țesut adipos bej este descris la nivelul aortei abdominale, la nivelul aortei toracice predominând țesutul adipos brun, la nivelul arterelor mici țesutul adipos alb (73).

În perioada neonatală predomină țesutul adipos brun, care este cu timpul și cu creșterea în vârstă înlocuit de țesut adipos alb (73).

Apariția țesutului adipos brun este favorizat și de stimuli reci externi, un studiu efectuat de Long et al. Demonstrează că la șoarecii ținuți la temperaturi mai mici timp de 2 săptămâni țesutul adipos alb este înlocuit de țesut adipos brun (73, 79). Temperaturile scăzute induc termogeneză și atenuează procesul aterosclerotic la șoareci, ceea ce sugerează că țesutul adipos perivascular cu rolul lui în termogeneză prezintă un rol protectiv împotriva aterogenezei (73, 80).

Numai o parte a adipokinelor este produsă de adipocite, restul sunt produse de macrofage (81). Adipocitokinele au rol în metabolismul glucidic, procesul de fibrinoliză, metabolismul lipidic, procesul inflamator și reglarea tensiunii arteriale (82). Adiponectina, vaspina, ometina-1, apelina protejează împotriva procesului aterosclerotic prin mai multe funcții, cum ar fi inhibarea

ROS, modularea răspunsului imun, creșterea efluxului de colesterol, polarizarea macrofagelor, reducerea activității macrofagelor inflamatorii (73). Însă leptina, chemerina, resistina, visfatina, FABP, LCN-2 favorizează procesul aterosclerotic, pacienții coronareni prezentând concentrații mai mari de aceste factori, și concentrații mai mici ale celorlalte factori protectivi, enumerați mai sus (73). Rolul acestor factori favorizanți aterogenezei se manifestă prin accentuarea disfuncției endoteliale, infiltrarea, maturizarea și polarizarea macrofagelor, activarea macrofagelor inflamatorii (73).

Țesutul adipos perivascular secretă adiponectină în concentrație crescută la pacienții cu BMI peste 30, la pacienții cu stenoze carotidiene importante și în cazul complicațiilor chirurgicale, ca infecții dehiscente, seroame, hematoame (74).

În aterogeneza au rol important și celulele T, celule Th, celule imune, celule NK, celule treg, monocite, macrofage care produc mediatori importanți cum ar fi CCL5 și RANTES de celulele T, IL-17 de celulele Th, TNF-alfa de celulele imune, IFN- γ de celulele NK, IL-10 de celule Treg, CX3CL1 de monocite, IL-6 și IL-10 de macrofage (73). Rolul acestor chemokine se manifestă în recrutarea celulelor T și a monocitelor, infiltrarea macrofagelor, polarizarea celulelor imune, activarea monocitelor și macrofagelor, accelerarea disfuncției endoteliale, producerea de superoxid, atenuarea producției NO, fiind toate factori favorizanți ai procesului aterosclerotic în afară de IL-10 care reduce stresul oxidativ și crește producerea NO (73).

În fracțiunea vasculară-stromală macrofagele sunt prezente într-un număr destul de scăzut, maximum 15%, dar cresc semnificativ în obezitate, până la 50 % (83).

Macrofagele se prezintă într-un număr crescut și în hipertensiune și hipercolesterolemie (73).

Procese inflamatorii favorizează activitatea macrofagelor tip M1, macrofage proinflamatorii, macrofage care sunt reprezentate în exces la nivelul țesutului adipos perivascular care înconjoară arterele cu stenoze semnificative. Arterele care prezintă leziuni stenotice importante, prezintă un nivel crescut de citokine proinflamatorii cum este IL-1 alfa, IL-17, IL-18, IL-23, și citokine anti-inflamatorii, cum este IL-5 (74).

În afară de macrofage și celulele B au rol important în procesul aterosclerotic, procesul aterosclerotic fiind atenuat de celulele B-1 și agravat de celulele B-2. Relația dintre celulele B și țesutul adipos perivascular fiind încă necunoscută, dar la animale este demonstrat faptul că țesutul adipos

periaortic produce celule B, iar țesutul adipos uman pericoronarian conține celule B (predominant B-1) într-un număr crescut (73, 84, 85).

Țesutul adipos perivascular prin secreția unor diferiți metaboliți influențează vasoconstricția și vasodilatația (82). Factorii bioactivi cei mai cunoscuți ai țesutului adipos perivascular sunt cei care produc vasodilatație: adiponectina, H_2S , NO, metil-palmitat, prostaciline, și angiotenzina 1-7, iar cele care produc vasoconstricție sunt angiotensinogenul II și ROS (73).

Țesutul adipos perivascular are rol în vasorelaxare la persoanele metabolic sănătoase, cu asigurarea fluxului sanguin normal, controlul tensiunii arteriale dar prezintă efect procontractil la pacienții cunoscuți cu obezitate (74).

Efectul anticontractil al țesutului adipos perivascular este datorat preluării noradrenalinei de nervii adrenergici al țesutului adipos (86).

Efectul anticontractil al țesutului adipos perivascular este demonstrat nu numai față de sistemul vascular arterial dar și cel venos, studiile fiind efectuate în acest sens la nivelul venei cave (87).

Efectul anticontractil al țesutului adipos a fost de dovedit într-un studiu efectuat de Lohn et al., prezentând procesul în care țesutul adipos perivascular produce ADRF, angiotensină 1-7, sulfat de hidrogen, adiponectină, care conduc la deschiderea canalelor de calciu, produc hiperpolarizare și relaxarea musculaturii (88).

Creșterea nivelului de adiponectină și NO poate restabili activitatea anticontractilă pierdută a țesutului adipos perivascular în obezitate (74).

Hipertensiunea arterială este asociată cu scăderea volumului țesutului adipos perivascular, cauzată de reducerea efectului anticontractil al acestuia, fiind asociat cu remodelarea sistemului muscular neted și creșterea rezistenței vasculare periferice (72).

În obezitate și boli inflamatorii țesutul adipos perivascular este infiltrat de macrofage, Withers et al. au demonstrat că în țesutul adipos perivascular inflammat reducerea efectului anticontractil al țesutului adipos este cauzat de aceste macrofage (89).

Factorul de necroză tumorală alfa duce la reducerea secreției unor vasodilatatori importanți de la nivelul țesutului adipos perivascular cum ar fi adiponectina, oxidul nitric și angiotensina (72).

În multe studii a fost dovedit că există o legătură între obezitate și inflamația țesutului adipos perivascular (90).

Obezitatea favorizează procesul inflamator prin creșterea secreției de leptină, și a MCP (monocyte chemoattractant protein), substanțe care accelerează activitatea macrofagelor, care la rândul lor sunt responsabili de producerea factorilor inflamatorii cum este TNF-alfa și interleukine (90, 91).

MCP-1 este factorul care se găsește în cantitate importantă la nivelul țesutului adipos perivascular față de țesutul adipos subcutanat, mecanismele dependente de MCP-1 favorizând formarea leziunilor vasculare, ceea ce poate explica rolul țesutului adipos perivascular în procesul inflamator și aterosclerotic (92). Disfuncția endotelială la nivelul arterelor apărută în obezitate este cauzată nu numai de producerea adipocitokinelor inflamatorii dar și de inducerea stresului oxidativ (82, 93).

În obezitate și diabet zaharat scade și concentrația interactinei-1 în țesutul adipos perivascular, o adipocitokină recent identificată, cu rol cardiovascular protector (94).

Diabetul zaharat tip II este asociat cu aterogeneză importantă, având în vedere producerea în cantitate mare a speciilor de reactivi de oxigen (ROS) în peretele arterial, generate de NADPH-oxidaza. Cantitatea acestei enzime este mai crescută la pacienții cunoscuți cu diabet zaharat decât la cei nondiabetici. Produsele farmacologice care inhibă această enzimă conduc la inhibarea procesului aterosclerotic și disfuncției endoteliale (76).

În studiul efectuat de Antonopoulos et al. a fost investigat efectul diabetului zaharat tip II pe NADPH-oxidaza la nivelul arterelor. În studiu au fost incluse 386 de pacienți, cu și fără diabet zaharat care au avut indicație pentru bypass aorto-coronarian cu arteră mamară internă. S-a demonstrat faptul că pacienții diabetici au prezentat un nivel mai scăzut de adiponectină care a condus la creșterea unui nivel mai crescut de ROS generat de NADPH-oxidază, ROS vascular având rol și în dezvoltarea obezității și a sindromului metabolic (76).

Un studiu efectuat de Takaoka et al. în 2009 demonstrează că inflamația țesutului adipos perivascular (la nivelul arterei femurale) cauzată de injurie mecanică favorizează remodelarea patologică vasculară la șoarecii inițial ținuți pe dietă hiperlipidică și hiperglucidică. Țesutul adipos perivascular la șoarecii pe dieta standard s-a dovedit a avea rol protectiv împotriva procesului ateromatos (95). În 2010 s-a dovedit că injuria mecanică la nivelul țesutului adipos perivascular afectează secreția adipocitokinelor, cu accelerarea producerii citokinelor inflamatorii și inhibarea producerii adiponectinei (96).

Cel mai frecvent a fost studiat țesutul adipos epicardic și rolul acestuia în boala cardiacă ischemică, având nu numai contact direct cu arterele coronare, dar și vascularizație comună cu miocardul, comparativ cu țesutul adipos paracardiac (82). Un studiu efectuat în 2011 de Hirata et al. dovedește că citokinele inflamatorii, cum ar fi interleukina-6 și TNF-alfa la nivelul

țesutului adipos epicardic sunt prezente în cantitate mai crescută la pacienții cunoscuți cu boală cardiacă ischemică, care au beneficiat de bypass aorto-coronarian, decât la cei valvulari fără boală cardiacă ischemică (97).

Studiile demonstrează că volumul țesutului adipos perivascular de la nivelul arterelor coronariene prezintă corelație semnificativă cu prezența și mărimea plăcilor aterosclerotice fiind crescut și la pacienții cu BMI scăzut dar cu afectare triconariană (74).

Studiul efectuat de Lesna et al., nu a evidențiat diferență în ceea ce privește volumul țesutului adipos perivascular între pacienții cu boală coronariană ischemică și cardiomiopatie dilatativă (98).

În prezența glucocorticoizilor TNF-alfa crește expresia de leptină în țesutul adipos (99). Nivelul crescut de leptină este asociat cu un proces inflamator important, însă nivelul de leptină nu este crescut în toate bolile inflamatorii, acesta nu se modifică important în infecțiile acute sau septicemie, dar este crescut în bolile inflamatorii cronice și boli autoimune (100).

Volumul țesutului adipos epicardic prezintă asociație cu severitatea leziunilor coronariene și prognosticul bolii, fiind în cantitate mai crescută la pacienții cu boală coronariană ischemică decât la cei fără ischemie miocardică (101, 102).

Este dovedit faptul că creșterea volumului țesutului adipos epicardic este asociată cu o vulnerabilitate mai importantă a plăcilor ateromatoase de la nivelul arterelor coronariene. Volumul crescut de țesut adipos epicardic a fost prezent la un număr mare de pacienți care au suferit de infarct miocardic (103).

Din punct de vedere anatomic nu există o delimitare concretă a țesutului adipos perivascular coronarian și epicardic, însă există diferențe funcționale în ceea ce privește nivelul proteinei MCP-1 (Macrophage Chemotactic Protein), fiind mai crescută la nivelul adipocitelor perivasculare coronariene comparativ cu cele epicardice (104).

Țesutul adipos epicardic corelează semnificativ cu factorii de risc ai bolii coronariene ischemice, și cu volumul țesutului adipos visceral dar și cu parametrii sindromului metabolic, fiind mai bine reprezentat la pacienții cunoscuți cu diabet zaharat tip 2 decât la pacienții normoponderali sau chiar obezi care nu prezintă diabet zaharat (104). În majoritatea studiilor volumul crescut al țesutului adipos epicardic și perivascular coronarian este asociat cu stenoza semnificativă a arterelor coronariene (104).

Un studiu efectuat de Ryosuke Numaguchi et al. pe 44 de pacienți cu boală coronariană trivasculară la care s-a efectuat bypass aortocoronarian a demonstrat diferențe importante din punct de vedere histologic, fenotipic și metabolic al țesutului adipos din diferite localizări. Studiul a analizat țesutul

perivascular la nivelul arterelor coronariene, la nivelul arterei toracice interne și la nivelul țesutului adipos subcutanat. Studiul demonstrează fenotipuri diferite ale țesutului adipos în diferite segmente (adipocite derivate din celule precursorare diferite), mărimea adipocitelor fiind mai mică de la nivelul țesuturilor adipoase perivasculare decât în cazul țesutului adipos subcutanat, însă la nivelul arterelor coronariene este mai accentuată fibroza, producerea citokinelor inflamatorii, remodelarea țesutului adipos, stresul mecanic, adipokinele antiinflamatorii fiind în cantitate mai scăzută. Artera toracică internă este mult mai puțin predispusă la metainflamație și formarea plăcilor ateromatoase (105).

Obezitatea și prezența importantă a țesutului adipos perivascular au legătură și cu apariția hipertensiunii arteriale esențiale. Conform studiului Framingham, în 60-70 % din cazuri hipertensiunea este datorată obezității, riscul apariției hipertensiunii arteriale este de 3.5 ori mai mare, iar în cazul obezității asociate cu diabetul zaharat tip II este riscul este de 7 ori mai mare (12).

În afară de disfuncționalitatea adipokinelor în hipertensiunea cauzată de obezitate, este crescută și activitatea sistemului nervos simpatic și sistemului de renină- angiotensină-aldosteron (12).

Pacienții obezi care suferă și de hipertensiune arterială prezintă rezistență vasculară periferică crescută, cauzată de disfuncția țesutului adipos perivascular, datorită procesului inflamator, față de pacienții obezi, care nu asociază hipertensiune arterială (12).

Țesutul adipos a fost asociat nu numai cu evenimentele cardiovasculare acute dar și cu rezistența la insulină, acest proces fiind exacerb de răspunsul inflamator declanșat și de mediatorii locali dar și de mediatorii sistemici produși de adipokine (106). Adipokinele secretate de țesutul adipos perivascular, mai ales reducerea nivelului de adiponectină, și creșterea nivelului de resistină au fost asociate cu creșterea rigidității vasculare în obezitate și hipertensiune arterială. Resistina are rol și în accelerarea disfuncției endoteliale având în vedere rolul ei proinflamator (12).

Studiul Framingham evidențiază o asociație importantă între țesutul adipos perivascular, factorii de risc cardiovasculari și funcția vasculară. La persoanele sănătoase volumul țesutului adipos perivascular de la nivelul aortei toracice prezintă corelație semnificativă cu BMI, circumferința abdominală, HDL-colesterol, trigliceride, hipertensiune arterială și diabet zaharat (74, 107).

Țesutul adipos periiliac a fost mai puțin investigat în contextul bolii arteriale periferice, față de țesutul adipos epicardic, posibil datorită și

dificultății măsurării volumului țesutului adipos periiliac la examinările neinvazive.

Sistemul nervos parasimpatic are rol important în procesul inflamator, iar sistemul nervos simpatic are rol în imunosupresie. Denervarea simpatică splenică crește nivelul producției TNF-alfa, iar cu ajutorul IFN-alfa suprimă citotoxicitatea celulelor NK. Este demonstrată o legătură importantă între macrofage și disfuncția țesutului adipos perivascular în obezitate, adrenoceptorii de la nivelul macrofagelor reglementând producția TNF-alfa. Se consideră posibil că disfuncția sistemului nervos simpatic în obezitate exacerbează răspunsul inflamator al țesutului adipos perivascular. Având în vedere relația dintre disfuncția sistemului nervos simpatic, obezitate, procese inflamatorii și răspunsul la acestea al țesutului adipos perivascular se consideră că exercițiile fizice, scăderea în greutate conduc la schimbarea proceselor metabolice în obezitate, au efecte benefice nu numai asupra tahicardiei, hipertensiunii și diabetului zaharat dar și asupra contractilității vasculare (12).

Volumul țesutului adipos perivascular prezintă corelație și cu apariția anevrismului aortei abdominale la șoareci, iar recrutarea celulelor imune la acest nivel este asociat cu creșterea nivelului de IL-6, catepsină și MMP, iar țesutul adipos perivascular de la nivelul anevrismelor aortice prezintă un profil genetic diferit și concentrații mai crescute de markeri inflamatori. Celulele progenitoare de la nivelul țesutului adipos perivascular se pot diferenția în miofibroblaste, adipocite, celule endoteliale, prezentând un potențial adipogenic și condrogenic, dar fără posibilitate de osteogeneză (74).

Țesutul adipos perivascular se poate evalua prin mai multe metode: ultrasonografie, computer tomografie sau rezonanță magnetică.

Cu ajutorul ultrasonografiei se evaluează grosimea țesutului adipos epicardic, de obicei în incidență parasternală, ax longitudinal, anterior de ventricul drept, fiind reprezentat cel mai bine la acest nivel, fiind folosit frecvent în studii clinice. EMT (extra media-thickness) este un index ecografic care permite examinarea relației dintre riscul cardiometabolic și volumul țesutului adipos (74).

Există o corelație semnificativă între măsurarea țesutului adipos epicardic cu ajutorul ecocardiografiei și rezonanței magnetice (104).

Volumul mediu al țesutului adipos epicardic la nivelul unei populații examinate este între $68 \pm 34 \text{ cm}^3$ și $124 \pm 50 \text{ cm}^3$, țesutul adipos epicardic fiind mai bine reprezentat la sexul masculin decât la cel feminin, volumula acestuia crescând odată cu vârsta (104). După studiul Framingham, volumul țesutului adipos epicardic apare la sexul masculin în cantitate de $137 \pm 54 \text{ cm}^3$ și la sexul feminin în cantitate de $108 \pm 41 \text{ cm}^3$ (108).

Un studiu care a examinat volumul țesutului adipos epicardic la pacienții cu obezitate ($BMI > 27$) și la cei normoponderali ($BMI < 27$) a evidențiat că țesutul adipos epicardic este reprezentat într-o cantitate de două ori mai mare la pacienții cu $BMI > 27$ ($155 \pm 15 \text{ cm}^3$) decât la pacienții cu $BMI < 27$ ($67 \pm 12 \text{ cm}^3$) (109).

Computer tomografia este examinarea cea mai precisă pentru determinarea volumului țesutului adipos, care permite și determinarea țesutului adipos perivascular (la nivelul arterelor coronariene și la nivelul arterelor membrelor inferioare).

S-a demonstrat și faptul că țesutul adipos perivascular prezintă o densitate mai crescută la nivelul anevrismelor aortice, decât la nivelul segmentului aortic nedilatat (110).

Cu ajutorul CT se poate determina și FAI (Fat attenuation index) care este un biomarker important al procesului inflamator de la nivelul arterelor coronariene, prezentând corelație semnificativă cu prezența plăcilor ateromatoase coronariene, FAI crescut la nivelul ADA (artera descendentă anterioară) și ACD (artera coronară dreaptă) fiind un factor predictor al mortalității cardiovasculare (74).

Există și posibilitatea de a măsura țesutul adipos perivascular și la nivelul arterelor coronariene, cu măsurători efectuate în incidență axială, perpendicular la suprafața cordului. La pacienții cu indicație pentru coronarografie, grosimea medie a țesutului adipos perivascular coronarian a fost aproximativ $10.9 \pm 1.9 \text{ mm}$ după anumite studii (104).

3.2. Țesutul adipos visceral și subcutanat

Țesutul adipos visceral și subcutanat este format din țesut adipos alb, diferențele între cele două fiind legate de citokinele secretate, țesutul adipos visceral secretă mai ales citokine ca IL-6, iar țesutul adipos subcutanat leptină și adiponectină (12).

Țesutul adipos visceral și cel coronarian sunt reprezentate de țesut adipos alb, dar cu diferențierea și maturarea adipocitelor mai redusă decât la nivelul țesutului adipos subcutanat. Însă țesutul adipos subcutanat conține o cantitate mai redusă de markeri ai termogenezei (PRDM-16 și UCP-1) decât țesutul adipos perivascular coronarian (104).

Conform studiilor țesutul adipos visceral prezintă asociație semnificativă cu insulinorezistența, dislipidemia și hipertensiunea arterială. Volumul crescut al țesutului adipos visceral, împreună cu un BMI crescut și

diabet zaharat crește mortalitatea pacienților în mod semnificativ față de pacienții non-diabetici (12).

În obezitatea abdominală crește volumul țesutului adipos visceral, care este caracterizat de creșterea mărimii adipocitelor, disfuncția țesutului adipos, creșterea producției citokinelor inflamatorii, și infiltrarea țesutului adipos visceral cu macrofage (104).

Există corelație semnificativă între BMI, volumul țesutului adipos visceral și circumferința abdominală (111).

Țesutul adipos intratoracic este reprezentat de țesutul adipos visceral, localizat în mediastin, în afara sacului pericardic, iar volumul crescut al țesutului adipos intratoracic este asociat cu prezența bolii coronariene ischemice și evenimente cardiovasculare majore (104).

Anumite studii au investigat expresia genelor specifice la nivelul țesutului adipos periaortic la pacienții cunoscuți cu ocluzie completă aorto-iliacă dar și la pacienții cu stenoze semnificative, comparația fiind făcută între segmentul proximal al aortei abdominale (segment fără plăci aterosclerotice) și segmentul distal al aortei abdominale cu leziuni aterosclerotice importante. Din punct de vedere genetic studiile arată că există diferențe semnificative în ceea ce privește țesutul adipos perivascular la nivelul aortei abdominale stenotice și ocluzionate. Studiul demonstrează că țesutul adipos perivascular care înconjoară aorta abdominală ocluzionată sau stenotică dispune de un profil genetic diferit, și se observă expresia unor gene specifice față de țesutul adipos perivascular de la nivelul aortei abdominale care nu prezintă leziuni aterosclerotice. Se presupune că procesele biologice care caracterizează țesutul adipos perivascular la pacienții cu boală arterială periferică implică metabolismul lipidelor, remodelarea peretelui arterial și răspunsul sistemului imun (112).

Țesutul adipos se extinde nu prin formarea adipocitelor noi, ci prin hipertrofia adipocitelor care conduc la un fenotip disfuncțional al adipocitelor care favorizează procesul inflamator, dislipidemia, și rezistența la insulină. Volumul crescut al țesutului adipos visceral și subcutanat sunt asociate cu un proces inflamator sistemic, formare de interleukină-6 și TNF-alfa (12).

Acumularea, agregarea și oxidarea colesterolului la nivel subendotelial este un mecanism care duce la formarea particulelor proaterogene de colesterol (112).

Comparativ cu afecțiunile coronariene și cerebrovasculare, boala arterială periferică este caracterizată într-un grad mai mare prin creșterea particulelor de lipoproteină cu densitate joasă (low-density lipoprotein) decât prin creșterea cantității de LDL-colesterol (113).

Nu există încă studii care să fi investigat relația între țesutul adipos perivascular și severitatea bolii arteriale periferice, folosind metode imagistice neinvazive. Pornind de la ipoteza că țesutul adipos perivascular, ca rezervor de mediatori inflamatori, joacă un rol important în mecanismele inflamatorii care stau la baza progresiei bolii arteriale periferice, scopul acestei cercetări doctorale este de a compara volumul țesutului adipos periiliac, subcutanat și visceral cu severitatea bolii arteriale periferice evaluată prin clasificarea TASC (toate acestea determinate prin examinarea angioCT la nivelul membrelor inferioare).

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. Ipoteza de lucru/obiective

Boala arterială periferică este o boală aterosclerotică generalizată, care afectează predominant membrele inferioare, de obicei fiind diagnosticată și tratată târziu, pacienții prezentându-se la medic de obicei în stadiu avansat.

În momentul de față severitatea bolii arteriale periferice se determină în primul rând folosind clasificările clinice, cum este stadiul Fontain și Rutherford, clasificări bazate pe simptomatologie, care pot fi subiective, și pe leziunile cutanate, care s-ar putea să nu reflecte în mod corect severitatea leziunilor arteriale determinate angiografic.

Angiografia membrelor inferioare este examinarea gold standard pentru determinarea exactă a leziunilor arteriale, și a severității bolii arteriale periferice, folosind clasificarea TASC (Transatlantic Society Consensus), dezavantajul fiind faptul că este o examinare invazivă, putând fi realizat numai în centre de cardiologie intervențională.

Scopul studiului de față este de a cerceta rolul țesutului adipos periiliac ca marker imagistic asociat cu severitatea bolii arteriale periferice și validarea necesității introducerii în practica medicală.

Scorul de calciu coronarian și volumul țesutului adipos perivascular măsurat la nivelul arterelor iliace comune în timp util, s-ar putea utiliza și din punct de vedere preventiv ale bolilor aterosclerotice coronariene și periferice, creșterea valorii acestor markeri sugerând agravarea procesului aterosclerotic la nivel global.

Obiectivul cercetării este de a compara acești biomarkeri imagistici, nu numai cu severitatea bolii arteriale periferice determinată prin clasificarea TASC (evaluată prin angio CT membre inferioare), dar și cu severitatea procesului aterosclerotic la nivel global (carotidian, coronarian) și cu prezența insuficienței cardiace de etiologie ischemică.

Se consideră importantă determinarea relației dintre volumul țesutului adipos perivascular măsurat la nivelul arterelor iliace și obezitate care este asociată cu un proces aterosclerotic agravat și generalizat, caracterizat prin volumul țesutului adipos subcutanat și visceral.

Creșterea valorilor acestor biomarkeri imagistici determinate prin angio CT de membre inferioare ar contribui la diagnosticul precoce, alegerea tratamentului optim (medicamentos, endovascular, chirurgical) și la determinarea prognosticului bolii arteriale periferice.

2. Metodologie generală

Cercetările s-au desfășurat în cadrul Centrului Medical și de Cercetare Cardiomed, din Tîrgu Mureș, care are în dotare un echipament angio CT multislice cu 128 slice-uri (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germania).

Au fost incluși în studiu pacienți diagnosticați cu boală arterială periferică simptomatică, diagnosticul fiind efectuat pe baza simptomatologiei, determinarea stadiului Fontain și Rutherford, indicelui gleznă-braț, precum și ultrasonografie a arterelor membrelor inferioare.

La toți pacienții s-au determinat factorii de risc cardiovasculari (vârsta, sexul, fumatul, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetul zaharat), prezența comorbidităților (anemie, boală renală cronică, infarct miocardic sau atac vasculocerebral în antecedente), ulterior efectuându-se o examinare angio CT la nivelul membrelor inferioare.

Studiul 1 a urmărit determinarea asocierii dintre severitatea bolii arteriale periferice și boala coronariană ischemică, fiind investigată prevalența leziunilor coronariene semnificative la un lot de 24 pacienți arteriopați.

Al doilea studiu a investigat relația dintre severitatea bolii arteriale periferice determinată prin clasificarea TASC (evaluată prin angio CT) și volumul țesutului adipos perivascular măsurat la nivelul arterelor iliace comune drepte și stângi.

Cu ajutorul examinării angio CT efectuată la nivelul membrelor inferioare, s-a determinat și volumul țesutului adipos visceral și subcutanat măsurat de-a lungul arterelor iliace comune, cercetându-se corelația dintre acesta și severitatea bolii arteriale periferice exprimată prin clasa TASC.

3. Studiul 1 - Corelații între severitatea bolii arteriale periferice și scorul Syntax la pacienții cu ischemie critică periferică

3.1. Introducere

Boala arterială periferică și boala coronariană ischemică sunt consecințele cele mai importante ale procesului aterosclerotic generalizat. Boala arterială periferică netratată duce la apariția ischemiei critice de membru inferior, care în cazuri destul de frecvente se tratează prin amputația membrului, fiind asociată și cu boală coronariană ischemică concomitentă, fapt ce crește mortalitatea acestor pacienți. Factorii de risc cardiovasculari (dislipidemia, fumatul, diabetul zaharat și hipertensiunea arterială) contribuie la formarea plăcilor ateromatoase la nivelul tuturor arterelor din organism, în special la nivel coronarian și la nivelul arterelor membrelor inferioare, boala arterială periferică fiind asociată destul de frecvent cu boală coronariană ischemică.

2.2. Ipoteză/Obiective

Obiectivul acestui studiu a fost de a demonstra asocierea dintre severitatea bolii arteriale periferice și boala coronariană ischemică și de a studia prevalența ischemiei miocardice și a leziunilor coronariene semnificative la pacienții cunoscuți cu ischemie critică de membru inferior.

2.3. Material și metodă

Populația de studiu conține 24 de pacienți care au fost internați în Centrul Medical Cardiomed din Tîrgu Mureș, cu diagnosticul de arteriopatie cronică obliterantă, între 1 august 2015 și 31 decembrie 2015. Toți pacienții au fost investigați clinic și paraclinic, prin efectuarea ECG, IGB, ecocardiografie, evaluându-se și prezența factorilor de risc cardiovasculari și a comorbidităților. Toți pacienții au beneficiat, în primul rând de o examinare angio CT de membre inferioare, pentru a determina severitatea bolii arteriale periferice, exprimată prin clasa TASC, ulterior efectuându-se angio CT coronarian pentru determinarea scorului Syntax și evidențierea tuturor leziunilor coronariene semnificative. Studiul a decurs conform codului etic de la World Medical Association's declaration of Helsinki. Toți pacienții au semnat consimțământul informat și studiul a fost aprobat de Comisia de Etică a Centrului Medical Cardiomed. Analiza statistică a fost

efectuată cu programul Graphpad Prism 7, folosind testele Chi-square, testul T-unpair și testul Fisher. În studiu au fost incluși 24 de pacienți cunoscuți cu arteriopatie cronică obliterantă, cu IGB sub 0.7. Figurile 1-3 reprezintă exemplificări ale examinării Angio CT de la nivelul membrelor inferioare (Fig. 1) respectiv coronariene (Fig. 2, 3).



Figura 1. Exemplificare a unei imagini Angio CT de membre inferioare (arhiva Centrului de Cercetare Avansată în Imagistică Multimodală Cardiovasculară Cardio Med) - leziuni calcificate și stenoze semnificative la nivelul arterei iliace interne stângi



Figura 2. Exemplificare a unei imagini Angio CT coronarian (arhiva Centrului de Cercetare Avansată în Imagistică Multimodală Cardiovasculară Cardio Med) - Stenoză semnificativă la nivelul ADA, proximal de un stent permeabil.



Figura 3. Exemplificare a unei imagini Angio CT coronarian (arhiva Centrului de Cercetare Avansată în Imagistică Multimodală Cardiovasculară Cardio Med) – reconstrucție multiplanară -leziuni calcificate la nivelul ADA.

3.4. Rezultate

3.4.1. Date demografice

Distribuția pe sexe a grupului de studiu arată că majoritatea pacienților incluși în cercetare au fost de sex masculin (83 %), iar numai 17% au fost de sex feminin.

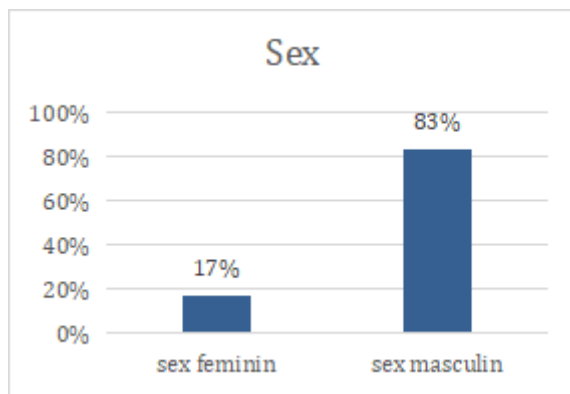


Figura 4. Distribuția pe sexe a populației studiate.

Majoritatea pacienților au prezentat vârstă înaintată, 87% din aceștia având peste 75 ani, în timp ce doar o mică parte a pacienților s-au prezentat la vârste mai tinere (4% între 50-75 de ani, și 9 % sub 50 de ani), vârsta medie a populației de studiu fiind 62 ani.

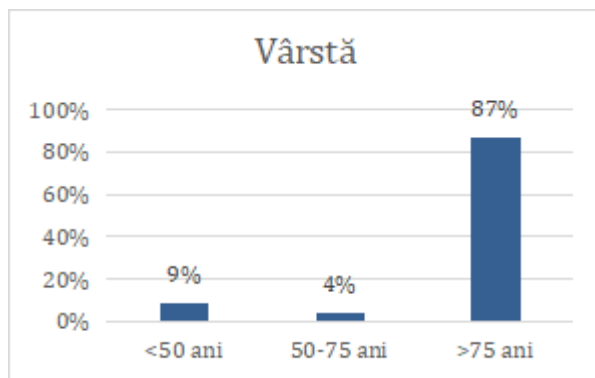


Figura 5. Distribuția pacienților în funcție de vârstă.

3.4.2. Comorbidități

Majoritatea pacienților au prezentat hipertensiune arterială, aceasta apărând la 88 % dintre pacienți, în timp ce doar 12 % dintre pacienți nu erau cunoscuți cu hipertensiune arterială esențială.

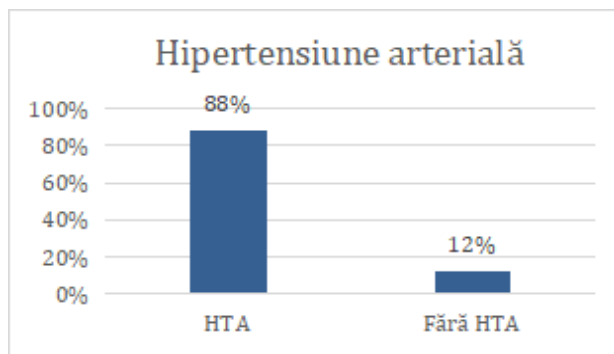


Figura 6. Hipertensiunea arterială la populația de studiu.

Hipercolesterolemia a fost prezentă la 53 % dintre pacienți, 47 % dintre ei având nivelul colesterolului total în limite normale.

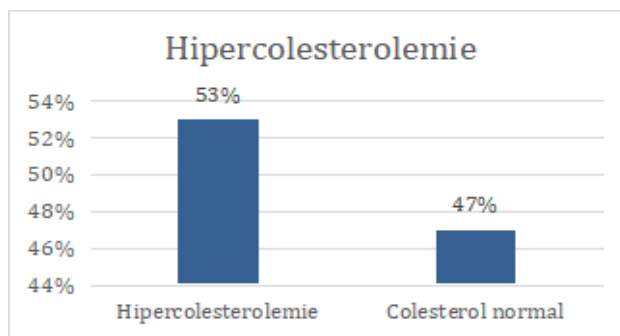


Figura 7. Hipercolesterolemia la populația de studiu.

3.4.3. Prezența bolii coronariene ischemice la pacienții cu boală arterială periferică

În 86% din cazuri boala arterială periferică s-a asociat cu boala coronariană ischemică, doar 14% prezentând boală arterială periferică izolată fără afectare coronariană concomitentă.

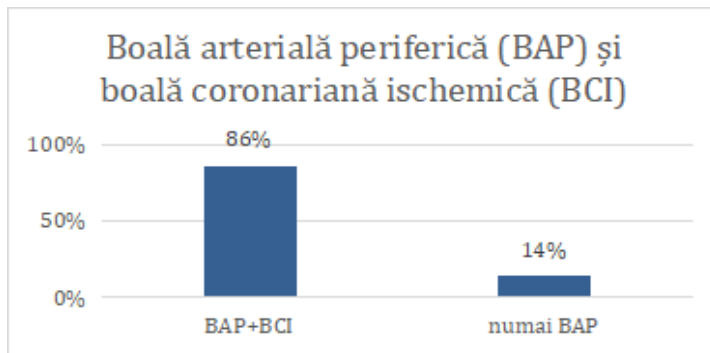


Figura 8. Prezența concomitentă a bolii arteriale periferice și a bolii coronariene ischemice la populația studiată.

3.4.4. Severitatea bolii coronariene ischemice

Leziunile coronariene trivasculare au fost prezente la 35 % dintre pacienți în timp ce 23 % au prezentat leziuni coronariene bivasculare, 28 % leziuni univasculare, iar 14 % dintre pacienți nu au prezentat leziuni coronariene semnificative.

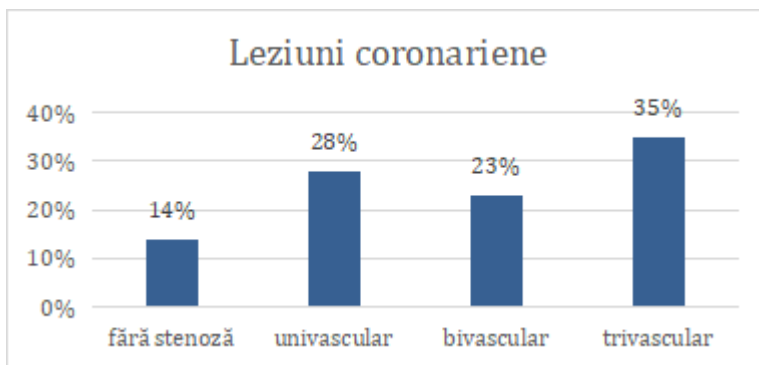


Figura 9. Prezența leziunilor coronariene la populația de studiu.

În 57% din cazuri pacienții au prezentat leziuni semnificative de trunchi ACS (leziuni trunchi ACS peste 50 %), în timp ce la 43% din cazuri nu s-au întâlnit leziuni la nivelul trunchiului ACS.

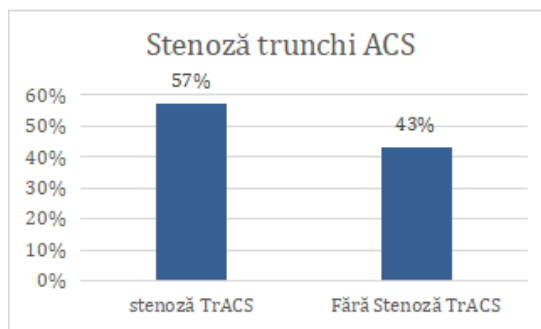


Figura 10. Prezența stenozelor de trunchi ACS la populația de studiu

Scorul de calciu coronarian a fost scăzut la 16.6% dintre pacienți (0-100), mediu la 41.8% dintre pacienți (între 100 și 400) și crescut la 41.6% dintre pacienții cunoscuți cu boală arterială periferică (scor de calciu peste 400).

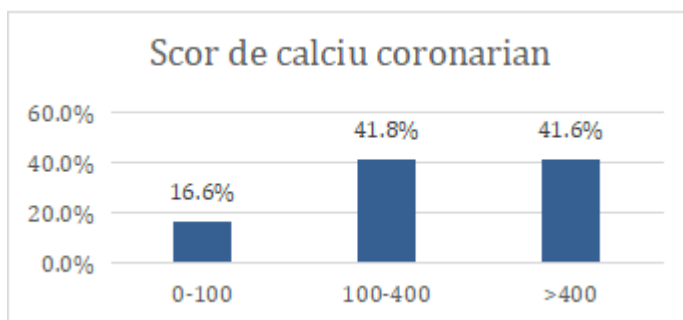


Figura 11. Scorul de calciu coronarian la populația de studiu.

Scorul Syntax a fost scăzut (sub 22) la 54% din cazuri, între 22 și 32 la 37.5% din cazuri, și ridicat (peste 32) în 8.5% din cazuri.

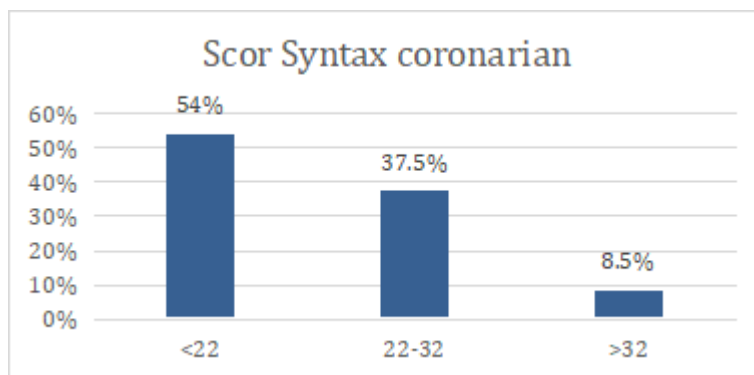


Figura 12. Scorul Syntax la populația de studiu.

Scorul de calciu coronarian a prezentat o corelație semnificativă cu scorul Syntax, pacienții cu scorul de calciu coronarian mai crescut prezentând boală coronariană ischemică mai severă, cu valori crescute ale scorului Syntax ($p=0.04$, $r=0.82$).

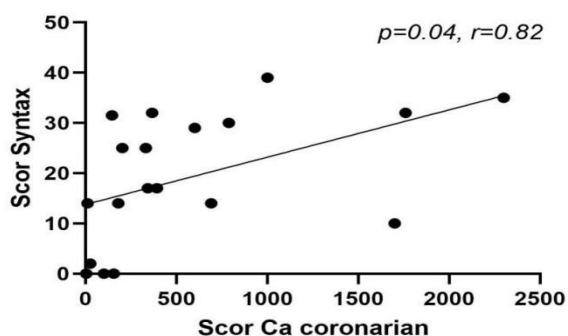


Figura 13. Corelația dintre scorul Syntax și scorul de calciu coronarian la populația de studiu.

3.4.5. Stadializarea bolii arteriale periferice

Referitor la stadiul clinic al arteriopatiei cronice obliterante, 54% dintre pacienți s-au prezentat în stadiul Fontain 2B, 21% în stadiul Fontain 3, și 25% în stadiul Fontain 4.

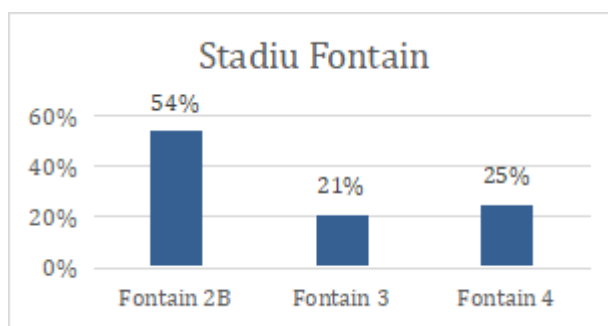


Figura 14. Stadiul Fontain la populația de studiu.

Cu ajutorul examinării angio CT de membre inferioare s-a determinat clasa TASC: 12.5% dintre pacienți au prezentat clasa de severitate TASC A, 33.3% clasa TASC B iar 54.2% clasa TASC C.

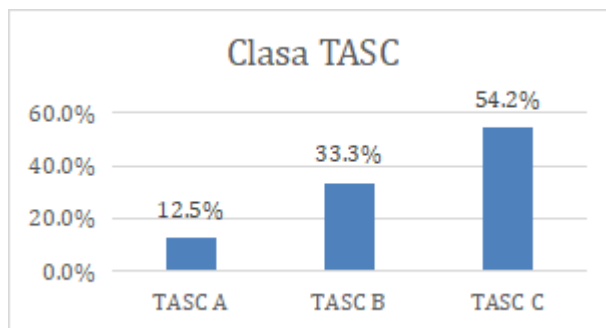


Figura 15. Clasa TASC la populația de studiu.

3.4.6. Corelația dintre severitatea bolii coronariene ischemice și severitatea bolii arteriale periferice

Scorul Syntax a prezentat o corelație semnificativă cu clasa TASC, scorul Syntax crescând odată cu agravarea clasei TASC (TASC A: 22.43 +/- 3.2, TASC B: 26.2 +/- 5.4, TASC C: 32.1 +/- 2.3, $p=0.005$).

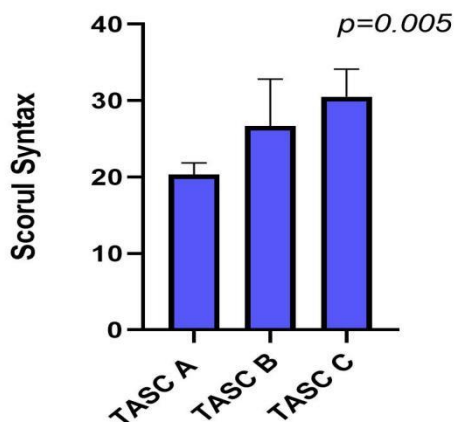


Figura 16. Corelația dintre scorul Syntax și clasa TASC.

Stadializarea Rutherford a prezentat o corelație semnificativă cu prezența leziunilor semnificative la nivelul trunchiului ACS, pacienții cu stenoze de trunchi ACS (Tr ACS) prezentând un stadiu Rutherford mai sever ($p=0.03$).

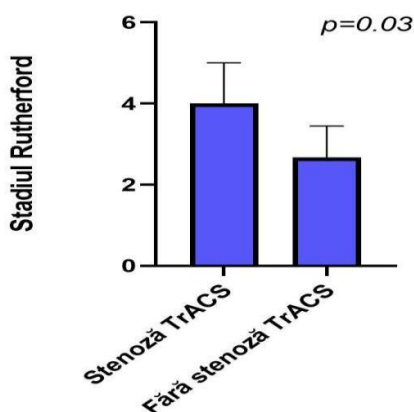


Figura 17. Corelația între stadiul Rutherford și prezența stenozei de trunchi ACS.

Prezența tulburărilor de cinetică la nivelul ventriculului stâng a prezentat o corelație semnificativă cu clasa TASC, pacienții în clasa TASC B prezentând o tulburare de cinetică segmentară a ventriculului stâng într-un număr mai crescut decât pacienții din clasa TASC A.

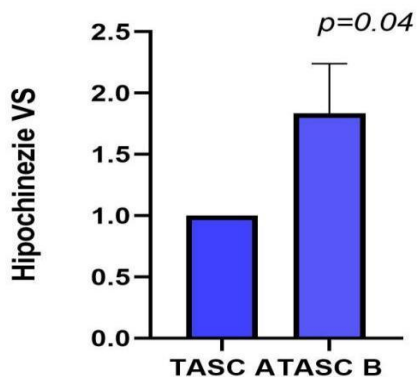


Figura 18. Corelația între clasa TASC și prezența tulburărilor de cinetică de la nivelul VS.

3.5.Discuții

Referitor la distribuția pe sexe și vârstă, studiul evidențiază date similare celor din literatură, boala arterială periferică având o prevalență mai crescută în cazul pacienților de sex masculin față de sexul feminin, și fiind mai frecventă la vârstă înaintată, peste 75 de ani. Ca și comorbidități, boala arterială periferică se asociază în cele mai multe cazuri cu prezența hipertensiunii arteriale, hipertensiunea arterială fiind prezentă în 88 % din cazuri, iar hipercolesterolemia în 53 % din cazuri. Studiul de față arată că majoritatea pacienților incluși în cercetare au prezentat boală coronariană ischemică asociată bolii arteriale periferice, 86 % din pacienți având documentat pe examinarea angio CT leziuni coronariene semnificative. Interesant este faptul că mai mult de 50% dintre acești pacienți s-au prezentat fără acuze anginoase, simptomatologia de prezentare constând în claudicație intermitentă.

Boala coronariană trivasculară apare în 35 % dintre cazuri, cea bivasculară în 23 % dintre cazuri, iar boala coronariană univasculară în 28 % dintre cazuri. În ceea ce privește leziunile semnificative de la nivelul trunchiului ACS, stenozele peste 50 % au fost prezente în 57 % dintre cazuri, cu o prevalență mult mai crescută a stenozelor de trunchi ACS decât în literatura medicală. Prezența leziunilor coronariene la nivelul trunchiului ACS a și prezentat o corelație semnificativă cu stadializarea Rutherford,

pacienții cu stenoze importante la nivelul trunchiului ACS prezentându-se într-un stadiu Rutherford mai avansat.

Rezultatele cercetărilor sugerează importanța screeningului cardiovascular complet, incluzând angio CT-ul coronarian, la pacienții cunoscuți cu arteriopatie cronică obliterantă. Există multe studii în literatura medicală, care au demonstrat apariția concomitentă a bolii arteriale periferice cu boala coronariană ischemică cum este și studiul efectuat de Sarangi S. et al., care evidențiază că prevalența bolii coronariene ischemice la pacienții arteriopati este mai mare decât 45 % (133), comparativ cu studiul nostru unde prevalența ischemiei miocardice a fost mai crescută.

Un alt studiu efectuat pe 3479 pacienți diagnosticați cu boală coronariană ischemică demonstrează că progresia volumului plăcilor de aterom la nivel coronarian este mai semnificativă la pacienții care prezintă și boală arterială periferică (134). Acest lucru se poate explica prin faptul că ateroscleroza este un proces generalizat, formarea și creșterea plăcilor de aterom având aceeași patogeneză la nivelul tuturor arterelor, indiferent dacă sunt artere coronariene sau periferice, studiul dovedind o corelație pozitivă între clasificarea TASC și prezența hipochineziei segmentare de ventricul stâng, ceea ce reflectă ateroscleroza coronariană.

Studiul 1 demonstrează corelația dintre severitatea bolii arteriale periferice și severitatea bolii coronariene ischemice, apariția concomitentă a acestor afecțiuni aterosclerotice fiind frecventă, conform rezultatelor apărând în 86 % din cazuri. Studiul de față nu a investigat volumul sau prezența plăcilor de aterom instabile, însă dovedește corelația semnificativă între severitatea bolii arteriale periferice, caracterizată prin clasificarea TASC și severitatea bolii coronariene ischemice, caracterizată prin scorul Syntax.

Având în vedere rezultatele obținute prin determinarea stadiului Fontain și Rutherford putem observa că studiile clinice câteodată nu reflectă în mod corect severitatea bolii arteriale periferice, majoritatea pacienților prezentând stadiul Fontain 2B și stadiul Rutherford 2 și 3, însă examinarea angio CT de membre inferioare evidențiază faptul că majoritatea pacienților se prezintă în clasa TASC C (54.2 %).

Studiile recente demonstrează și faptul că procesul inflamator prezent la nivelul arterelor în cazul bolii arteriale periferice agravează progresia aterosclerozei și la nivel coronarian, pacienții care se prezintă cu un status inflamator important asociind de obicei boală coronariană multivasculară (135), fapt ce explică prezența leziunilor coronariene ischemice semnificative într-un număr crescut la pacienții cunoscuți cu boală arterială periferică. Studiul de față a evidențiat absența leziunilor

coronariene semnificative în doar 14 % din cazuri, în timp ce 16.6 % din pacienți au prezentat scor de calciu coronarian mai scăzut, sub 100. Se poate remarca faptul că deși prevalența leziunilor coronariene ischemice este crescută, majoritatea pacienților prezintă un scor Syntax scăzut (54 % sub 22) sau mediu (37.5 % între 22-32) având deci indicație de tratament prin metode endovasculare.

Față de alte studii existente în literatură, prevalența bolii coronariene ischemice la pacienții cunoscuți cu boală arterială periferică a fost mult mai crescută (86 %), fapt care se datorează posibil populației mici de studiu, eșantionul de studiu fiind limitat la 24 de pacienți. Nu s-a reușit a se demonstra nici o corelație între scorul de calciu coronarian și clasificarea TASC, însă asocierea semnificativă între scorul Syntax și scorul de calciu coronarian sugerează că ar putea fi exista o legătură și între clasificarea TASC și scorul de calciu coronarian, validarea acestei observații necesitând însă studii efectuate pe un lot mai mare de pacienți.

3.6. Concluzii

Severitatea bolii arteriale periferice se asociază cu severitatea bolii coronariene ischemice, fapt dovedit în acest studiu pe baza unei corelații pozitive între clasa TASC și scorul Syntax. Clasa TASC a prezentat o corelație semnificativă și cu prezența tulburărilor de cinetică segmentară de ventricul stâng, iar prezența leziunilor semnificative de trunchi ACS a prezentat o corelație cu stadializarea Rutherford, fapt ce arată o asociație complexă între severitatea bolii arteriale periferice și a bolii coronariene ischemice. Nu s-a evidențiat o corelație semnificativă între scorul de calciu coronarian și clasificarea TASC, însă asociația dintre scorul Syntax și clasa TASC sugerează faptul că severitatea calcificărilor coronariene ar putea fi un marker al severității bolii arteriale periferice, pentru validarea acestei observații fiind însă necesară o populație mai mare de studiu.

Acest studiu demonstrează că procesul aterosclerotic se prezintă cu severitate similară la nivelul mai multor teritorii vasculare, atât la nivel coronarian cât și la nivelul arterelor periferice a membrilor inferioare. Evenimentele cardiovasculare majore în ischemia critică de membru inferior ar putea fi deci prevenite printr-o strategie eficientă de screening și tratament al bolii coronariene ischemice în timp util.

4. Studiul 2 - Cercetarea rolului țesutului adipos perivascular ca marker al severității bolii arteriale periferice.

4.1. Introducere

Prezența în exces a țesutului adipos este un factor de risc pentru bolile cardiovasculare, pacienții obezi prezentând forme mai severe de boală, cu mortalitate crescută. Pornind de la ipoteza că țesutul adipos perivascular, ca rezervor de mediatori inflamatori, joacă un rol important în mecanismele inflamatorii care stau la baza progresiei bolii arteriale periferice, scopul acestei cercetări doctorale este de a compara volumul țesutului adipos periiliac, subcutanat și visceral cu severitatea bolii arteriale periferice evaluată prin clasa TASC (toate acestea determinate prin examinare angio CT de membre inferioare).

4.2. Ipoteză/Obiective

Scopul studiului a fost de a dezvolta o tehnică imagistică computerizată, semiautomată, pentru a cuantifica volumul și distribuția țesutului adipos perivascular de la nivelul arterelor iliac. Am investigat asociația acestui biomarker nou cu alți biomarkeri imagistici medicali care caracterizează țesutul adipos pelvin, precum și asocierea dintre volumul țesutului adipos periiliac și complexitatea bolii arteriale periferice, reprezentate prin clasa TASC, unde clasa TASC A reprezintă forma cea mai ușoară a bolii arteriale periferice, iar clasa TASC D forma cea mai severă a bolii. Clasa TASC a fost determinată pe baza leziunilor vasculare obținute prin angio CT a membrelor inferioare. A fost studiată corelația dintre volumul țesutului adipos periiliac și factorii de risc cardiovasculari, comorbiditățile pacienților și asociația dintre volumul țesutului adipos periiliac și alți biomarkeri posibili, cum ar fi volumul țesutului adipos visceral și subcutanat, determinate cu ajutorul examinării angio CT la nivelul arterelor iliac comune.

4.3. Material și metodă

Studiul de față a fost efectuat în Centrul Medical Cardiomed din Târgu Mureș între ianuarie 2018 și februarie 2019, pe 34 de pacienți cunoscuți cu boală arterială periferică simptomatică, stadiul Fontain minim 2B (caracterizat prin caludicație intermitentă apărută la mai puțin decât 200 m) și care au beneficiat de tratament intervențional percutanat.

Toți pacienții au semnat consimțământul de participare iar studiul s-a efectuat în acord cu principiile etice din Declarația Helsinki, studiul fiind și aprobat de comitetul Etic al Centrului Medical Cardiomed și al Universității de Medicină, Farmacie, Tehnologie și Științe, George Emil Palade, Targu Mures.

În studiu au fost incluși pacienți cu boală arterială periferică la care la prima prezentare s-a efectuat examinare angio CT de membre inferioare pentru stabilirea diagnosticului, determinarea severității bolii arteriale periferice și alegerea optimă a tratamentului și abordului intervențional.

S-au analizat factorii de risc cardiovasculari și antecedentele personale ale pacienților (vârstă, dislipidemie, diabet zaharat, tabagism cronic, hipertensiune arterială, boală coronariană ischemică, infarct miocardic vechi, atac vasculocerebral sechelar, insuficiență cardiacă, anemie, insuficiență renală). Stadializarea arteriopatiei cronice obliterante s-a efectuat pe baza clasificării Fontain și Rutherford. Clasa TASC de severitate aq bolii arteriale periferice s-a determinat pe baza examinării angio CT periferice la fiecare pacient.

Examinările imagistice au inclus determinarea volumelor celor 3 tipuri de țesut adipos: țesut adipos periiliac, țesut adipos subcutanat și țesut adipos visceral.

Țesutul adipos perivascular a fost determinat cu ajutorul examinării angio CT de membre inferioare la nivelul ambelor artere iliace comune, începând de la bifurcația aorto-iliacă, până la bifurcația arterei iliace comune și la originea arterelor iliace interne și externe.

Determinarea volumului țesutului adipos periiliac, subcutanat și visceral s-a efectuat utilizând un computer tomograf de 128 slice-uri, Somatom definition AS de la Simens Healthcare GmbH, Erlangen, Germania, prin procesarea imaginilor cu ajutorul unui software special (syngo.via frontier CT postprocessing software), cu care s-a calculat volumul țesutului adipos periiliac, subcutanat și visceral.

Protocolul de scanare a folosit 100 kVp pentru a reduce radiațiile, cu tubul setat la o doză de referință de 160 mAs, 0.6x128 mm, cu grosimea

slice-ului de 3 mm. Pacientul a fost poziționat în supin, în direcție cranio-caudală, imaginile de CT fiind achiziționate începând la peste 2 cm de la bifurcația arterelor renale până la arterele pedioase.

Imaginile CT cu substanță de contrast au fost efectuate după administrarea substanței de contrast în cantitate de 120 ml pe o canulă antecubitală intravenoasă, de 20-22 gauge și ser fiziologic 30 ml, cu o viteză de administrare de 4 ml/s și cu o rată de injecție monofazică. Substanța de contrast folosită este iodată, non-ionică, Ultravist (Bayer, Leverkusen, Germania). Limita de atenuare pentru achiziționarea optimă a imaginii CT a fost reglat la 160/180 unități Hounsfield, peste valoarea bazală din patul vascular. Regiunea de interes a fost plasată la nivelul bifurcației aortei abdominale, peste bifurcația arterelor iliace.

Pacientul a primit instrucții de respirație pentru optimizarea achizițiilor imagistice, scanarea totală fiind de numai 40 de secunde.

Tehnica semiautomată a necesitat încercuirea manuală a segmentelor analizate și separarea celor două tipuri de țesuturi adipoase, în prima fază realizându-se separarea țesutului adipos periiliac de țesutul adipos visceral și subcutanat (Figura 19, 20), și în a doua fază separarea țesutului adipos visceral de cel subcutanat (Figura 25, 26).

La calcularea țesutului adipos subcutanat s-a trasat manual linia de separare la nivelul mușchilor abdominali anteriori și posteriori (Figura 25, 26).

Imaginile scanate cu angio CT au fost vizualizate ulterior cu programul Angio Run off 5.0, aplicația softului syngo.via Frontier, fiind vizualizate în mod read-only.

Pentru măsurarea țesutului adipos s-a utilizat aplicația MM Research Platform, Cardiovascular Risk Assessment, Abdominal Fat Segmentation. Programul deschide imaginile angio CT ale membrilor inferioare în mai multe feluri: secvențe transversale, laterale și verticale. La măsurarea țesutului adipos subcutanat, visceral și periiliac am folosit secvențele transversale, care sunt mai adecvate din punct de vedere al calculării volumului țesutului adipos, oferă o vizualizare mai optimă a bifurcației arterei abdominale și ale arterelor iliace comune (Figura 19, 20, 25, 26). După identificarea aortei abdominale și arterelor iliace comune în cele trei incidente: vertical, transversal și lateral, a fost selectată secvența cu originea arterelor iliace comune (Figura 19, 25). S-a selectat artera iliacă comună stângă sau dreaptă, pe rând, la locația selectată pentru determinarea țesutului adipos subcutanat și visceral. La nivelul incidentei transversal s-a trasat manual o linie continuă, la nivelul mușchiului abdominal anterior și posterior, pentru a separa țesutul adipos visceral de cel subcutanat (Figura

25). Intervalul de atenuare a fost între -150 și - 50 unități Hounsfield, care ulterior a fost identificat de program ca și țesut adipos, această densitate CT fiind specifică pentru țesut adipos subcutanat și visceral.

Separarea celor două tipuri de țesuturi adipoase, subcutanat și respectiv visceral, a fost efectuată manual la nivelul celor două segmente: la bifurcația aortei abdominale, la originea arterelor iliace comune, dar și înaintea bifurcației arterelor iliace comune, cele două segmente fiind interpolate automat de program, fiind calculat volumul țesutului adipos subcutanat și visceral la nivelul întregului traiect vascular (AIC stângă, AIC dreaptă, Figura 21-24).

La calcularea țesutului adipos periiliac s-a trasat manual linia la nivelul arterelor iliace comune, în segment transversal, unde s-a încercuit un segment la o limită de 2 cm de la peretele vascular (Figura 19, 20).

Toate segmentele au fost analizate începând de la bifurcația aortei abdominale până la bifurcația arterelor iliace comune slice-by slice.

Segmentul încercuit a fost trasat manual și la nivelul originii arterei iliace comune și la nivelul sliceului, înaintea bifurcației arterei iliace comune în artera iliacă externă și internă (Figura 19, 20).

Softul special include și posibilitatea de interpolare a celor două segmente realizând cu ajutorul acestuia conturarea țesutului adipos periiliac pe tot traiectul arterei iliace comune (Figura 21). Țesutul adipos periiliac este ulterior reprezentat cu culoare roșie, programul realizând o codificare specială, la separarea tuturor tipurilor de țesuturi adipoase, țesutul adipos subcutanat și visceral fiind reprezentat cu culoare albastră (Figura 22, 23, 24). Intervalul de atenuare pentru țesutul adipos a fost reglat între -150 și - 50 unități Hounsfield.

Programul detectează automat țesutul adipos, toate segmentele care sunt în intervalul de -150 și -50 de unități Hounsfield fiind considerate țesut adipos și calculează volumul acestuia.

S-a determinat la nivelul arterelor iliace comune nu numai țesutul adipos periiliac, dar și țesutul adipos visceral și subcutanat. S-au calculat valorile medii între cele două valori obținute de la nivelul arterei iliace comune drepte și stângi, toate examinările și imaginile fiind analizate de un radiolog cu experiență.

Pacienții au fost împărțiți în două grupuri, în funcție de volumul țesutului adipos periiliac: grupul A - pacienții cu volum PIAT scăzut (LPAT) și grupul B - pacienții cu volum PIAT crescut (HPAT). Mediana volumului PIAT fiind de 5.6 ml, grupul LPAT a inclus 17 pacienți cu volum

PIAT sub 5.6 ml, iar grupul HPAT a inclus 17 pacienți cu volum PIAT peste 5.6 ml. Analiza statistică s-a efectuat făcându-se o comparație între aceste două grupuri în funcție de datele demografice, factorii de risc cardiovasculari, comorbidități, stadializarea bolii arteriale periferice, volumul țesutului adipos visceral și subcutanat.

Figura 19-28 reprezintă succesiunea etapelor care au fost utilizate pentru determinarea volumului țesutului adipos periiliac, subcutanat și visceral.

Metodologia cuantificării țesutului adipos periiliac

Cuantificarea țesutului adipos periiliac este ilustrată în figurile de mai jos pe baza pașilor urmați (Figura 19-24).

Pasul 1. Se caută pe un segment transversal originea arterei iliace stângi și se trasează manual emergența AIC stângi la o limită de 2 cm de peretele vascular (Figura 19).



Figura 19. Selectarea manuală a țesutului adipos perivascular la nivelul originii AIC stângi – pasul 1.

Pasul 2. După ce a fost încercuit manual originea AIC stângi, se identifică tot pe o incidență transversală distalitatea AIC stângi. Se alege slice-ul care este tocmai înaintea bifurcației AIC stângi. Se trasează manual vasul încercuind un segment la o limită de 2 cm de peretele vascular (Figura 20).

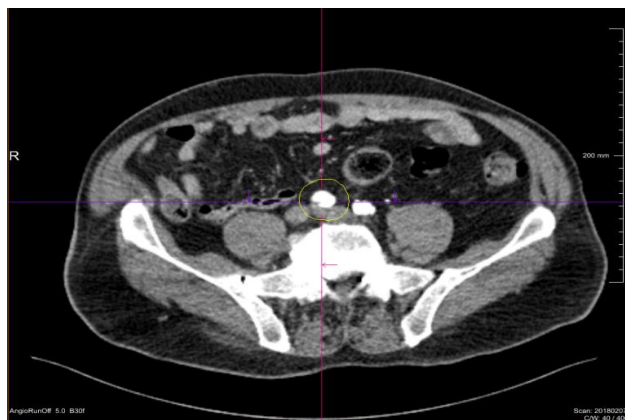


Figura 20. Selectarea și încercuirea manuală a AIC stângi, înainte de bifurcația în AIC stângă internă și externă – pasul 2.

Pasul 3. Interpolarea imaginilor mai sus realizate cu ajutorul programului, este efectuat în mod automat, fiind evidențiat volumul țesutului adipos perivascular în incidență longitudinală, încercuit cu o linie galbenă (Figura 21).

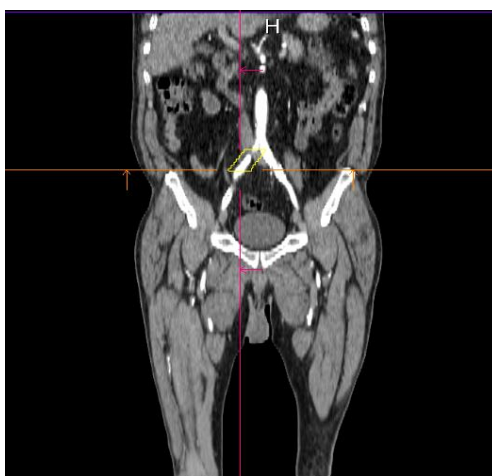


Figura 21. Interpolarea imaginilor – pasul 3.

Pasul 4. Determinarea țesutului adipos perivascular la nivelul AIC drepte (după interpolarea imaginilor softul calculează automat volumul țesutului adipos perivascular la nivelul zonei alese) (Figura 22).



Figura 22. Interpolarea imaginilor, și determinarea volumului PIAT la nivelul AIC stângi, incidență longitudinală – pasul 4.

Pasul 5. Programul măsoară automat volumul țesutului adipos periiliac la nivelul AIC stângi, apărând cu culoarea roșie pe incidență transversală (Figura 23, 24).

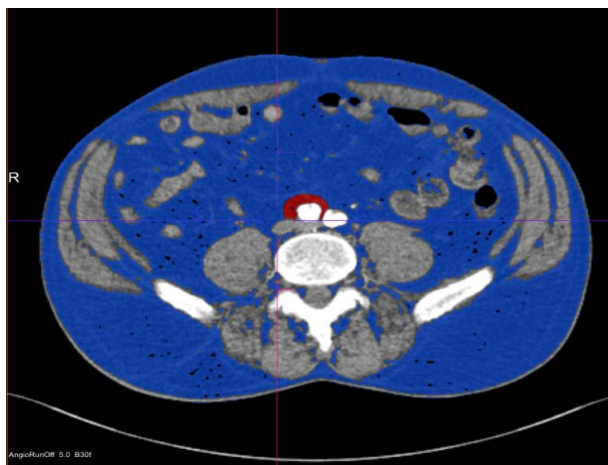


Figura 23. Țesutul adipos periiliac la nivelul AIC stângi în incidență transversală (roșu) – pasul 5.

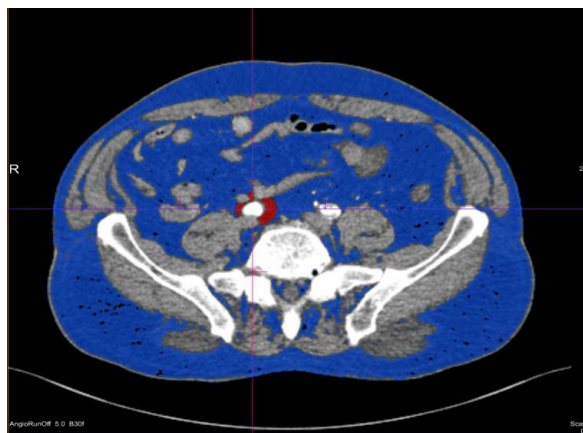


Figura 24. Volumul PIAT la nivelul AIC stângi, înaintea bifurcației AIC stângi (roșu) – pasul 5.

Toți acești pași se repetă și la nivelul AIC drepte, pentru determinarea volumului țesutului adipos periiliac drept.

Metodologia cuantificării volumului țesutului adipos subcutanat (SCAT) și visceral (VAT)

Cuantificarea țesutului adipos subcutan și visceral este ilustrată în figurile de mai jos pe baza pașilor urmați (Figura 25-30).

Pasul 1. Se caută pe un segment transversal originea arterei iliace comune (în acest caz AIC dreaptă) și se trasează manual o linie pe musculatura abdominală anterioară și posterioară pentru a despărți țesutul adipos subcutanat de cel visceral (Figura 25).

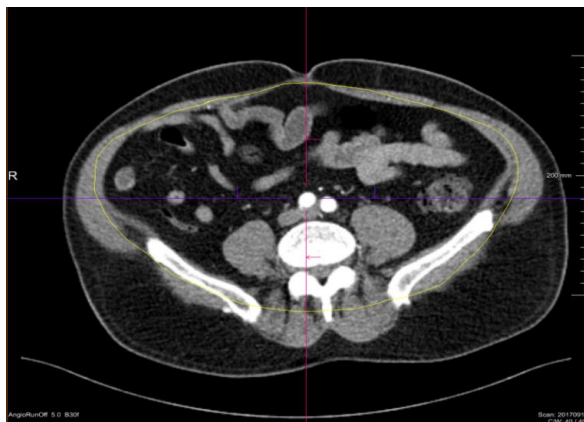


Figura 25. Separarea volumului SCAT de volumul VAT printr-o linie galbenă - pasul 1.

Pasul 2. Se caută incidența transversală care evidențiază arterele iliace comune înainte de bifurcația acestora și se trasează manual linia de despărțire a țesutului adipos subcutanat de cel visceral pe musculatura abdominală anterioară și posterioară (Figura 26-28).



Figura 26. Incidență transversală, la nivelul originii AIC drepte cu linie trasă manual la nivelul musculaturii abdominale anterioare și posterioare, pentru a separa țesutul adipos subcutanat de țesutul adipos visceral – pasul 2.

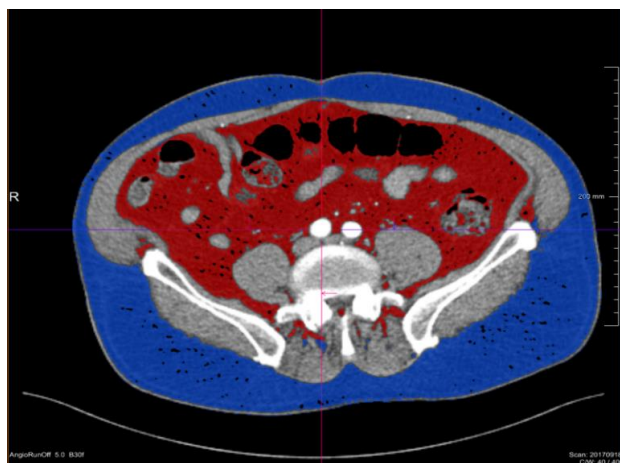


Figura 27. Programul evidențiază și determină automat volumul țesutului adipos subcutanat și visceral (roșu - țesut adipos visceral, albastru - țesut adipos subcutanat) – pasul 2.



Figura 28. Țesutul adipos visceral măsurat la nivelul AIC drepte (roșu) și țesutul adipos subcutanat măsurat la nivelul AIC drepte (albastru) în incidență longitudinală.

4.4. Rezultate

În acest studiu în total au fost incluși 34 pacienți cunoscuți cu boală arterială periferică simptomatică, caracteristicile generale ale populației de studiu (date demografice, factori de risc și comorbidități) fiind reprezentate în tabelul 2. Toate examinările demografice, testele de laborator, imagistica medicală computerizată a membrilor inferioare au fost efectuate în Centrul de Cercetare Avansată în Imagistică Cardiovasculară Multimodală al Centrului Medical Cardiomed din Târgu Mureș.

Volumul țesutului adipos subcutanat (SCAT), visceral (VAT) și periiliac (PIAT) au fost determinate la nivelul AIC stângi și drepte. Valorile obținute sunt prezentate în tabelul 1.

Tabel 1 – Volumele țesutului adipos subcutanat, visceral și periiliac la populația de studiu.

Nr. pacient	SCAT la nivelul AIC stângi (ml)	SCAT la nivelul AIC drepte (ml)	VAT la nivelul AIC stângi (ml)	VAT la nivelul AIC drepte (ml)	PIAT la nivelul AIC stângi (ml)	PIAT la nivelul AIC drepte (ml)
1	627.27	839.52	202.79	261.94	0.05	0.24
2	92.72	57.4	112.43	82.25	0.25	0.29
3	1204.86	1195.03	895.22	909.31	1.28	0.97
4	1075.22	776.13	557.45	371.28	1.58	1.15
5	1076.4	684.68	550.18	358.08	1.4	2.76
6	2011.81	1570.1	897.57	725.89	2.56	1.86
7	691.36	634.01	317.53	286.17	2.52	2.39
8	1361.22	1356.32	709.16	714.06	2.13	3.03

9	1196.26	1071.03	1011.07	978.79	4.26	1.97
10	1711.49	1714.39	1038.44	1035.54	2.36	4.15
11	1103.31	1133.02	680.07	699.7	3.96	4.18
12	1173.05	960.16	968.05	825.52	3.33	4.85
13	840.15	914.01	276.95	294.3	4.84	3.38
14	2108	2158	1395.56	1425.88	6.3	2.02
15	800.32	702.41	477.99	430.46	2.18	6.21
16	1313.68	1347.71	1349.08	1332.92	4.23	5.48
17	818.35	870.67	839.27	860.25	5.65	4.57
18	1702.37	1363.44	947.94	761.77	5.55	5.67
19	1422.25	1627.94	559.81	626.21	3.79	8.56
20	828.78	911.2	494.94	539.79	5.71	6.69
21	814.13	829.39	768.86	714.69	5.05	7.61
22	619.45	634.31	470.04	485.82	6.45	7.09
23	1136.8	1151.41	897.53	882.92	8.07	7.28
24	1498.29	1050.45	1175.88	810.86	6.3	9.93
25	1409.38	1293.81	862.58	724.8	6.33	10.03
26	1715.19	1391.49	1337.09	115.86	11.23	5.75
27	716.63	729.95	611.98	652.08	10.1	7.05
28	1202.97	1058.36	702.6	599.78	16.49	1.56
29	861.24	1348.97	481.68	767.56	9.79	9.62
30	1956.01	2101.88	2086.93	2147.19	13.4	6.33
31	1421.26	1430.29	952.03	943	12.34	9.19
32	1019.01	949.97	591.27	537.99	20.74	2.92
33	890.27	1189.86	1413.37	1833.53	16.2	9.17

34	1070.25	982.73	910.61	798.8	17.94	13.48
----	---------	--------	--------	-------	-------	-------

Volumul țesutului adipos periiliac de la nivelul arterei iliace drepte a prezentat o corelație semnificativă cu volumul țesutului adipos periiliac stâng, țesutul adipos perivascular măsurat la nivelul arterelor iliace comune prezentând o distribuție uniformă ($p=0.005$, $r=0.46$, 95 % CI 0.155 to 0.696) (Figura 29).

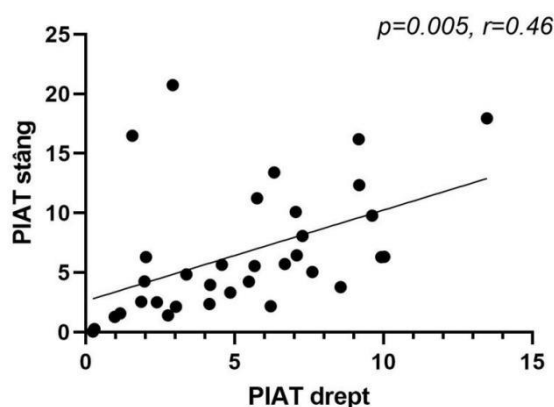


Figura 29. Corelația dintre volumul PIAT la nivelul iliacei stângi și drepte.

Totodată, volumul țesutului adipos periiliac mediu nu a fost asociat semnificativ cu volumul țesutului adipos subcutanat măsurat la nivelul arterelor iliace ($p=0.34$, $r=0.16$) (Figura 30).

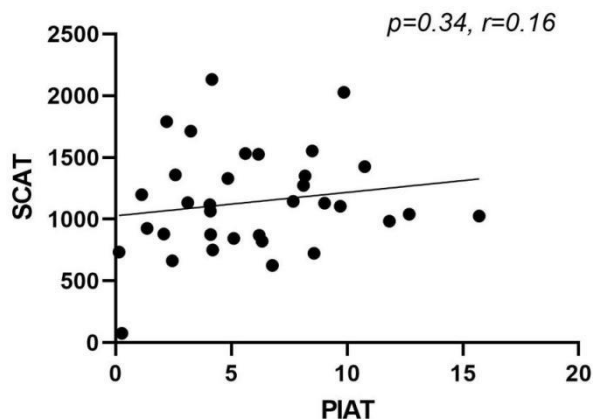


Figura 30. Corelația dintre volumele medii ale PIAT și SCAT.

Volumul mediu al țesutului adipos periiliac (măsurat la nivelul AIC drepte și stângi) a prezentat o corelație semnificativă cu volumul țesutului adipos visceral mediu ($p=0.002, r=0.38, 95\% \text{ CI } 0.058 \text{ to } 0.642$) (Figura 31).

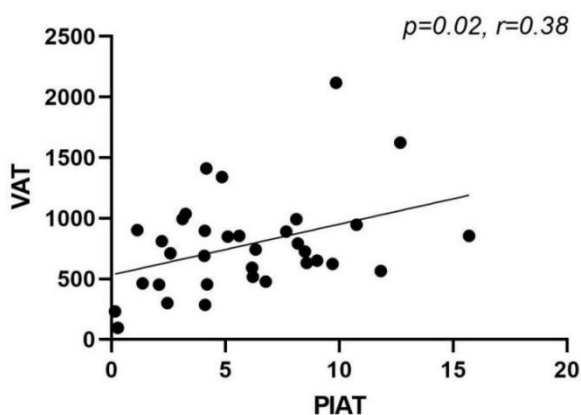


Figura 31. Corelația dintre volumul mediu PIAT și volumul mediu VAT la populația de studiu.

Volumul țesutului adipos visceral, măsurat la nivelul arterelor iliace comune, a prezentat o corelație pozitivă cu volumul țesutului adipos subcutanat ($p < 0.0001$, $r = 0.69$, 95 % CI 0.472 - 0.839) (Figura 32).

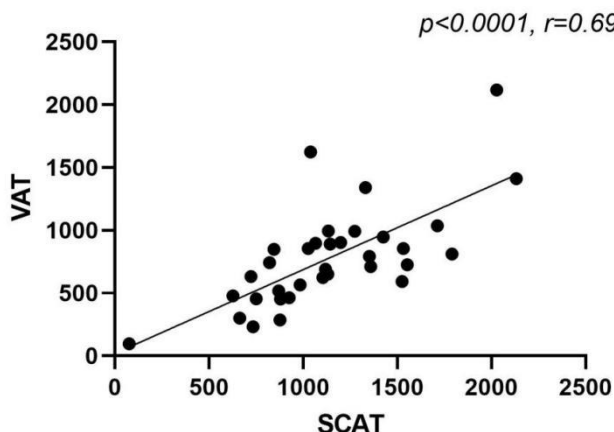


Figura 32. Corelația dintre volumul mediu SCAT și VAT la populația de studiu.

4.4.1. Caracteristicile populației de studiu.

Referitor la datele demografice ale populației de studiu, 9 dintre cei 34 pacienți au fost de sex feminin (26,48%), iar 25 pacienți de sex masculin (73,52%) (Figura 33).

Vârsta pacienților introduși în acest studiu a fost cuprinsă între 33 și 85 ani, vârsta medie al populației fiind de 67.29 +/-10.26 ani (Figura 34).

Referitor la factorii de risc cardiovasculari și antecedentele patologice personale ale pacienților, au fost analizate datele următoare: prezența hipercolesterolemiei (LDL colesterol, HDL colesterol, colesterol total), hipertrigliceridemia, creatinina serică, prezența diabetului zaharat tip II, fumatul, anemia cronică (hemoglobină, hematocrit), iar dintre antecedentele cardiovasculare, boala coronariană ischemică, infarctul miocardic, hipertensiunea arterială, atacul vasculocerebral și insuficiența cardiacă prin determinarea fracției de ejeție al VS.

Hipercolesterolemia a fost prezentă la numai 16 pacienți (47.05 %) din cei 34 incluși în studiu, valoarea medie a colesterolului fiind 182 mg %.

Hipertrigliceridemia a fost prezentă la 6 pacienți (17.64 %), valoarea medie fiind 140 mg %.

Diabetul zaharat tip II a fost prezent la 12 pacienți din cei 34 incluși în studiu, într-un procent de 35.29 %.

Din cei 34 pacienți 23 au fost fumători, ceea ce reprezintă 67.64 % din cei incluși în studio. Anemia a fost prezentă la numai 8 pacienți (23.52 %, media hemoglobinei fiind 12.9 g %, media hematocritului fiind 38.6 %), boala coronariană ischemică la 14 pacienți (41.17 %), infarctul miocardic acut în antecedente la doar 4 pacienți (11.76 %), insuficiența cardiacă cu FE sub 50 % la 14 pacienți (41.17 %), iar de atac vasculocerebral ischemic în antecedente au suferit numai 3 pacienți, într-un procent de 8.82 %.

În funcție de cantitatea volumului PIAT, mediana volumului PIAT fiind 5.6 ml, pacienții au fost împărțiți în 2 grupuri, cei care au prezentat volumul PIAT sub 5.6 ml fiind atribuiți grupului cu volum PIAT scăzut (grupa A - LPAT), iar cei cu volumul PIAT peste 5.6 ml grupului cu volum PIAT crescut (grupa B - HPAT).

Tabel 2. Caracteristicile generale al populației de studiu.

Parametru	Grupa A (LPAT) N=17	Grupa B (HPAT) N=17	95 % CI	Valoare a P
Vârsta(ani)	69.59 +/- 12.12	69 +/- 7.99	95 % CI -3.760 - 10.58	P=0.33
Sex, masculin (n,%)	10 (58.82 %)	15 (88.23)	95 % CI -0.5937 - 0.0054	P = 0.054
Colesterol total (mg/dl)	149.8+/- 52.68	224,1+/-76.09	95 % CI -126.3 - - 22.24	P = 0,007
Creatinină (mg/dl)	1.1 +/-0.47	0.93 +/- 0.19	95 %CI -0.4854 - 0.137	P = 0.25
Trigliceride (mg/dl)	140.7+/- 50.49	1347.8 +/- 40.06	95 %CI -43.95 - 38.19	P = 0.88
Hematocrit (%)	36.52 +/- 6.63	40.71+/-3.55	95 % CI -0.3348 - 8.71	P = 0.068
Hemoglobină (g/dl)	12.51+/- 2.18	13.47 +/-1.52	95 % CI -0.6303 - 2.551	P = 0.22

IMA vechi (n,%)	3 (17.64 %)	2 (11.76 %)	95 %CI -0.3130 - 0.1954	P = 0.64
HTA (n,%)	16 (94.11 %)	17 (100 %)	95 % CI -0.061 - 0.1786	P = 0.32
DZ tip II (n,%)	6 (35.29 %)	6 (35.29 %)	95 % CI -0.3442 - 0.3442	P = 0.99
AVC sechelar (n,%)	1 (5.8 %)	2 (11.7 %)	95 % CI -0.1443 - 0.2620	P = 0.55
BCI (n,%)	5 (29.4 %)	2 (11.7 %)	95 % CI -0.5962 - 0.3270	P = 0.54

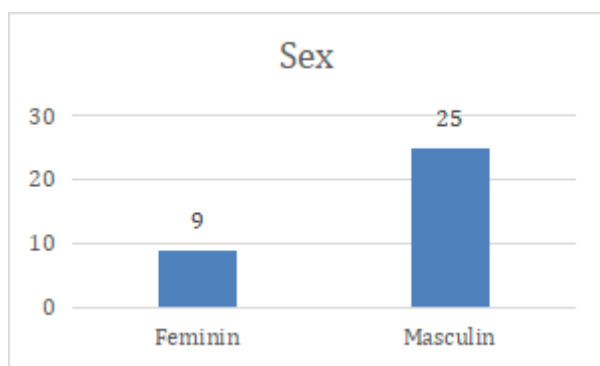


Figura 33. Distribuția pacienților în funcție de sex

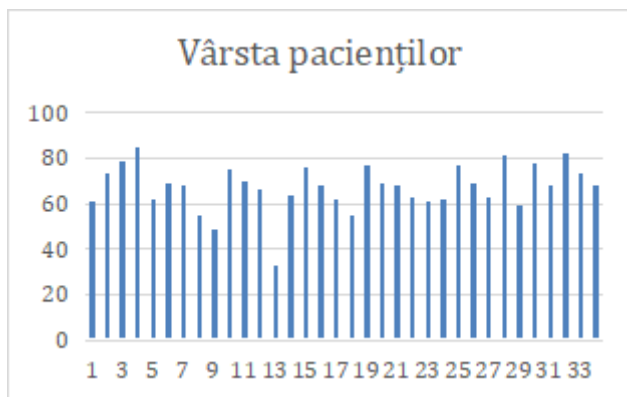


Figura 34. Distribuția pacienților în funcție de vârstă

Pacienții din grupul B, cu țesut periiliac în cantitate mai accentuată, au prezentat o vârstă mai înaintată (vârsta medie fiind 69 ani) decât cei din grupul A (vârsta medie fiind 65.59 ani), cu țesut periiliac în cantitate mai redusă, dar fără corelație semnificativă din punct de vedere statistic pentru diferența dintre cele două grupuri ($p=0.33$, 95% CI -3.760 -10.58) (Figura 35).

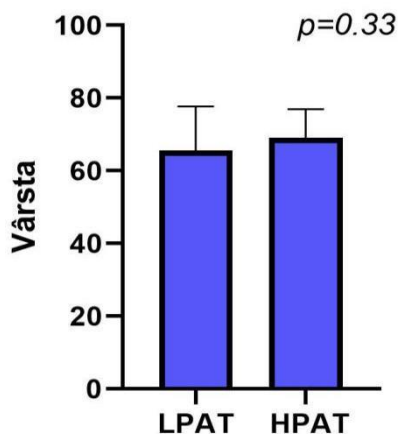


Figura 35. Corelația dintre vârstă și volumul PIAT la populația de studiu.

Nu s-a identificat o diferență semnificativă între cele două grupuri în ceea ce privește sexul pacienților ($p=0.11$, 95% CI 0.993 - 3.535), totuși grupul LPAT a inclus 7 pacienți de sex feminin și 10 pacienți de sex masculin, iar grupul HPAT doar 2 pacienți de sex feminin și 15 pacienți de sex masculin (Figura 36).

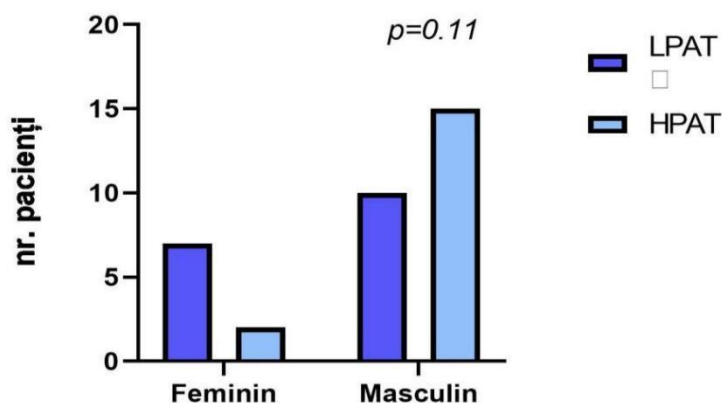


Figura 36. Corelația dintre numărul, sexul pacienților și volumul PIAT.

Pacienții din grupul HPAT au prezentat o valoare mai crescută a colesterolului (224.1 ± 76.09) decât cei din grupul LPAT (149.8 ± 52.68), observându-se o diferență semnificativă între cele 2 grupuri ($p=0.007$, 95% CI -126.3 -22.24) (Figura 37).

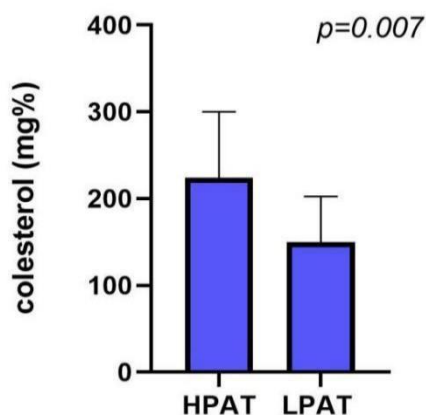


Figura 37. Corelația dintre nivelul colesterolului total și volumul PIAT.

Volumul țesutului adipos periiliac o prezintă corelație semnificativă cu nivelul colesterolului, pacienții care prezintă colesterolul total crescut având și un țesut adipos periiliac în cantitate mai mare ($p=0.02$, $r=0.39$) (Figura 38).

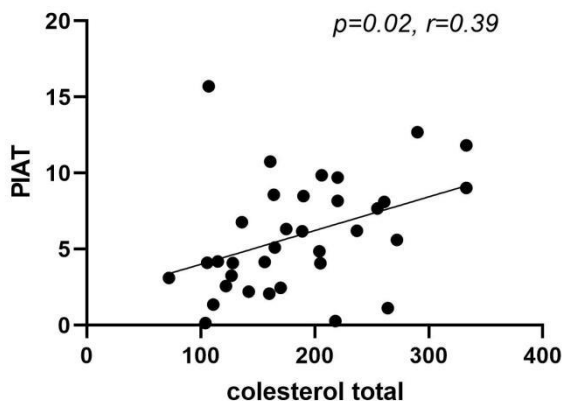


Figura 38. Corelația dintre colesterolul total și volumul mediu PIAT.

Hipertrigliceridemia s-a constatat la numai 6 pacienți din cele 34, neexistând o diferență semnificativă între cele două grupuri în ceea ce privește valorile trigliceridelor ($p=0.88$, 95% CI -43.95 - 38.1). În grupul LPAT trigliceridele au prezentat valori de 140.7 ± 50.49 mg %, iar în grupul HPAT valori de 137.8 ± 40.06 mg % (Figura 39).

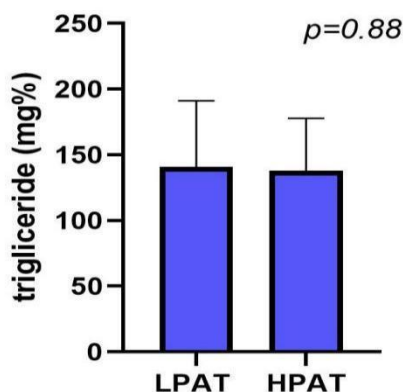


Figura 39. Corelația între nivelul trigliceridelor serice și volumul PIAT.

Referitor la valoarea hematocritului și a hemoglobinei nu s-a identificat o diferență semnificativă între cele 2 grupuri de pacienți (HTC: $p=0.068$, 95% CI -0.334 - 8.71, HGB: $p=0.22$, 95% CI -0.63 - 2.55), valorile hematocritului în grupul LPAT fiind $36.57\pm 6.63\%$, iar în grupul HPAT $40.71\pm 3.55\%$, valorile hemoglobinei în grupul LPAT fiind 12.51 ± 2.18 g/dl, iar în grupul HPAT 13.47 ± 1.52 g/dl (Figura 40, 41).

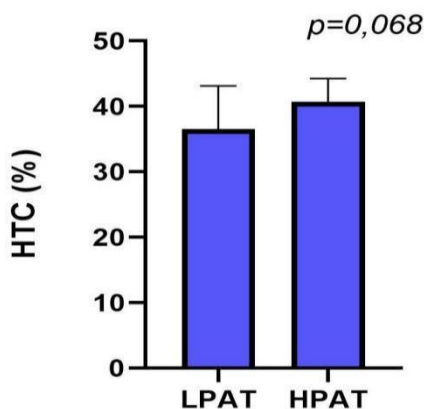


Figura 40. Corelația între nivelul hematocritului și volumul PIAT.

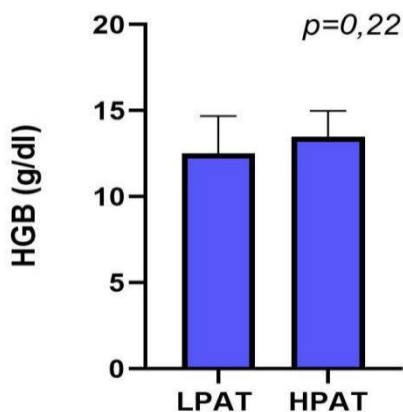


Figura 41. Corelația între nivelul hemoglobinei și volumul PIAT.

Nu s-a identificat o diferență semnificativă între cele două grupuri în ceea ce privește valoarea creatininei serice ($p=0.25$, 95 % CI -0.4854 - 0.1370). Creatinina în grupul LPAT a prezentat valori 1.1 ± 0.47 , iar în grupul HPAT 0.93 ± 0.19 , valorile fiind relativ mai mici în grupul LPAT (Figura 42).

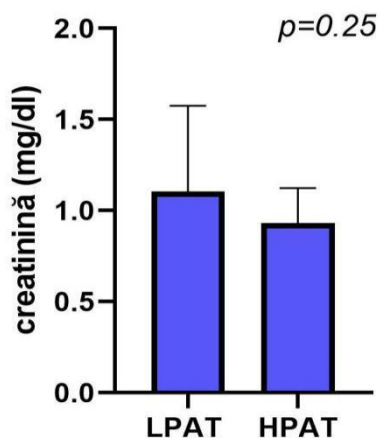


Figura 42. Corelația între nivelul creatininei serice și volumul PIAT.

Nu s-a înregistrat o diferență semnificativă între cele două grupuri în ceea ce privește prezența hipertensiunii arteriale, iar 94.11 % din pacienți au fost diagnosticați cu hipertensiune arterială esențială ($p=0.32$, 95 % CI - 0.061 - 0.178) (Fig. 43).

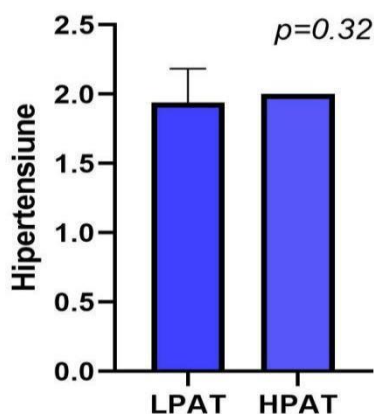


Figura 43. Corelația între prezența hipertensiunii arteriale și volumul PIAT.

Pacienții din grupul LPAT prezintă în aceeași număr diabet zaharat ca și cei din grupul HPAT, prezența diabetului fiind înregistrată la câte 6 pacienți din fiecare grup ($p>0.99$, 95 % CI -0.344 - 0.344) (Figura 44).

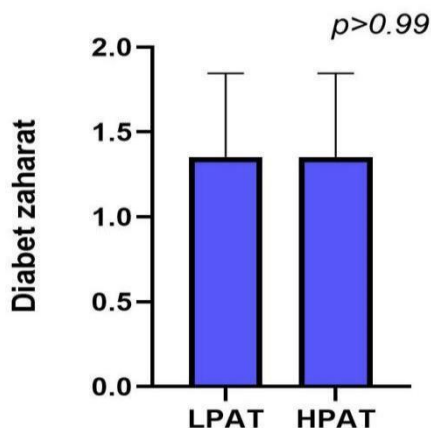


Figura 44. Corelația între prezența diabetului zaharat tip II și volumul PIAT.

Nu s-a identificat o diferență semnificativă între cele două grupuri în ceea ce privește prezența atacului vasculocerebral ischemic în antecedentele personale ale pacienților, în grupul LPAT fiind un singur pacient cu AVC ischemic în antecedente, iar în grupul HPAT fiind numai doi pacienți cu această patologie ($p=0.55$, 95 % CI -0.144 - 0.262) (Figura 45).

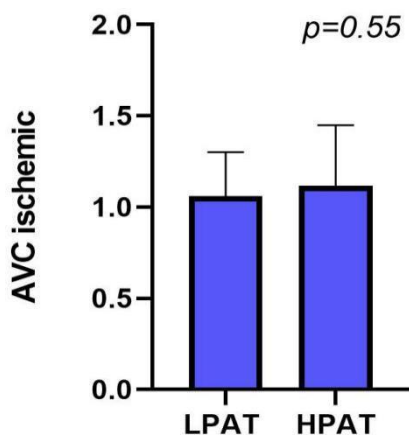


Figura 45. Corelația între prezența AVC-ului ischemic sechelar și PIAT.

Boala coronariană ischemică a fost prezentă într-un număr mai crescut în grupul LPAT decât în grupul HPAT, dar fără o corelație semnificativă din punct de vedere statistic între cele două grupuri ($p=0.54$, 95 % CI -0.596 - 0.327) (Figura 46).

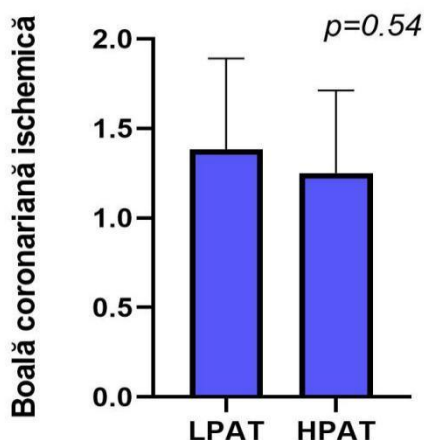


Figura 46. Corelația între prezența bolii coronariene ischemice și volumul PIAT.

4.4.2. Stadializarea bolii arteriale periferice

Referitor la stadializarea clinică a pacienților, dintre cei 34 pacienți incluși în studiu, 13 s-au prezentat în stadiul Fontain 2 (38.25 %), 8 pacienți în stadiul Fontain 3 (23.5 %) și 13 pacienți în stadiul Fontain 4 (38.25 %), iar în funcție de stadializarea Rutherford pacienții sau împărțit în felul următor: 2 pacienți în stadiul Rutherford 2 (6 %), 11 pacienți în stadiul Rutherford 3 (32.3 %), 8 pacienți în stadiul Rutherford 4 (23.5 %), 4 pacienți în stadiul Rutherford 5 (11.7 %) și 9 pacienți în stadiul Rutherford 6 (26.5 %) (Tabel 3, Figura 47, 48, 49).

În ceea ce privește clasificarea TASC, 8 pacienți s-au prezentat în stadiul TASC A, 13 pacienți în stadiul TASC B, 11 pacienți în stadiul TASC C și 2 pacienți în stadiul TASC D. În funcție de cantitatea volumul PIAT pacienții au fost împărțiți în 2 grupuri, cei care au prezentat volumul PIAT sub 5.6 ml au fost atribuiți grupului cu volum PIAT scăzut (grupa A - LPAT), iar cei cu volumul PIAT peste 5.6 ml grupului cu volum PIAT crescut (grupa B - HPAT), mediana volumului PIAT fiind 5.6 ml (Tabel 3).

Tabel 3. Stadializarea bolii arteriale periferice și corelația între
severitatea BAP și volumul PIAT

Parametru	Grupa A (LPAT) N=17	Grupa B (HPAT) N=17	95 % CI	P value
Clasa TASC	TASC A: 7 (41.17 %) TASC B: 10 (58.83%)	TASC A: 1 (5.88 %) TASC B: 3 (17.64 %) TASC C: 11 (64.7 %) TASC D: 2 (11.76%)	95 % CI 0.7971 - 1.673	P <0,0001
Stadiu Fontaine	Fontaine 2: 5 (29.4 %) Fontaine 3: 7 (41.1%) Fontaine 4: 5 (29.4%)	Fontaine 2: 8 (47.05 %) Fontaine 3: 1 (5.88 %) Fontaine 4: 8 (47.05%)	95 % CI -0.6298 - 0.6298	P = 0.99
Stadiu Rutherford	Rutherford 2: 2 (11.7%) Rutherford 3: 3 (17.6%) Rutherford 4: 7 (41.1 %) Rutherford 5: 3 (17.6 %) Rutherford 6: 2 (11.7 %)	Rutherford 3: 8 (47%) Rutherford 4: 1 (5.8%) Rutherford 5: 1 (5.8%) Rutherford 6: 7 (41.1%)	95 % CI -0.5134 - 1.337	P = 0.37

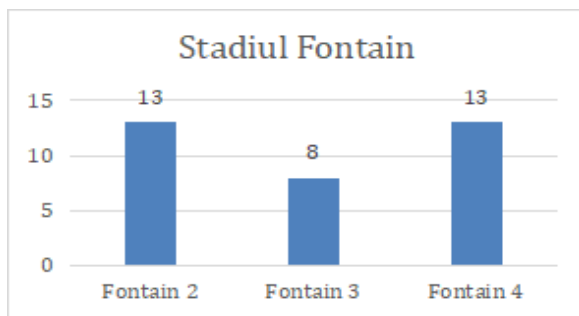


Figura 47. Stadializarea Fontain la populația de studiu

Pacienții din ambele grupe au prezentat o clasă Fontain între 2-4, fără o diferență semnificativă între cele două grupuri de pacienți ($p > 0.99$).

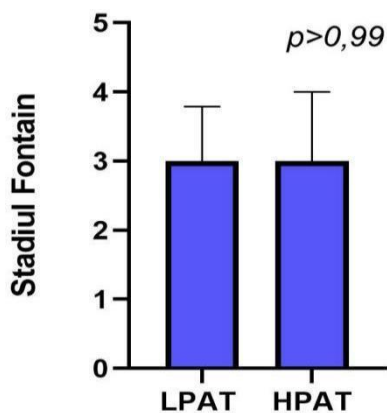


Figura 48. Corelația între stadializarea Fontain și volumul PIAT.

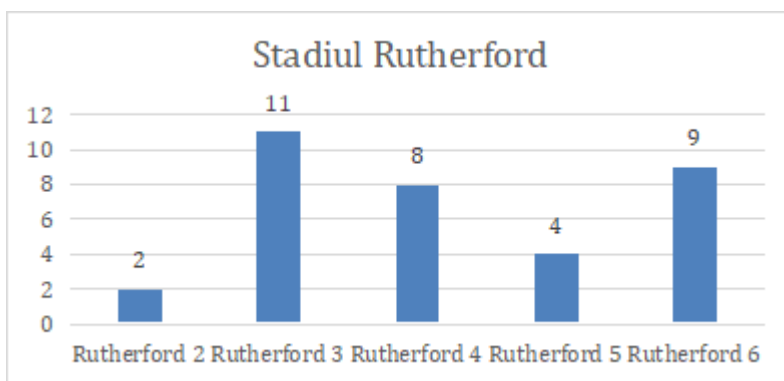


Figura 49. Stadiul Rutherford la populația de studiu.

Nu s-a identificat o diferență semnificativă între cele două grupuri în ceea ce privește clasificarea Rutherford ($p=0.37$), în ambele grupuri fiind prezenți pacienți în stadiul Rutherford între 2 și 6 (figura 50).

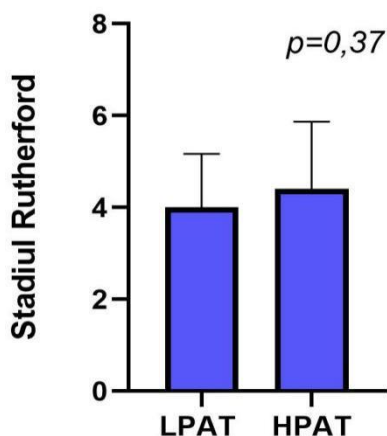


Figura 50. Corelația dintre stadializarea Rutherford și volumul PIAT.

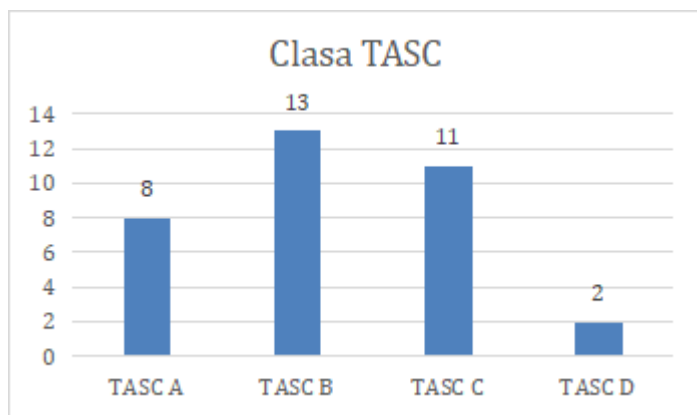


Figura 51. Clasa TASC.

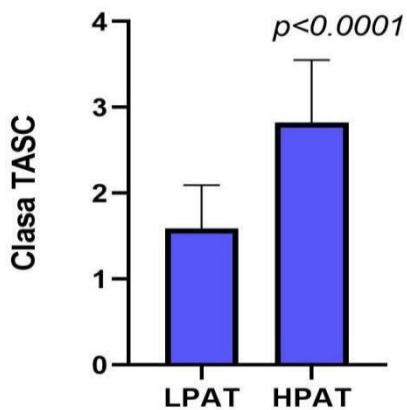


Figura 52. Corelația dintre volumul PIAT și clasa TASC.

Volumul țesutului adipos periiliac măsurat la nivelul arterei iliace comune stângi crește progresiv cu agravarea stadiului TASC, pacienții în clasa TASC B prezentând un volum PIAT mai crescut față de cei din clasa

TASC A, iar cei din clasa TASC C și D prezintă volum PIAT mai crescut față de clasele inferioare TASC (Figura 51, 52).

PIAT mediu de la nivelul AIC stângi în clasa TASC A a fost de 2,41 ml, în clasa TASC B 4,4 ml, în clasa TASC C 10,3 ml, iar în clasa TASC D 19,34 ml. PIAT măsurat la nivelul AIC stângi a prezentat o corelație semnificativă cu clasa TASC (TASC A vs TASC B: $p=0.02$, 95 % CI 0.344 - 3.575, TASC B vs TASC C: $p<0.0001$, 95 % CI 3.544-8.922, TASC C vs TASC D: $p=0.01$, 95 % CI 2.241-15.84) (Figura 53, 54, 55).

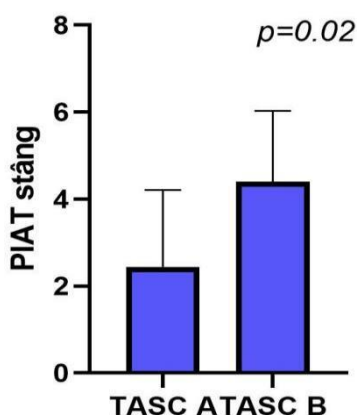


Figura 53. Corelația între volumul PIAT și clasa TASC A și B.

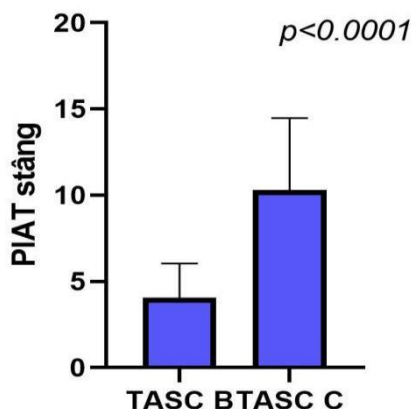


Figura 54. Corelația între volumul PIAT și clasa TASC B și C.

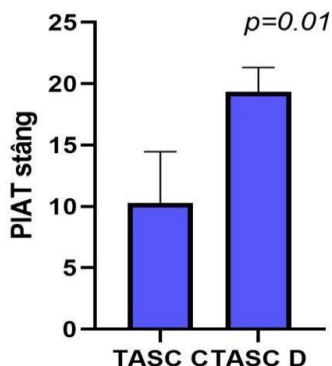


Figura 55. Corelația între volumul PIAT și clasa TASC C și D.

Volumul țesutului adipos periiliac măsurat la nivelul arterei iliace comune drepte crește progresiv cu agravarea stadiului TASC, pacienții în clasa TASC B prezentând un volum PIAT mai crescut față de cei din clasa TASC A, fără a se evidenția însă o asocieră semnificativă între pacienții din clasa TASC C și D. Însă pacienții din clasa TASC C au prezentat volum PIAT la nivelul AIC drepte mai crescut decât cei din clasa TASC A (PIAT mediu de la nivelul AIC drepte în clasa TASC A a fost de 2.12 ml, în clasa TASC B 4.91 ml, în clasa TASC C 7.29 ml, iar în clasa TASC D 8.2 ml). PIAT măsurat la nivelul AIC drepte a prezentat o corelație semnificativă cu clasa TASC (TASC A vs TASC B: $p=0.01$, 95 % CI 0.604 - 4.971, TASC B vs TASC C: $p<0.01$, 95 % CI 0.564-4.907, TASC A vs TASC C: $p=0.0007$, 95 % CI 2.261-6.925, însă fără o corelație semnificativă între clasele TASC C vs TASC D: $p=0.723$) (Figura 56-59).

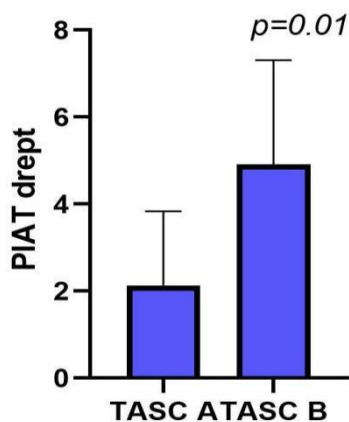


Figura 56. Corelația între volumul PIAT și clasa TASC A și B.

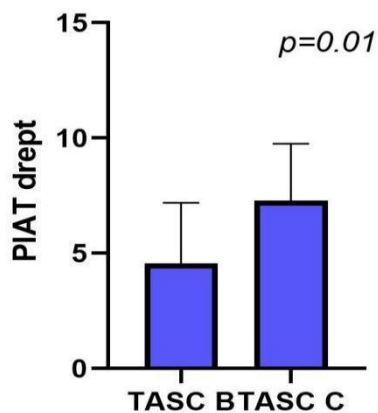


Figura 57. Corelația între volumul PIAT și clasa TASC B și C.

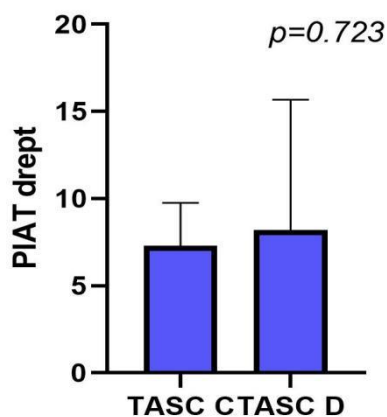


Figura 58. Corelația între volumul PIAT și clasa TASC C și D.

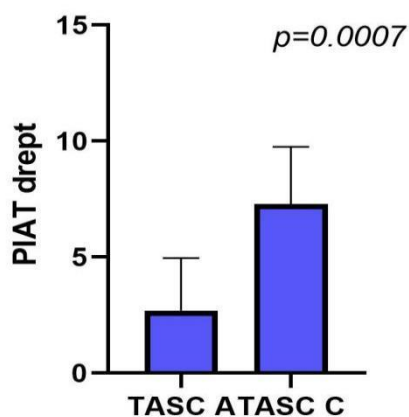


Figura 59. Corelația între volumul PIAT și clasa TASC A și C.

Volumul mediu al țesutului adipos periiliac (Mean PIAT - măsurat la nivelul arterei iliace comune stângi și drepte) a prezentat o corelație semnificativă cu clasa TASC. PIAT mediu a fost mai mare la clasa TASC B

decat la clasa TASC A ($p=0.019$, 95 % CI 0.3801 - 3.797), și mai mare la clasa TASC C decât la clasa TASC B ($p<0.0001$, 95 % CI 2.784 - 6.185), precum și la clasa TASC D decât la clasa TASC C ($p=0.009$, 95 % CI 1.464 - 8.485) (Figura 60-63).

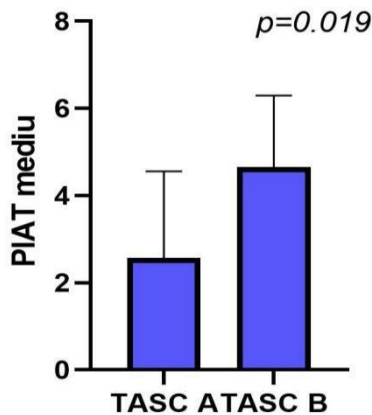


Figura 60. Corelația între volumul PIAT mediu și clasa TASC A și B.

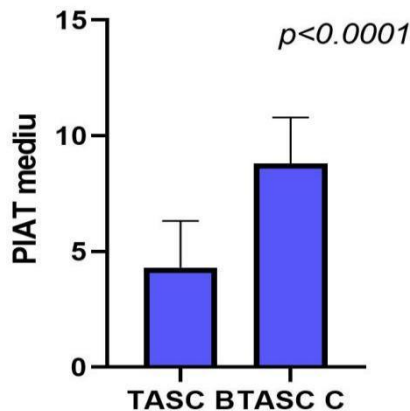


Figura 61. Corelația între volumul PIAT mediu și clasa TASC B și C.

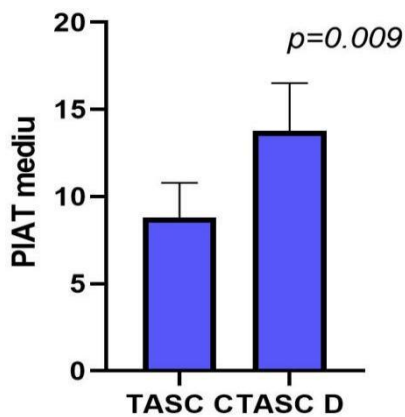


Figura 62. Corelația între volumul PIAT mediu și clasa TASC C și D.

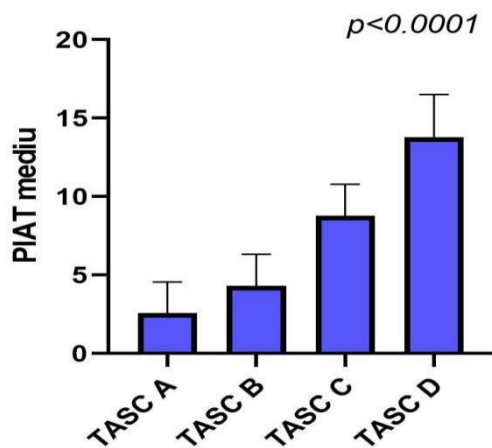


Figura 63. Corelația între volumul PIAT mediu și clasa TASC.

4.4.3. Relația dintre țesutul adipos visceral, țesutul adipos subcutanat și clasificarea TASC

În ceea ce privește volumul mediu al VAT (calculat la nivelul AIC drepte și stângi), nu prezintă o corelație semnificativă cu clasa TASC (TASC A vs TASC B: $p=0.38$, TASC B vs TASC C: $p=0.24$, TASC C vs TASC D: $p=0.51$). Nici volumul mediu al SCAT nu prezintă o corelație pozitivă cu clasa TASC (TASC A vs TASC B: $p=0.49$, TASC B vs TASC C: $p=0.2$, TASC C vs TASC D: $p=0.23$), însă s-a demonstrat fiind o corelație pozitivă între volumul SCAT măsurat la nivelul AIC drepte între clasele TASC inferioare (TASC A +TASC B) și clasa TASC C (TASC A+B vs TASC C: $p=0.04$, SCAT mediu în clasa TASC A+B 1020 ml, în clasa TASC C 1335 ml, 95 % CI 0.803-630.6), fără să fie dovedit această corelație și în cazul volumului SCAT măsurat la nivelul AIC stângi (TASC A+B vs TASC C la nivelul AIC stângi: $p=0.2$, volumul mediu SCAT în clasele TASC A+B fiind 1094 ml ,iar în clasa TASC C 1312 ml, 95 % CI -123.9 - 561).

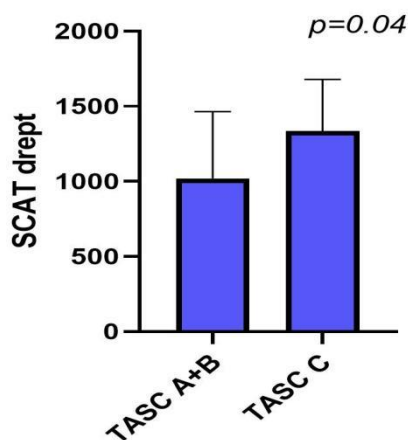


Figura 64. Corelația între volumul SCAT drept și clasa TASC.

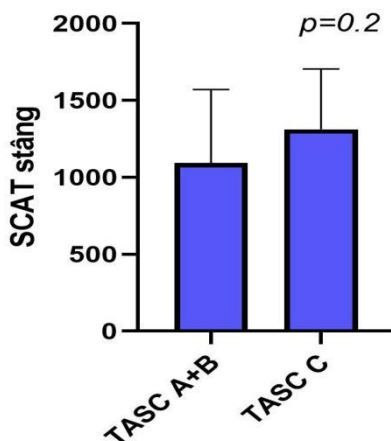


Figura 65. Corelația între volumul SCAT stâng și clasa TASC.

4.4.4. Relația dintre țesutul adipos visceral și țesutul adipos periliac

Nu s-a identificat o corelație semnificativă între grupul A și grupul B în ceea ce privește țesutul adipos visceral măsurat la nivelul arterei iliace stângi ($p=0.15$, 95% CI -554.1 - 90.49, LPAT 1130 $\pm$ 499.3 ml, HPAT 897.9 $\pm$ 419.8 ml).

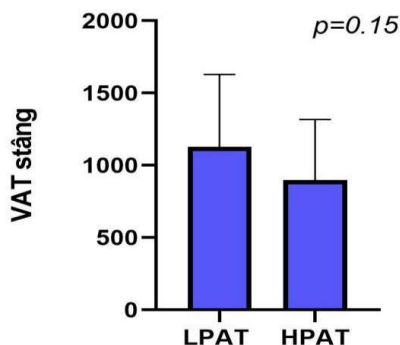


Figura 66. Corelația între volumul VAT stâng și volumul PIAT.

Nu s-a identificat corelație semnificativă între cele două grupuri, grupul A și grupul B în ceea ce privește valorile țesutului adipos visceral, măsurat la nivelul arterei iliace comune drepte ($p=0.36$, 95% CI -167.3 - 443.8, LPAT 681.9 $\pm$ 387.7 ml, HPAT 820.2 $\pm$ 481.8 ml).

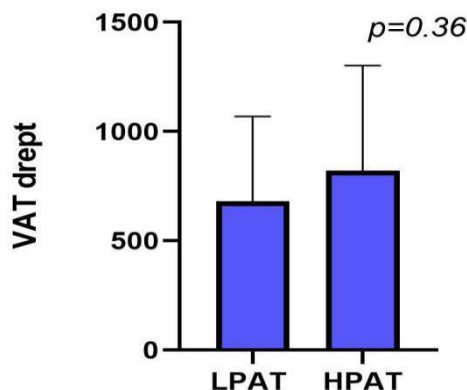


Figura 67. Corelația între volumul VAT drept și volumul PIAT.

Nu s-a identificat corelație semnificativă între cele două grupuri de pacienți, în cazul țesutului adipos visceral mediu, calculat la nivelul celei două artere iliace comune ($p=0.26$, 95% CI -122.5 - 436.4, LPAT 702.1 $\pm$ 380.8 ml, HPAT 859.1 $\pm$ 418.2 ml).

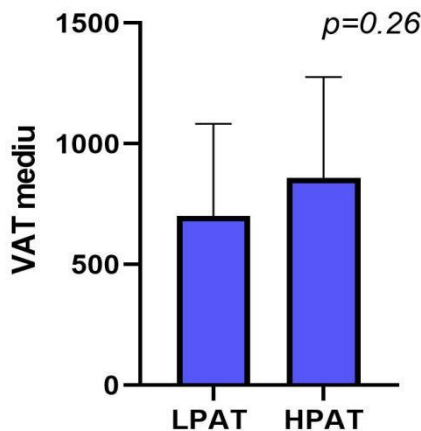


Figura 68. Corelația între volumul VAT mediu și volumul PIAT.

Nu s-a identificat corelație semnificativă între cele 2 grupuri în ceea ce privește volumul țesutului adipos visceral total, suma țesutului adipos visceral măsurat la nivelul arterei iliace comune stângi și drepte ($p=0.26$, 95% CI -244.9 - 872.8, LPAT 1405 $\pm$ 761.5 ml, HPAT 1718 $\pm$ 836.4 ml).

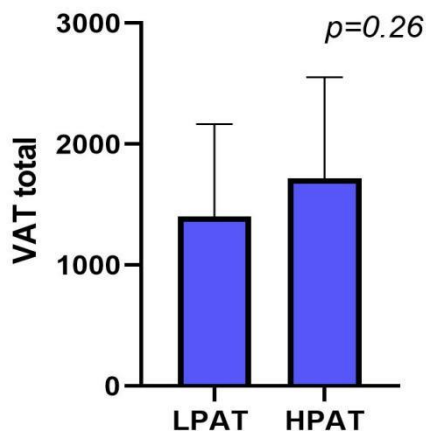


Figura 69. Corelația între volumul VAT total și volumul PIAT.

Nu s-a identificat corelație semnificativă între cele două grupuri în ceea ce privește cantitatea țesutului adipos visceral maxim ($p=0.13$, 95% CI -69.46 - 511.0, LPAT 732.1 $\pm$ 376.1 ml, HPAT 952.9 $\pm$ 451.4 ml).

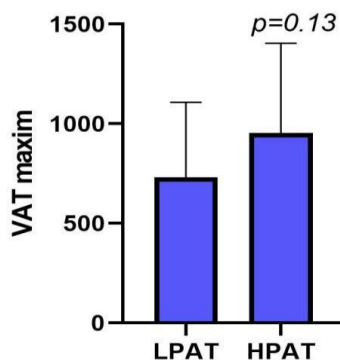


Figura 70. Corelația între volumul VAT maxim și volumul PIAT.

4.4.5. Relația dintre țesutul adipos subcutanat și țesutul adipos periliac

Nu s-a înregistrat vreo diferență semnificativă între cele două grupuri privind țesutul adipos subcutanat măsurat la nivelul artere iliace comune stângi ($p=0.68$, 95% CI -249.7 - 376.6, LPAT 1130 $\pm$ 499.3 ml, HPAT 1193 $\pm$ 390.6 ml) (Figura 71).

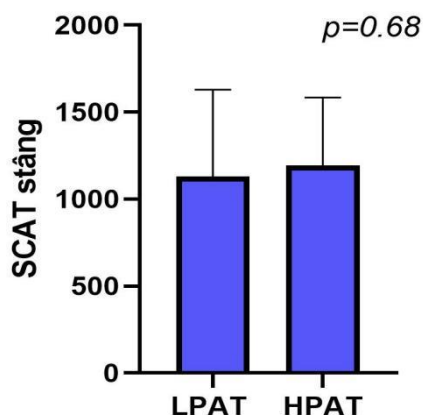


Figura 71. Corelația între volumul SCAT stâng și volumul PIAT.

De asemenea, nu s-a identificat o diferență semnificativă între cele două grupuri în ceea ce privește țesutul adipos subcutanat măsurat la nivelul arterei iliace comune drepte ($p=0.41$, 95% CI -176.0 - 418.5, LPAT 1058 $\pm$ 483.5 ml, HPAT 1179 $\pm$ 358.2 ml) (Figura 72).

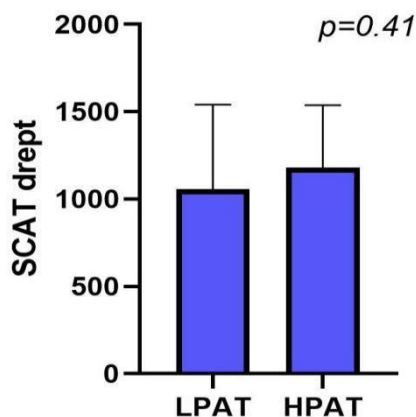


Figura 72. Corelația între volumul SCAT drept și volumul PIAT.

Nu s-a identificat o diferență semnificativă între cele două grupuri în ceea ce privește țesutul adipos subcutanat mediu al țesutului adipos subcutanat măsurat la nivelul arterei iliace drepte și stângi ($p=0.53$ 95% CI - 204.5 - 389.1, LPAT 1094 $\pm$ 483.7 ml , HPAT 1186 $\pm$ 356.3 ml) (Figura 73).

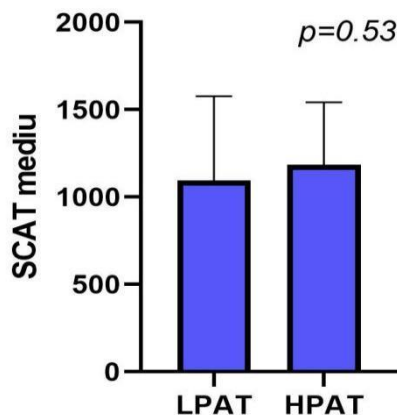


Figura 73. Corelația între volumul SCAT mediu și volumul PIAT.

Nu s-a identificat o diferență semnificativă între grupul A și grupul B în ceea ce privește volumul țesutului adipos subcutanat total măsurat la nivelul arterelor iliace drepte și stângi ($p=0.53$, 95% CI -408.9 - 778.3 LPAT 2188 $\pm$ 967.4 ml, HPAT 2372 $\pm$ 712.7 ml) (Figura 74).

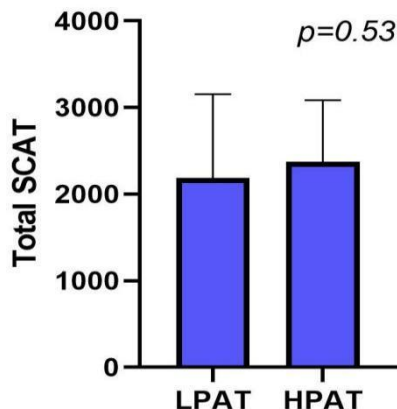


Figura 74. Corelația între volumul SCAT total și volumul PIAT.

De asemenea, nu s-a identificat corelație semnificativă între grupul A și B nici în cazul țesutului adipos subcutanat maxim, măsurat la nivelul arterelor iliace comune drepte și stângi ($p=0.46$, 95% CI -197.8 - 422.8 , LPAT 1157 $\pm$ 491 ml, HPAT 1269 $\pm$ 391.7 ml) (Figura 75).

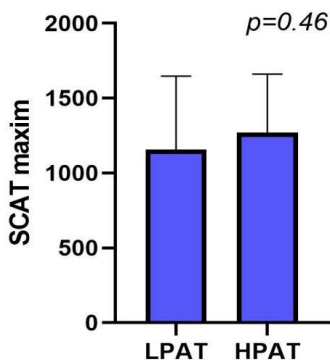


Figura 75. Corelația între volumul SCAT maxim și volumul PIAT

4.5. Discuții

Ateroscleroza generalizată apare frecvent în practica medicală, apariția concomitentă a bolii la nivelul arterelor periferice, carotide și coronariene prezentând o provocare pentru orice medic.

Studiile recente arată că țesutul adipos care înconjoară arterele coronariene este reprezentat într-o cantitate mai mare la pacienții cunoscuți cu boală coronariană ischemică decât la persoanele sănătoase (15).

În același timp mai mulți biomarkeri care se asociază cu procesul inflamator, cum este și hsCRP, prezintă un nivel crescut la pacienții cu țesut adipos pericardic în cantitate semnificativă (132, 133). Acest lucru dovedește că relația dintre țesutul adipos epicardic și riscul cardiovascular este mult mai complex, și nu se limitează numai la procesul aterosclerotic. De exemplu, țesutul adipos epicardic prezintă asociație cu fibrilația atrială și remodelarea ventriculară postinfarct miocardic, printr-un mecanism care are legătură cu procesul inflamator (134). Toate acestea înseamnă că inflamația are un rol important în disfuncția endotelială la nivelul tuturor teritoriilor vasculare.

Recent a fost demonstrat și faptul că țesutul adipos prezintă un rol semnificativ în procesul de progresie și destabilizare la nivelul plăcilor ateromatoase (114).

În afară de țesutul adipos perivascular și Scorul de Calciu Iliac este asociat cu severitatea bolii arteriale periferice, fiind demonstrat de Jeremias et al, într-un studiu efectuat pe un lot de 84 pacienți cunoscuți cu boală arterială periferică (135).

Ca și biomarker al severității bolii arteriale periferice, se poate aminti și indicele de intimitate-medie, măsurată la nivelul arterelor femurale comune, conform unui studiu efectuat de Jeremias et al, pe un lot de 27 pacienți. Conform rezultatului studiului, acești biomarkeri reflectă nu numai severitatea bolii arteriale periferice, prezentând corelație pozitivă cu valorile ABI, dar și riscul cardiovascular global, devenind un nou marker posibil al procesului aterosclerotic sistemic (136).

Bogalusa Heart Study a arătat că procesul aterosclerotic începe în copilărie, după vârsta de 6 ani, iar studiul PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) evidențiază că leziunile aterosclerotice sunt prezente într-un număr crescut la persoanele între vârstele 40 și 54, în 71 % la sexul masculin, și 48 % la sexul feminin (73, 117, 118).

În stadiile incipiente ale procesului aterosclerotic au rol important leucocitele și citokinele proinflamatorii. Accentuarea procesului aterosclerotic este cauzată de factori inflamatori apăruiți datorită disfuncționalității țesutului adipos în obezitate, adipokinele protective prezentând concentrație scăzută, crescând nivelul concentrației de citokine proinflamatorii. Acest fapt demonstrează că patogeniza procesului aterosclerotic începe nu numai intraluminal dar și extraluminal, din adventiție, datorită prezenței și contactului acestuia cu țesutul adipos perivascular (73, 119). Acest lucru este demonstrat și de prezența mai accentuată a macrofagelor inflamatorii la nivelul adventiției decât la nivelul intimei la animale (120).

Procesul aterosclerotic începe cu disfuncția endotelială cauzată de shear-stress, dar este menținut de țesutul adipos perivascular prin secreția factorilor care au rol în adeziunea celulelor imune care favorizează procesul aterosclerotic. Procesul aterosclerotic cauzat de disfuncția endotelială este asociată și cu scăderea producerii oxidului nitric de către țesutul adipos perivascular (73,125,126,127). Studiile au demonstrat că în cazul îndepărtării țesutului adipos perivascular, este scăzut și nivelul oxidului nitric, ceea ce ne arată că oxidul nitric este produs nu numai de endoteliul vaselor dar și de țesutul adipos perivascular (128).

Este demonstrat faptul că procesul aterosclerotic este accentuat de prezența sindromului metabolic și a diabetului zaharat. Complicațiile procesului aterosclerotic și a diabetului zaharat sunt cauzate de stresul oxidativ, procesul inflamator și rezistența la insulină (73).

La pacienții obezi este demonstrat faptul că țesutul adipos contribuie la modificări importante la nivel vascular, prin producerea adipokinelor, care au efect negativ asupra disfuncției endoteliale, cresc rezistența vasculară și stresul oxidativ, scad producția oxidului nitric, și favorizează progresia aterosclerozei (116).

Diabetul zaharat poate fi precedat de prezența rezistenței la insulină și obezitate, apărând concomitent, fiind asociat cu creșterea ROS și scăderea nivelului de NO care duc la apariția disfuncției endoteliale și accentuarea procesului aterosclerotic (129).

În diabetul zaharat normalizarea și menținerea valorilor glicemiei nu scad riscul evenimentelor cardiovasculare, motivul fiind persistența disfuncționalității țesutului adipos perivascular și producerea în continuare a chemokinelor ce favorizează procesul aterosclerotic (73), diabetul zaharat fiind factorul de risc cel mai important al bolii arteriale periferice. Studiul 2

a investigat relația dintre prezența diabetului zaharat și volumul PIAT, fără a dovedi însă vreo corelație între cele două.

Obezitatea și prezența țesutului adipos în organism prezintă o relație importantă cu funcția vasculară, dovedită științific, prin accelerarea proceselor inflamatorii care favorizează disfuncția endotelială. Obezitatea duce la atenuarea efectelor anticontractile a țesutului adipos perivascular (90).

Multiple studii demonstrează că există o asocierie semnificativă între obezitate, țesutul adipos și procesul aterosclerotic, anumite cercetări dovedind faptul că există o corelație între obezitate, distribuția țesutului adipos și prezența bolii arteriale periferice aorto-iliace (121, 122). Volumul țesutului adipos subcutanat și visceral și raportul talie-șold sunt considerați factori de risc importanți ai bolii aorto-iliace la sexul masculin (122). Totuși un studiu efectuat pe un lot de 34 de pacienți cunoscuți cu boală arterială periferică nu a putut dovedi acest lucru, volumul țesutului adipos visceral și subcutanat nu au prezentat asociație semnificativă cu clasa TASC (137).

La pacienții cunoscuți cu boală aorto-iliacă parametrii aceștia au prezentat o corelație semnificativă cu leziunile angiografice și cu indicele gleznă-braț. În aceeași timp a fost studiată inclusiv relația dintre țesutul adipos perivascular de la nivelul aortei toracice și prezența bolii arteriale periferice, cele două prezentând o corelație semnificativă conform analizelor statistice. Însă studiile nu au putut dovedi o asocierie între volumul țesutului adipos visceral și prezența bolii arteriale periferice (75). Și studiul 2 a investigat relația dintre volumul țesutului adipos visceral măsurat la nivelul AIC și severitatea bolii arteriale periferice, fără a dovedi vreo corelație semnificativă statistic. Însă este interesant faptul că față de țesutul adipos visceral, țesutul adipos periiliac prezintă corelație semnificativă cu severitatea bolii arteriale periferice, caracterizată prin clasa TASC, volumul mediu al PIAT este mai crescut la clasele TASC mai avansate (137).

Relația dintre volumul țesutului adipos perivascular de la nivelul arterelor periferice și severitatea bolii arteriale periferice nu a fost studiată până acum.

Studiul 2 a demonstrat consecințele creșterii volumului țesutului adipos perivascular de la nivelul arterelor iliace, volumul PIAT prezentând o corelație pozitivă cu severitatea și complexitatea bolii arteriale periferice determinate prin clasificarea TASC. Studiul descrie o metodă ușoară și rapidă cu care se poate cuantifica volumul țesutului adipos periiliac (137).

Framingham Heart Study arată că și țesutul adipos visceral este un factor de risc independent al evenimentelor cardiovasculare (124). Cercetările recente arată că țesutul adipos visceral secretă citokine

inflamatorii în cantitate mai crescută decât țesutul adipos subcutanat, având astfel un rol mai important în dezvoltarea procesului ateromatos (130). Studiul 2 confirmă toate acestea, demonstrând că există o corelație pozitivă între volumul țesutului adipos subcutanat și clasificarea TASC, pacienții în clasa TASC C prezentând cantitate mai crescută de SCAT față de pacienții din clasa TASC A și B.

Studiul 2 a demonstrat că și volumul PIAT crește odată cu agravarea clasei TASC, pacienții cu volum crescut de PIAT prezentând conform examinării angio CT clasă TASC C și D, corelația dintre PIAT și TASC fiind dovedită și statistic ($p < 0.0001$), însă fără a putea dovedi vreo corelație între PIAT și stadiile clinice Fontain și Rutherford. Nu s-a putut identifica o corelație nici între cele două grupuri (LPAT și HPAT) în ceea ce privește țesutul adipos visceral posibil din cauza lotului mic de pacienți.

Corelația între cele două grupuri (LPAT și HPAT) nu a fost dovedită nici în cazul volumului țesutului adipos subcutanat măsurat.

Nu s-a putut dovedi nici o asociație în ceea ce privește relația dintre clasa TASC și volumul țesutului adipos visceral și subcutanat mediu, însă s-a demonstrat fiind o corelație pozitivă între volumul SCAT la nivelul AIC drepte între clasele TASC mai inferioare (TASC A + TASC B) și clasa TASC C, dar fără să fie dovedit această corelație și în cazul volumului SCAT măsurat la nivelul AIC stângi, fapt ce sugerează că ar fi o asociere între SCAT și clasificarea TASC, însă rezultatele fiind neconcludente din cauza populației mici de studiu.

Volumul PIAT măsurat la nivelul AIC stângi și drepte se prezintă în cantitate uniformă, studiul dovedind o corelație pozitivă din punct de vedere statistic între cele două.

Interesant este că volumul PIAT mediu (măsurat la nivelul AIC drepte și stângi) prezintă o corelație semnificativă cu volumul VAT mediu dar nu și cu volumul SCAT mediu, ceea ce sugerează că în boala arterială periferică, țesutul adipos visceral are un rol mai important în progresia aterosclerozei față de țesutul adipos subcutanat.

Un studiu recent efectuat de Takaoka et al. demonstrează că injuria endovasculară duce la modificări fenotipice la nivelul țesutului adipos perivascular. Aceste rezultate indică existența unui link bidirecțional între țesutul adipos și ateroscleroză, în sensul în care țesutul adipos poate stimula procesul aterosclerotic, dar și leziunile aterosclerotice pot induce acumularea țesutului adipos perivascular sau modificări la nivelul activității adipocitelor (96). Acest lucru ar putea fi explicația la corelația dovedită în studiul 2, între

complexitatea bolii arteriale periferice și volumul țesutului adipos periiliac, producerea markerilor inflamatori de la nivelul țesutului adipos perivascular contribuie la apariția disfuncției endoteliale, care stă la baza alterării circulației vasculare (137).

Ceea ce este interesant, este faptul că indiferent de leziunile atreosclerotice, care nu erau tocmai similare pe cele două membre inferioare, volumul PIAT a fost reprezentat destul de uniform, corelația dintre volumul PIAT de la nivelul AIC stângi și AIC drept fiind pozitivă.

Cele mai importante documente în ceea ce privesc cele mai noi recomandări clinice și educaționale, cum sunt „ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases,, ; The ACC/AHA Practice Guidelines in management of patients with peripheral artery disease,, și „Trans- Atlantic Inter-Society Consensus for the management of peripheral artery disease (TASC I si II)” ne arată care sunt toate punctele importante în managementul unui pacient cu boală arterială periferică, cu recomandări bazate pe dovezi în ceea ce privește tratamentul medicamentos, intervențional și chirurgical, însă prognoza nefavorabilă a acestor pacienți dovedește necesitatea introducerii unor markeri imagistici noi pentru diagnosticul precoce și determinarea prognostocului bolii în timp util.

Ca și perspective de viitor scopul studiului este de a valida rolul țesutului adipos periiliac în literatura medicală ca și biomarker ai severității procesului aterosclerotic de la nivelul membrelor inferioare, sugerând utilitatea acestui parametru pentru optimizarea tratamentului medicamentos și intervențional. Având în vedere că procedurile endovasculare sunt mai frecvent utilizate în ultimul timp, și fiind mai complicate ca și tehnică având în vedere leziunile complexe și calcificate în stadiile avansate de boală, noii markeri imagistici ar aduce beneficii în optimizarea tratamentului acestor pacienți.

Sunt necesare studii mari, multirandomizate pentru a demonstra rolul țesutului adipos periiliac în determinarea prognosticului bolii arteriale periferice.

Obezitatea ca și factor de risc rămâne pe primul loc în ceea ce privește bolile cardiovasculare, fiind dovedită relația dintre prezența obezității și accelerarea proceselor inflamatorii de la nivelul țesutului adipos perivascular care duc la disfuncție endotelială, rigiditate vasculară și favorizează stresul oxidativ (90).

Având în vedere corelația semnificativă dintre severitatea bolii arteriale periferice și volumul țesutului adipos periiliac, care însă la rândul lui prezintă corelație și cu țesuturile adipoase de la diferite niveluri (subcutanat și visceral), funcția lui metabolică fiind influențată de obezitate,

managementul acestei patologii devine important în prevenția bolii arteriale periferice, bolilor coronariene și cerebrovasculare asociate.

Este necesară efectuarea mai multor studii randomizate pentru determinarea rolului țesutului adipos perivascular în procesul aterosclerotic generalizat, în special la nivelul arterelor coronare și cerebrovasculare.

O analiză făcută în cadrul studiului BELLES (Beyond Endorsed Lipid Lowering with Electron Beam Tomography Scanning) unde s-au administrat statine în doze mari la 615 pacienți cu sex feminin diagnosticate cu boală coronariană ischemică și dislipidemie demonstrează că după un an de tratament cu Atorvastatină de 80 mg a scăzut semnificativ volumul țesutului adipos epicardic, dar fără să prezinte corelație semnificativă cu scăderea nivelului de LDL-colesterol (131). Un alt studiu demonstrează că în diabetul zaharat tip II inhibitorii de SGLT2 reduc semnificativ volumul țesutului adipos epicardic.

Managementul pacientului suferind de ischemie critică a membrului inferior include: revascularizarea endovasculară sau chirurgicală, controlul infecției, managementul diabetului zaharat, evaluarea endocrinologică, cardiologică, medicină internă, chirurgie vasculară, boli infecțioase, modificarea factorilor de risc, abandonarea fumatului, determinarea gradului de perfuzie tisulară, controlul edemelor, evaluarea specialistului în nutriție, amputația minoră sau majoră în funcție de necesități, chirurgie reconstructivă, chirurgie plastică, ortopedică, educație, ajutor social (17), însă fără încercări în momentul de față pentru a investiga sau reduce volumul țesutului adipos perivascular care are un rol important în agravarea procesului aterosclerotic.

Boala arterială periferică prezintă un risc cardiovascular crescut, fiind totuși subestimată ca și severitate, subdiagnosticată și subtratată. Un studiu efectuat pe un lot de 24 pacienți demonstrează importanța screeningului precoce al pacienților diagnosticați cu boală arterială periferică, riscul cardiovascular fiind foarte crescut, nu numai din cauza leziunilor arteriale periferice dar și din cauza leziunilor coronariene semnificative asociate, care conform rezultatelor studiului au apărut în 88 % din cazuri (138).

Mortalitatea bolii arteriale periferice la 5, 10 și 15 ani este aproximativ 30, 50 și 70 %, iar mortalitatea pacienților cu claudicație intermitentă este de 2.5 ori mai mare decât la cei care nu prezintă claudicație intermitentă (5, 36), fiind deci necesare programe mai complexe de screening precoce pentru diagnosticul bolii în timp util, precum și

implementarea unor strategii politice și educationale, nu numai a pacientului dar și a personalului medical, cu scopul reducerii mortalității asociate acestor afecțiuni (138).

Limitările studiului

În primul rând populația de studiu a fost destul de mică, dar care poate fi explicat prin faptul că a fost un studiu pilot. A fost testat ipoteza potrivit căreia determinarea țesutului adipos cu ajutorul examinării Angio CT este o metodă de încredere pentru a evalua noi biomarkeri imagistici care se asociază cu severitatea bolii arteriale periferice. În al doilea rând nu a existat variabilitate interoperatorie, existând numai un singur operator pentru efectuarea măsurărilor.

4.6. Concluzii

Studiul de față demonstrează rolul țesutului adipos perivascular ca marker de severitate a procesului aterosclerotic de la nivelul membrelor inferioare. Afecțiunile aterosclerotice severe au fost asociate cu un volum mai mare a țesutului adipos periiliac, măsurat la nivelul arterelor iliace comune.

Volumul țesutului adipos periiliac prezintă o corelație semnificativă cu severitatea bolii arteriale periferice, determinată prin clasa TASC, ceea ce sugerează că rolul țesutului adipos perivascular joacă un rol important în progresia aterosclerozei și poate fi utilizat ca biomarker imagistic asociat cu severitatea afectării aterosclerotice de la acest nivel.

5. Concluzii (generale)

Evoluția nefavorabilă și rapidă a pacienților cu boală arterială periferică, precum și tardivitatea stabilirii diagnosticului în multe cazuri, ne îndrumă la identificarea, determinarea, și introducerea în practica medicală a unor biomarkeri imagistici noi, care ar ajuta la inițierea unor strategii de prevenție în timp util, pentru îmbunătățirea prognosticului bolii.

Având în vedere că procesul aterosclerotic este un proces generalizat, care afectează mai multe teritorii vasculare în aceeași timp, este necesară totodată și determinarea asocierii dintre diferite localizări, cu scopul de a optimiza tratamentul și a reduce morbiditatea și mortalitatea atât a bolii arteriale periferice cât și a afecțiunilor asociate.

Cercetarea de față a demonstrat că boala arterială periferică este asociată frecvent cu boala coronariană ischemică, iar **severitatea bolii coronariene ischemice prezintă o corelație semnificativă cu severitatea bolii arteriale periferice concomitente**. Acest studiu a demonstrat că pacienții care se prezintă într-un stadiu TASC mai avansat au o afecțiune coronariană ischemică concomitentă mai severă, identificându-se o corelație pozitivă între Scorul Syntax și clasificarea TASC.

Totodată, studiul a identificat o asociere între clasa TASC și prezența tulburărilor de cinetică segmentară de ventricul stâng, parametru în directă corelație cu progresia aterosclerozei coronariene, ceea ce indică faptul că afecțiunile vasculare periferice severe se însoțesc nu numai cu afectare coronariană severă dar și cu consecințele acesteia.

Având în vedere că obezitatea și prezența depozitelor crescute de țesut adipos sunt asociate cu un risc important pentru bolile cardiovasculare, inclusiv pentru boala arterială periferică, partea a doua a cercetării **a introdus și a validat un nou algoritm de cuantificare a volumului țesutului adipos periiliac**, investigând corelația dintre acesta și severitatea bolii arteriale periferice, exprimată prin clasa TASC. Rezultatele studiului dovedesc că există o **corelație semnificativă între volumul țesutului adipos periiliac și complexitatea afecțiunii arteriale periferice** caracterizată prin clasa TASC, validând rolul țesutului adipos periiliac ca indicator de severitate al bolii arteriale obstructive periferice.

În momentul de față este necesar diagnosticul mult mai precoce a bolii arteriale periferice, în vederea implementării unor strategii mai eficiente de tratament având în vedere că arteriopatia cronică obliterantă este în prezent subdiagnosticată, subevaluată și subtratată. Utilizarea unor

metode imagistice mai complexe în algoritmul de management al acestor afecțiuni, precum și determinarea mai exactă a severității bolii arteriale periferice poate duce la identificarea precoce a pacienților cu risc major sau cu severitate crescută și la scăderea ratei de amputații.

Implicarea în algoritmul de management a pacientului cu boală arterială periferică a unei echipe multidisciplinare (cardiologie și radiologie), utilizarea eficientă a măsurilor de prevenție primară sau secundară, și efectuarea investigațiilor moderne de tip angio CT, completat cu determinarea biomarkerilor imagistici complecși, cum ar fi volumul țesutului adipos perivascular măsurat la nivelul arterelor iliace comune, ar putea aduce ameliorarea semnificativă a prognosticului acestor bolnavi și reducerea ratelor de amputație.

Cercetarea de față introduce în literatura de specialitate mai multe elemente de originalitate.

În prima parte a studiului este demonstrată corelația dintre severitatea bolii arteriale obstructive periferice și cea a afectării coronariene. Deși asocierea frecventă a celor două afecțiuni este bine cunoscută, acesta este primul studiu care merge mai departe și demonstrează nu numai simpla asociere dintre boala coronariană și afectarea vasculară periferică dar și corelația dintre severitatea lor, în sensul că o afectare periferică severă, într-o clasă TASC superioară la examinarea angio CT, indică cu mare probabilitate coexistența unei afectări coronariene severe, exprimată nu numai printr-un scor Syntax crescut dar și prin afectarea cineticii ventriculare ca și consecință a procesului ischemic avansat.

În a doua parte a studiului, este descrisă și validată o nouă tehnologie de evaluare imagistică la pacientul cu boală arterială obstructivă periferică, reprezentată de cuantificarea țesutului adipos epicardic peri-ilic, acesta fiind primul studiu publicat în literatură care descrie această tehnologie bazată pe postprocesare imagistică a imaginilor de angio CT, pe care o și validează printr-un studiu pilot.

În plus, studiul demonstrează, pentru prima dată în literatură, faptul că volumul țesutului adipos periilic reprezintă un marker de severitate pentru boala arterială obstructivă, demonstrând o corelație semnificativă între severitatea bolii arteriale periferice, caracterizată prin clasa TASC avansată, și volumul țesutului adipos periilic, evaluat prin tehnologia imagistică dezvoltată și validată în cadrul cercetării doctorale.

REFERINȚE

1. Shu J, Santulli G. Update on peripheral artery disease: Epidemiology and evidence-based facts. *Atherosclerosis*. 2018; 275: 379–381.
2. Gallino A, Aboyans V, Diehm C, Cosentino F, et al. European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Non-coronary atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2014;35(17):1112-9.
3. Wendt K, Kristiansen R, Krohg-Sorensen K, et al. Norwegian trends in numbers of lower extremity revascularisations and amputations including regional trends in endovascular treatments for peripheral arterial disease: a retrospective cross-sectional registry study from 2001 to 2014. *BMJ Open* 2017;7:e016210.
4. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, et al. European Cardiovascular Disease Statistics. 2012; https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Pressmedia/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf
5. Olinic DM, Spinu M, Olinic M, et al. Epidemiology of peripheral artery disease in Europe: VAS Educational Paper. *Int Angiol*. 2018;37:327-34.
6. Ali FN, Carmen TL. Medical management for chronic atherosclerotic peripheral artery disease, *Drugs*. 2012;72(16):2073-2085.
7. Allison MA, Ho E, Denenberg JO, et al. Ethnic-specific prevalence of peripheral arterial disease in the United States. *Am J Prev Med* 2007; 32(4): 328-333.
8. Mahoney EM, Wang K, Keo HH, Duval S, et. Vascular hospitalization rates and costs in patients with peripheral artery disease in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:642-651.
9. Cimminiello C, Kownator S, Wautrecht JC, et al. PANDORA Study Investigators. The PANDORA study: peripheral arterial disease in patients with non-high cardiovascular risk. *Intern Emerg Med*. 2011;6:509–19
10. Steffen L, Duprez D, Boucher J, et al. Management of peripheral artery disease. *Diabetes Spectr*. 2008;21:171–177.
11. Paisey RB, Abbott A, Levenson R, et al. South-West Cardiovascular Strategic Clinical Network peer diabetic foot service review team. Diabetes-related major lower limb amputation incidence is strongly related to diabetic foot service provision and improves with enhancement of services: peer review of the South-West of England. *Diabet Med*. 2018;35(1):53-62.
12. Saxton SN, Clark BJ, Withers SB, et al. Mechanistic Links Between Obesity, Diabetes, and Blood Pressure: Role of Perivascular Adipose Tissue. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1701-1763.

13. Shadman R, Criqui MH, Bundens WP, et al. Subclavian artery stenosis: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:618-623.
14. Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE, et al. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis.* 1997;131:115-125.
15. Iozzo P. Myocardial, perivascular, and epicardial fat. *Diabetes Care.* 2011;34(2):371-379.
16. Hoyer C, Sandermann J, Petersen LJ. The toe-brachial index in the diagnosis of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2013;58:231–238.
17. Shishehbor MH, White CJ, Gray BH, Menard MT, Lookstein R, Rosenfield K, Jaff MR. Critical Limb Ischemia: An Expert Statement. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(18):2002-2015.
18. Anand RG, Ventura HO, Mehra MR. Is heart failure more prevalent in patients with peripheral arterial disease? A meta-analysis. *Congest Heart Fail.* 2007;13(6):319-22.
19. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:921–929.
20. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med.* 2017;376:32–40.
21. Thukkani AK, Kinlay S. Endovascular intervention for peripheral artery disease. *Circ Res.* 2015;116:1599–1613.
22. Gambardella J, Santulli G. Integrating diet and inflammation to calculate cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2016;253:258–261.
23. Goodney PP, Travis LL, Nallamothu BK, et al. Variation in the use of lower extremity vascular procedures for critical limb ischemia. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5:94-102.
24. Dormandy JA, Heeck L, Vig S. The fate of patients with critical leg ischemia. *Semin Vasc Surg.* 1999;12:142-147.
25. Agarwal S, Sud K, Shishehbor MH. Nationwide trends of hospital admission and outcomes among critical limb ischemia patients: from 2003–2011. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1901-1913.
26. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, et al. Sustained safety and effectiveness of paclitaxel-eluting stents for femoropopliteal lesions: 2-year follow-up

from the Zilver PTX randomized and single-arm clinical studies. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2417-2427.

27. Liistro F, Porto I, Angioli P, et al. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for below the knee angioplasty evaluation (DEBATE-BTK): a randomized trial in diabetic patients with critical limb ischemia. *Circulation*. 2013;128:615-621.

28. Chowdhury MM, Makris GC, Tarkin JM, et al. Lower limb arterial calcification (LLAC) scores in patients with symptomatic peripheral arterial disease are associated with increased cardiac mortality and morbidity. *PLoS One*. 2017;12(9):e0182952.

29. Hardman RL, Jazaeri O, Yi J, Smith M, Gupta R. Overview of classification systems in peripheral artery disease. *Semin Intervent Radiol*. 2014;31(4):378-88.

30. Brook RD. Is air pollution a cause of cardiovascular disease? Updated review and controversies. *Rev Environ Health* 2007;22:115–37.

31. Olin JW, White CJ, Armstrong EJ et al. Peripheral Artery Disease Evolving Role of Exercise, Medical Therapy, and Endovascular Options, *JACC*. 2016; 67(11).

32. Zemaitis MR, Boll JM, Dreyer MA. Peripheral Arterial Disease. 2020; *StatPearls* PMID:28613496.

33. Cleven AH, Kester AD, Hooi JD, et al. Cardiovascular outcome stratification using the ankle-brachial pressure index. *Eur J Gen Pract*. 2005; 11: 107–112.

34. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(2):197-208.

35. Hardman RL, Jazaeri O, et al. Overview of Classification Systems in Peripheral Artery Disease. *Semin Intervent Radiol*. 2014; 31(4):378-388.

36. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45:S5-67.

37. Horehledova B, Muhl C, Milanese G, et al. CT Angiography in the Lower Extremity Peripheral Artery Disease Feasibility of an Ultra-Low Volume Contrast Media Protocol. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41(11):1751-1764.

38. Mahoney EM, Wang K, Keo HH, Duval S, et al. Reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry investigators. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010; 3:642-651.

39. Goodney PP, Holman K, Henke PK, et al. Regional intensity of vascular care and lower extremity amputation rates. *J Vasc Surg.* 2013;57(6):1471-79.
40. Iida O, Yokoi H, Soga Y, et al., STOP-IC investigators. Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol study. *Circulation.* 2013;127:2307-2315.
41. Neves PO, Andrade J, Monção H. Coronary artery calcium score: current status. *Radiol Bras.* 2017;50(3):182-189.
42. Joshi FR, Rajani NK, Abt M, Woodward M, et al. Does Vascular Calcification Accelerate Inflammation? A Substudy of the dal-PLAQUE Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:69-78.
43. Akai T, Yamamoto K, Okamoto H, et al. Usefulness of the Bollinger scoring method in evaluating peripheral artery angiography with 64-low computed tomography in patients with peripheral arterial disease. *Int Angiol.* 2014; 33: 426-433.
44. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: A description of the severity and extent of disease using the Bollinger angiogram scoring method and the TransAtlantic Inter-Society Consensus II classification. *J Vasc Surg.* 2010; 51: 32S-42S.
45. Akai T, Yamamoto K, Okamoto H, et al. Usefulness of the Bollinger scoring method in evaluating peripheral artery angiography with 64-low computed tomography in patients with peripheral arterial disease. *Int Angiol.* 2014; 33: 426-433.
46. Matsuo Y, Takumi T, Mathew V, et al. Plaque characteristics and arterial remodelling in coronary and peripheral arterial systems. *Atherosclerosis.* 2012;223: 365-371.
47. New SE, Aikawa E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. *Circ Res.* 2011;108:1381-1391.
48. Sage A, Tintut Y, Demer L. Regulatory mechanisms in vascular calcification. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7:528-535.
49. Nitta K. Vascular calcification in patients with chronic kidney disease. *Ther apher Dial.* 2011;15:513-521.
50. Rocha-Sing KJ, Zeller T, Jaff MR. Peripheral arterial calcification: prevalence, mechanism, detection, and clinical implications. *Catheterization and Cardiovasc Interv.* 2014;83:212-220

51. Hayden MR, Tyagi SC, Kolb L., et al. Vascular ossification-calcification in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and calciphylaxis-calcific uremic arteriolopathy: the emerging role of sodium thiosuphate. *Cardiovasc Diabetol.* 2005;4:4.
52. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, mesenteric, renal and abdominal aortic): A collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society for Interventional Radiology, And The ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2006;113:463-655.
53. Rifkin DE, Ix JH, Wassel CL, et al. Renal artery calcification and mortality among clinically asymptomatic adults. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1079-1085.
54. Vengrenyuk Y, Carlier S, Xanthos S et al. A hypothesis for vulnerable plaque rupture due to stress-induced debonding around cellular microcalcifications in thin fibrous caps. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:14678-14683.
55. Allison MA, His S, Wassel CL et al. Calcified atherosclerosis in different vascular beds and the risk of mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:140-146.
56. Letho s, Niskanen L, Suhonen M et al. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:978-983.
57. Ho YC, Shanahan MC. Medial arterial calcification. An overlooked player in peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36:1475-1482.
58. Tyson KL, Reynolds JL, McNair R, et al. Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:489-494.
59. Durik M, Kavousi M et al. Nucleotide excision DNA repair is associated with age-related vascular dysfunction. *Circulation.* 2012;126:468-478.
60. Goebel FD, Fuessl HS. Monckeberg's sclerosis after sympathetic denervation in diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia.* 1983;24:347-350.
61. Markakis K, Bowling FL et al. The diabetic foot in 2015: an overview. *Diab Metab res Rev.* 2015;32:169-178.

62. Sharma A, Scammell BE et al. Prevalence of calcification in teh pedal arteries in diabetes complicated by foot disease. *Diabetes Care*. 2010;33:66.
63. Brandenburg VM, Sinha S et al. Calcific uraemic arteriolopathy: a rare disease with a potentially high impact on chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:2289-2298.
64. Karwowski V, Naumnik B et al. The mechanism of vascular calcification- A systemic review. *Med Sci Monit*. 2012;18:1-11
65. Abedin m, Tintut Y, Demer I. Vascular calcification: Mechanisms and clinical ramifications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1161-1170.
66. Amann K. Media calcification and intima calcification are distinct entities in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;3:1599-1604.
67. Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res*. 2004;95:560-567
68. Leftheriotis G, Kauffenstein G, Hamel JF, et al. The contribution of arterial calcification to peripheral arterial disease in pseudoxantoma elasticum. *PLos ONE*. 2014;9(5):e96003.
69. Costa RM, Neves KB, Tostes RC, Lobato NS: Perivascular adipose tissue as a relevant fat depot for cardiovascular risk in obesity, *Front Physiol*. 2018; 9: 253.
70. Fanelli F. Is there a role for DEB in calcified arteries? Leipzig, LINC Interventional Congress, 2013.
71. Lee JJ, Pedley A, Weinberg I, et al. Relation of iliac artery calcium with adiposity measures and peripheral artery disease. *Am j Cardiol*. 2017; 119(8):1217-1223.
72. Oriowo MA. Perivascular adipose tissue, vascular reactivity and hypertension. *Med Prin Prac*. 2015;24(1):29-37.
73. Qi XY, Qu SL, Xiong WH, Rom O, et al. Perivascular adipose tissue (PVAT) in atherosclerosis: a double-edged sword. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:134
74. Stieber C, Malka K, Boucher JM et al. Human perivascular adipose tissue as a regulator of the vascular microenvironment and diseases of the coronary artery and aorta. *J Cardiol and Cardioac Sciences*. 2019;3(4):10-15.
75. Fox CS, Massaro JM et al. Periaortic fat deposition is associated with peripheral arterial disease: The Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3:515-519.

76. Padilla J, Vieira-Potter VJ, Jia G et al. Role of perivascular adipose tissue on vascular reactive species in type 2 diabetes: A Give-and-Take relationship. *Diabetes*. 2015;64:1904-1906.
77. Ishikawa Y, Ishii T, Asuva N, Masuda S. Absence of atherosclerosis evolution in the coronary arterial segment covered by myocardial tissue in cholesterol-fed rabbits. *Virchows Arch* 1997;430:163-170.
78. Wu J, Bostrom P, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic gene induction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):2772-2779.
79. Long JZ, Svenson KJ, et al. A smooth muscle-like origin for beige adipocytes. *Cell Metab*. 2014;19(5):810-820.
80. Chang L, Villacorta L, Li R, et al. Loss of perivascular adipose tissue on peroxisome proliferator-activated receptor- γ deletion in smooth muscle cells impairs intravascular thermoregulation and enhances atherosclerosis. *Circulation*. 2012;126(9):1067-1078.
81. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner Fj, et al. Coronary and aortic calcification among women 8 years after menopause and their premenopausal risk factors: the healthy women study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1990;19:3189-2198.
82. Tanaka K, Sata M. Roles of perivascular adipose tissue in the pathogenesis of atherosclerosis. *Front Physiol*. 2018;9:3.
83. Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*. 2013;496(7446):445–455.
84. Ait-Oufella H, Sage AP, Mallat Z, Tedgui A. Adaptive (T and B cells) immunity and control by dendritic cells in atherosclerosis. *Circ Res*. 2014;114(10):1640–1660.
85. Srikakulapu P, Upadhye A, Rosenfeld SM, Marshall MA, et al. Perivascular adipose tissue harbors atheroprotective IgM-producing B cells. *Front Physiol*. 2017;8:719.
86. Soltis EE, Cassis LA. Influence of perivascular adipose tissue on rat aortic smooth muscle responsiveness. *Clin Exp hypertens*. 1991;13:277-296.
87. Lu C, Zhao AX, Gao YJ, et al. Modulation of vein function by perivascular adipose tissue. *Eur J Pharmacol*. 2011;657:111-116.
88. Lohn M, Dubrovskaja G, Lauterbach B, et al. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor. *FASEB J*. 2002;16:1057-1063.
89. Whithers SB, Agabiti-Rosci C, Livingstone DM, et al. Macrophage activation is responsible for loss of anticontractile function in inflamed perivascular fat. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:908-913.
90. Britton KA, Fox SC. Perivascular adipose tissue and vascular disease. *Clin Lipidol*. 2011;6(1):79-91.

91. Lumen CN, Bodzin JL et al. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* 2007;117:175-183.
92. Chatterjee TK, Stoll LL et al. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes: influence of highfat feeding. *Circ Res* 2009;104:541-549.
93. Ketonen J, Shi J, Martonen E et al. Periadventitial adipose tissue promotes endothelial dysfunction via oxidative stress in diet-induced obese C57 B1/6 mice. *Circ J.* 2010;74:1479-1487.
94. Shibata R, Ouchi N, Ohaski K et al. The role of adipokines in cardiovascular disease. *J Cardiol.* 2017;70:329-334.
95. Takaoka M, Nagata D, Kihara S et al. Periadventitial adipose tissue plays a critical role in vascular remodelling. *Circ Res.* 2009;105:906-911.
96. Takaoka M, Suzuki H, Shioda S et al. Endovascular injury induces rapid phenotypic changes in perivascular adipose tissue. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010;30:1576-1582.
97. Hirata y, Tabata M, Kurobe H et al. Coronary atherosclerosis is associated with macrophage polarization in epicardial adipose tissue. *J Am Coll Cardio.* 2011;58:248-255.
98. Kralova Lesna I, Tonar Z, Malek I et al. Is the amount of coronary vascular fat related to atherosclerosis? *Physiol Res.* 2015;64(3):435-43.
99. Trujillo EM, Lee ML, Sullivan S, Feng J et al. Tumor necrosis factor and glucocorticoid synergistically increase leptin production in human adipose tissue: Role for p38 mitogen-activated protein kinase. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1484-1490.
100. Iikuni N, Lam QL et al. A leptin and inflammation. *Curr Immunol Rev.* 2008;4:70-79.
101. Dagvasumberel M, Shimabukuro M et al. Gender disparities in the association between epicardial adipose tissue volume and coronary atherosclerosis: a 3 dimensional cardiac computed tomography imaging study in japanese subjects. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:106.
102. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11:363-371.
103. Nyulas T, Morariu M, Rat N, et al. Epicardial adipose tissue role as a marker of higher vulnerability in patients with coronary artery disease. *J Interdiscip Med.* 2018;3:77-83.
104. Verhagen SN, Visseren FLJ. Perivascular adipose tissue as a cause of atherosclerosis. 2010;214:3-10.

105. Numaguchi R, Furuhashi M, Matsumoto M, et al. Differential phenotypes in perivascular adipose tissue surrounding the internal thoracic artery and diseased coronary artery. *JAHA*. 2019;8:e011147.
106. Brown NK, Zhou Z, Zhang J. et al. Perivascular adipose tissue in vascular function and disease: a review of current research and animal models. *Arter Thromb Vasc Biol*. 2014;34:1621-1630.
107. Lehman SJ, Massaro JM et al. Peri-aortic fat, cardiovascular disease risk factors, and aortic calcification. The Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*. 2010;210:656-661.
108. Fox CS, Gona P, Hoffmann U et al. Pericardial fat, intrathoracic fat, and measures of left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119(12):1586-1591.
109. Gorter PM, Vos AM, et al. Relation of epicardial and pericoronary fat to coronary atherosclerosis and coronary artery calcium in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol*. 2008;102(4):380-385.
110. Dias-Neto M, Meekel JP, et al. High density of periaortic adipose tissue in abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc. Endovasc Surg*. 2018;56:663-671.
111. Camhi SM, Bray GA, Bouchard C, Greenway FL, et al. The relationship of waist circumference and BMI to visceral, subcutaneous, and total body fat: sex and race differences. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19:402–408.
112. Piacentini L, Saccu C, Bono E, et al. Gene-expression profiles of abdominal perivascular adipose tissue distinguish aortic occlusive from stenotic atherosclerotic lesions and denote different pathogenetic pathways. *Scientific Reports*. 2020;10:6245.
113. Aday A, et al. Lipoprotein particle profiles, standard lipids, and peripheral arterial disease incidence - Prospective data from the Womens Health Study. *Circulation*. 2018;138:2330-2341.
114. Ratiu M, Rat N, Nyulas T, Moldovan G, Rus V, Benedek T, Benedek I. Coronary plaque geometry and thoracic fat distribution in patients with acute chest pain- A CT angiography study. *J Cardiovasc Emergencies*. 2019;5:18-24.
115. Long TH, Criqui MH, Vasilevskis EE, et al. The correlation between the severity of peripheral arterial disease and carotid occlusive disease. *Vasc Med*. 1999;4:135-142.
116. Cinteza M, Benedek I. Epicardial adipose tissue - A new biomarker of cardiovascular risk. *J Cardiovasc Emergencies*. 2016;2:4-6.
117. Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6

to 30 years and studied at necropsy (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol.* 1992;70(9):851–858.

118. Fernandez-Friera L, Penalvo JL, Fernandez-Ortiz A, et al. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort: the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. *Circulation.* 2015;131(24):2104–21

119. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:165–197.

120. Ding Z, Mizeracki AM, Hu C, et al. LOX-1 deletion and macrophage trafficking in atherosclerosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;440(2):210–214.

121. Hung PH, Tsai HB, Lin CH, et al. Abdominal obesity is associated with peripheral artery disease in hemodialysis patients. *Plos One.* 2013;8:67555

122. Jakovljevic B, Stojanov V, Lovic D., et al. Obesity and fat distribution as predictors of aortoiliac peripehral arterial disease in middle-aged men. *Eur J Intern Med.* 2011;22:84–88.

124. Britton K, Massaro M et al. Body fat distribution incindet cardiovascular disease, cancer and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:921–925.

125. Wang H, Wang Q, Venugopal J, et al. Obesity-induced endothelial dysfunction is prevented by neutrophil extracellular trap inhibition. *Sci Rep.* 2018;8(1):4881

126. Huh JY, Park YJ, Ham M, Kim JB. Crosstalk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity. *Mol Cells.* 2014;37(5):365–371.

127. VanderLaan PA, Reardon CA, Getz GS. Site specificity of atherosclerosis: site-selective responses to atherosclerotic modulators. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(1):12–22

128. Virdis A, Duranti E, Rossi C, et al. Tumour necrosis factor-alpha participates on the endothelin-1/nitric oxide imbalance in small arteries from obese patients: role of perivascular adipose tissue. *Eur Heart J.* 2015;36(13):784–794.

129. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Circulation.* 2003;108(12):1527–1532.

130. Ibrahim M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences *Obes Rev.* 2010;11:11–18

131. Alexopoulos N, Melek B et al. Effect of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on epicardial adipose tissue in hyperlipidemic post-menopausal women: a substudy of the BELLES trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1956-1961.
132. Demir E, Harmankaya NO, Utku KI. Relationship between epicardial adipose tissue thickness and serum interleukin-17a level in patients with isolated metabolic syndrome. *Biomolecules*. 2019;9:97.
133. Talman AH, Psaltis PJ, Cameron JD, et al. Epicardial adipose tissue: Far more than a fat depot. *Cardiovasc Diagn*. 2014;4:416-429.
134. Opincariu D, Chitu M, Atrial fibrillation and acute myocardial infarction - An inflammation-mediated association. *J Cardiovasc Emergencies*. 2018;4:123-132.
135. Jeremias Z, Rat N, Benedek I, Rapolti E, et al. High iliac calcium score is associated with increased severity and complexity of peripheral arterial disease and predicts global atherosclerotic burden. *Vasa*. 2018;47(5):377-386.
136. Jeremias Z, Makó K, Szekeres N, Rapolti E, Benedek I, Benedek T. Correlations Between Femoral Intima-media Thickness and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Ischemic Heart Disease. *Journal of Interdisciplinary Medicine*. 2016;1(1):32-36.
137. Rapolti E, Opincariu D, Benedek I, et. Computer-Aided Biomedical Imaging of Periiliac Adipose Tissue Identifies Perivascular Fat as a Marker of Disease Complexity in Patients with Lower Limb Ischemia. *Applied Sciences*. 2020;10:4456
138. Rapolti E, Benedek T, Kovács I, et al. Association Between Severity of Peripheral Artery Disease Angio CT-derived Coronary Syntax Score in Patients with Critical Limb Ischemia. *Journal of Interdisciplinary Medicine*. 2016;1(1):45-46.

