

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL I – ANATOMIE ȘI EMBRIOLOGIE**

LUPU DIDUȚA ALINA



TEZĂ DE DOCTORAT

**CORELAȚII CLINICE, ANATOMICE, IMAGISTICE
ALE RĂDĂCINEI AORTICE, ARCULUI AORTIC,
AORTEI TORACICE ȘI AORTEI ABDOMINALE
LA PACIENȚII PROPUȘI PENTRU
TEHNICI INTERVENȚIONALE PERCUTANE**

REZUMAT

Conducător de doctorat

— **Profesor Universitar Doctor Adelina Jianu**

**Timișoara
2025**

CUPRINS

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE	IV
LISTA CU ABREVIERI ȘI SIMBOLURI.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
LISTA FIGURILOR.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
LISTA TABELELOR	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
DEDICAȚIE	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
MULȚUMIRI	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
I. INTRODUCERE.....	1
II. PARTEA GENERALĂ	4
II.1. GENERALITĂȚI DESPRE ANEVRISEMELE AORTICE.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
II.1.1. Epidemiologie.....	Error! Bookmark not defined.
II.1.2. Standarde anatomice de descriere a anevrismelor aortice	Error! Bookmark not defined.
II.1.3. Clasificarea anatomică	Error! Bookmark not defined.
II.1.4. Etiologie	Error! Bookmark not defined.
II.1.5. Clasificare clinică	Error! Bookmark not defined.
II.1.6. Impactul anevrismelor aortice asupra sistemelor de sănătate ..	Error! Bookmark not defined.
II.2. ANEVRISEMELE TORACICE	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
II.2.1. Generalități	Error! Bookmark not defined.
II.2.2. Factori de risc.....	Error! Bookmark not defined.
II.2.3. Diagnostic	Error! Bookmark not defined.
II.2.4. Tratament.....	Error! Bookmark not defined.
II.3. ANEVRISEMELE TORACO-ABDOMINALE.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
II.4. ANEVRISEMELE ABDOMINALE	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
II.4.1. Generalități	Error! Bookmark not defined.
II.4.2. Factori de risc.....	Error! Bookmark not defined.
II.4.3. Riscul de ruptură	Error! Bookmark not defined.
II.4.4. Screening	Error! Bookmark not defined.
II.4.5. Tratament medicamentos	Error! Bookmark not defined.

II.4.6 Repararea chirurgicală sau endovasculară a anevrismelor de aortă abdominală.....	Error! Bookmark not defined.
---	-------------------------------------

III. PARTEA SPECIALĂ 6

III.1. STUDIUL 1. PREVALENȚA ANEVRISMELOR AORTICE LA PACIENȚI CU ANGINĂ PECTORALĂ DE EFORT ȘI RISC CARDIOVASCULAR ÎNALT/FOARTE ÎNALT ÎN PARTEA DE SUD-VEST A ROMÂNIEI.....6

III.1.1. Introducere	Error! Bookmark not defined.
III.1.2. Obiective	6
III.1.3. Material și metodă.....	6
III.1.4. Rezultate	8
III.1.5. Discuții.....	Error! Bookmark not defined.

III.2. STUDIUL 2. FACTORI ANATOMICI CARE INFLUENȚEAZĂ REPARAREA ENDOVASCULARĂ A ANEVRISMELOR DE AORTĂ ABDOMINALĂ..... 11

III.2.1. Introducere	Error! Bookmark not defined.
III.2.2. Obiective	11
III.2.3. Material și metodă.....	11
III.2.4. Rezultate	13
III.2.5. Aneurisme de aortă abdominală - exemple.....	Error! Bookmark not defined.
III.2.6. Aneurismele de aortă toracică - exemple.....	Error! Bookmark not defined.
III.2.7. Discuții.....	Error! Bookmark not defined.

III.3. STUDIUL 3. CORELAȚIA DINTRE NIVELURILE MARKERILOR SERICI MMP-9/D-DIMERI ȘI ANEVRISMUL DE AORTĂ ABDOMINALĂ 14

III.3.1. Introducere	Error! Bookmark not defined.
III.3.2. Obiective	14
III.3.3. Material și metodă.....	14
III.3.4. Rezultate	16
III.3.5. Discuții.....	Error! Bookmark not defined.

CONCLUZII..... 17

BIBLIOGRAFIE 19

ARTICOLE PUBLICATE *IN EXTENSO* ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

1. **Brie DA**, Jianu AM, Popescu R, Marcovici T, Muntean I, Puscasiu D, Mituletu M, Brie DM, Boruga M. A review of abdominal aortic aneurysms: risk factors, screening, pharmacological approach. Farmacia, Issue 2, pg. 262-272, mar-apr 2024. **DOI** 10.31925/farmacia.2024.2.3
revista ISI- IF =1,4
2. **Brie. DA**, Jianu AM, Popescu R, Cerbulescu T, Brie DM, Boruga M. Prevalence of Aortic Aneurysms in Patients with Exertional Angina Pectoris and High/Very High cardiovascular Risk in the Southwestern Region of Romania. Acta Scientific Women's Health 6.9 (2024): 14-18- **DOI:** 10.31080/ASWH.2024.06.0613
revista ISI- IF=0,894
3. **Brie DA**, Jianu AM, Popescu R, Cerbulescu T, Dema S, Brie DM, Borugă VM. Aortic aneurysm in patients with atherosclerotic coronary artery disease in the southwestern region of Romania-clinical and histopathological study. Rom J Morphol Embryol. 2024 Apr-Jun;65(2):251-256.**DOI:** 10.47162/RJME.65.2.11
revista ISI- IF=1,2
4. **Brie DA**, Jianu AM, Popescu R, Brie DM, Boruga M. Is Serum Matrix Metalloproteinase 9 and/or D-Dimer Levels a Marker for Identifying Abdominal Aortic Aneurysms in Patients with Significant Coronary

Atherosclerosis? Curr Health Sci J. 2024 Jul-Sep;50(5):405-410- **DOI:**
10.12865/CHSJ.50.03.07

3 B + indexata PubMed

I. INTRODUCERE

(a) Motivația alegerii temei de cercetare

Anevrismele de aortă (AA) sunt de regulă asimptomatice fiind descoperite întâmplător, de cele mai multe ori cu ocazia explorărilor imagistice (ecografie, tomografie computerizată - CT, rezonanță magnetică nucleară - RMN) efectuate pentru alte indicații (1, 2). Una dintre complicațiile cele mai de temut ale anevrismelor aortice este ruptura anevrismului care este de obicei fatală, constituind una dintre cauzele de moarte subită cardiacă (3, 4). Mortalitatea totală prin ruptura de AA este mare fiind de 80-90% (5, 6). Numai aproximativ 50% dintre pacienți cu AA ajung la spital după ruptură, iar din acești numai aproximativ 50% mai supraviețuiesc intervenției chirurgicale (7-10), cu o ușoară îmbunătățire a situației, mai ales datorită metodelor de screening (11, 12). În funcție de localizarea anatomică anevrismele aortice se clasifică în anevrisme toracice (TAA), anevrisme toraco-abdominale (TAAA) și anevrisme aorto-abdominale (AAA) (13). Relația dintre arteroscleroza (ATS) și AA a fost și este una controversată. Studiile din ultimii ani au arătat că AA și ATS ar avea factori de risc comuni și că ATS ar fi cauza a peste 80% din AA, mai ales în cazul AAA (14, 15).

(b) Importanța și actualitatea temei

Un anevrism este definit ca dilatarea peretelui arterial, diametrul peretelui depășind de 1,5 ori diametrul normal. Anevristmul de aortă se poate dezvolta la orice nivel, dar este cel mai frecvent întâlnit la nivel abdominal, infrarenal și se întinde până pe arterele iliace (16). Astfel că la nivelul aortei abdominale un diametru mai mare de 3 cm este definit ca anevrism de aortă abdominală (AAA) (1). Anevristmul de aortă toracică (TAA) reprezintă o dilatare cu minim 50% față de normal care cuprinde toate trei straturile din structura peretelui (17). Anevrismele de aortă sunt de obicei asimptomatice fiind descoperite la diverse investigații imagistice efectuate pentru alte patologii (18-20). Ruptura anevrismelor este de obicei dramatică, fiind una dintre cauzele de

moarte subită cardiacă (20-22). Astfel că screening-ul pentru depistarea precoce a acestora înainte de ruptură sau alte complicații este foarte important (1, 23, 24). Tratamentul preventiv în cazul anevrismelor presupune un screening adecvat pentru diagnosticarea, urmărirea prin metode imagistice și repararea când este cazul. Tratamentul medicamentos al anevrismelor nu este eficient în stoparea evoluției lor (25, 26). Tratamentul chirurgical și mai nou tratamentul endovascular constituie singurele metode eficiente de reparare a anevrismelor (13, 26).

(c) Încadrarea temei în preocupări internaționale, naționale și zonale, ale obiectivului de cercetare

Tratamentul endovascular reprezintă o metodă modernă, mai puțin invazivă pentru tratamentul anevrismelor toracice, cât și abdominale (27-29). Anatomia anevrismului joacă un rol foarte important în succesul proceduri de reparare endovasculară. Astfel că o selecție adecvată bazată pe anatomia anevrismului este foarte importantă înainte de intervenție (30). În ultimii ani tratamentul endovascular al anevrismelor a luat avânt și în România, la fel ca în Europa și SUA. Pentru acesta este extrem de importantă diagnosticarea precoce a pacienților cu anevrism de aortă înainte să apară complicațiile, mai ales ruptura sau disecția care se însoțesc de mortalitate foarte mare. În acest scop credem că un program de screening adaptat nevoilor și realităților din țara noastră este absolut necesar.

(d) Obiectivele studiului-1. Primul obiectiv al studiului nostru este de investiga prevalența AA la pacienți cu boala coronariană aterosclerotică care au fost adresați pentru investigații invazive (angiocoronarografie) unui centru terțiar din România. De asemenea scopul nostru a fost de a identifica factori de risc cardiovasculari care se asociază cu AA precum și legătura dintre severitatea bolii coronariene și AA.

2. Un al doilea obiectiv și cel mai important al studiului a fost identificarea anatomiei favorabile pentru repararea endovasculară a AAA și TAA la pacienți cu boală coronariană, ateroscleroză coronariană >50% pe cel puțin o arteră epicardică mare care au fost diagnosticați și cu AAA și/sau TAA.

3. Un al treilea obiectiv a fost de a stabili o corelație dintre nivelurile serice ale metalo-proteinazei 9 din matrice (MMP-9) și/sau D-Dimeri și prevalența AAA la pacienți cu boală coronariană aterosclerotică. Acest lucru care ar putea duce la îmbunătățirea metodelor actuale de screening pentru diagnosticul AA, mai ales la o populație cu risc cardiovascular crescut cum sunt pacienții cu boala coronariană aterosclerotică.

(e) Prezentare lucrării - Studiul nostru a inclus pacienți cu angină pectorală de efort care au fost adresați pentru explorare invazivă Institutului de Boli Cardiovasculare Timișoara. După explorare, la pacienții care au avut leziuni aterosclerotice semnificative (definite prin prezența a cel puțin o placă de aterom stenozantă mai mult de 50% la nivelul unui vas epicardic mare) s-a continuat investigația cu efectuare unei arteriografii aortice periferice. Scopul acesteia a fost de a detecta pacienți care pe lângă boala coronariană aterosclerotică au și anevrism aortic. Știm că pacienți cu boală coronariană aterosclerotică sunt la risc cardiovascular înalt/foarte înalt și am vrut în prima fază să stabilim la această categorie populațională care este incidența anevrismelor de aortă (anevrisme toracice, toraco-abdominale și abdominale). Practic am folosit angiografia periferică ca metodă de screening la o populație aflată la risc cardiovascular crescut. Un aspect important al studiului a fost și corelarea dintre diverși factori de risc cardiovascular și prezența anevrismului de aortă. După diagnosticare a urmat clasificarea anevrismelor în funcție de anatomie și în funcție de dimensiune. La cele cu dimensiuni mari care necesită intervenție conform ghidurilor în vigoare ne-a interesat factori anatomici care favorizează repararea endovasculară a anevrismului. De asemenea am studiat cum anumiți markeri biologici cum ar fi MMP-9 și/sau D-Dimeri se corelează cu diagnosticul de anevrism de aortă abdominală

I. PARTEA GENERALĂ

I.1. INTRODUCERE

Anevrismele de aortă (AA) sunt de regulă asimptomatice fiind descoperite întâmplător, de cele mai multe ori cu ocazia explorărilor imagistice (ecografie, CT, RMN) efectuate pentru alte indicații (1, 2). Una dintre complicațiile cele mai de temut ale anevrismelor aortice este ruptura anevrismului care este de obicei fatală, constituind una dintre cauzele de moarte subită cardiacă (3, 4). Mortalitatea totală prin ruptura de AA este mare, fiind de 80-90% (5, 6). Numai aproximativ 50% dintre pacienți cu AA ajung la spital după ruptură, iar din acești numai aproximativ 50% mai supraviețuiesc intervenției chirurgicale (7-10), cu o ușoară îmbunătățire a situației, mai ales datorită metodelor de screening (11, 12). În funcție de localizarea anatomică anevrismele aortice se clasifică în anevrisme toracice (TAA), anevrisme toraco-abdominale (TAAA) și anevrisme aorto-abdominale (AAA) (13). Relația dintre arteroscleroza (ATS) și AA a fost și este una controversată. Studii din ultimii ani au arătat că AA și ATS ar avea factori de risc comuni și că ATS ar fi cauza a peste 80% din AA, mai ales în cazul AAA (14, 15).

Un anevrism este definit ca dilatarea peretelui arterial, diametrul peretelui depășind de 1,5 ori diametrul normal. Anevristmul de aortă se poate dezvolta la orice nivel, dar este cel mai frecvent întâlnit la nivel abdominal, infrarenal și se întinde până pe arterele iliace (16). Astfel că la nivelul aortei abdominale un diametru mai mare de 3 cm este definit ca anevrism de aortă abdominală (AAA) (1). Anevristmul de aortă toracică (TAA) reprezintă o dilatare cu minim 50% față de normal, care cuprinde toate trei straturile din structura peretelui (17). Anevrismele de aortă sunt de obicei asimptomatice fiind descoperite la diverse investigații imagistice efectuate pentru alte patologii (18-20). Ruptura anevrismelor este de obicei dramatică, fiind una dintre cauzele de moarte subită cardiacă (20-22). Astfel că screening-ul pentru depistarea precoce a acestora înainte de ruptură sau alte complicații este foarte important (1, 23,

24). Metodele actuale de screening și tratament pot scăpa la diagnostic anumite anevrisme de mari dimensiuni la categorii populaționale cu risc mai mic, precum și pe cele cu rată de creștere accelerată. Nu toate AA au aceeași rată de creștere, precum și riscul de ruptură diferă foarte mult (31).

Sunt puține date în literatură care să ne arate prevalența anevrismelor de aortă în populația României, cu atât mai mult prevalența la o populație aflată la risc cardiovascular înalt/foarte înalt, cum sunt pacienții cu boală coronariană aterosclerotică.

II. PARTEA SPECIALĂ

II.1. STUDIUL 1. PREVALENȚA ANEVRISELOR AORTICE LA PACIENȚI CU ANGINĂ PECTORALĂ DE EFORT ȘI RISC CARDIOVASCULAR ÎNALT/FOARTE ÎNALT ÎN PARTEA DE SUD-VEST A ROMÂNIEI

II.1.1. OBIECTIVE

Primul obiectivul al studiului nostru este de a investiga prevalența AA la pacienți cu boală coronariană aterosclerotică care au fost adresați pentru investigații invazive (angiocoronarografie) unui centru terțiar din România. De asemenea scopul nostru a fost de a identifica factori de risc cardiovasculari care se asociază cu anevrismele aortice precum și legătura dintre severitatea bolii coronariene și anevrismele aortice.

Stabilirea prevalenței anevrismelor aortice la o populație cu factori de risc cardiovascular, simptomatologie anginoasă și leziuni aterosclerotice coronariene este importantă din mai multe motive. Pe de o parte, ne ajută să stabilim un link între ateroscleroza coronariană, factori de risc cardiovasculari și anevrismele aortice. De asemenea ea ar duce la stabilirea incidenței anevrismelor aortice la o populație cu risc cardiovascular crescut, cum sunt pacienții cu ateroscleroză coronariană. Acest lucru ar putea duce la rafinarea metodelor actuale de screening pentru diagnosticul anevrismelor de aortă abdominală, mai ales la o populație cu risc cardiovascular crescut, cum este zona de SV a României.

II.1.2. MATERIAL ȘI METODĂ

În perioada 01.01.2021-01.06.2023, am realizat un studiu prospectiv în care a fost investigată prevalența anevrismelor aortice la pacienți cu angină

pectorală de efort (clasa canadiană I-III) care au fost adresați Institutului de Boli Cardiovasculare din Timișoara pentru explorarea invazivă (angiocoronarografie). Am inclus în studiul pacienți cu sindrom coronarian cronic, angina pectorală de efort stabilă (Clasa Canadiană I-III (32, 33)) care au fost adresați spitalului nostru pentru angiocoronarografie invazivă.

Criterii de excludere:

- pacienții cu sindrom coronarian acut (angina instabilă, NSTEMI sau STEMI), incluzând pe cei cu modificări ECG în dinamică (supradenivelare sau subdenivelare de segment ST, unde T negativ) la care s-au adăugat modificări enzimatică (troponină pozitivă). De asemenea au fost excluși cei cu angină de novo sau angină agravată

- patologie acută a aortei (disecție de aortă de orice tip, ruptură de perete aortic, ulcer penetrant aortic sau hematom intramural)

- boala cronică de rinichi (RFG $<30 \text{ ml/min/1,73m}^2$)

- insuficiență cardiacă cu FEVS $<40\%$

- anemie

- sarcină

- alergie la substanța de contrast.

De asemenea nu au fost incluși pacienți care erau cunoscuți cu anevrism de aortă abdominală sau toracică.

Pacienți cu artere coronare fără leziuni aterosclerotice semnificative la nivelul arterelor coronare (stenoze $<50\%$ la nivelul arterelor coronare (34), estimată vizual la angiocoronarografie și confirmate prin quantitative coronary angiography (QCA)) au fost de asemenea excluși din analiza finală.

Tuturor pacienților care au avut boala coronariană ATS (stenoza $>50\%$ la nivelul a cel puțin unei artere coronare epicardice mari) s-a efectuat arteriografie aortică. Arteriografia aortică a fost efectuată folosind un cateter pigtail de 6F prin care s-au realizat două injectări de substanță de contrast (20 ml cu 25 ml/min) cu ajutorul unui angiomat la nivelul crosei aortice (pentru a defini aorta la inel, aorta ascendentă, cros aortica și aorta descendentă până la nivelul diafragmului)

și la nivelul aortei abdominale suprarenal (pentru a defini aorta abdominală și arterele iliace bilaterale). Au fost diagnosticați cu AAA cei cu diametru mai mare de 3 cm (35). La nivelul aortei toracice un diametru de peste 4 cm a fost denumit dilatarea aortei toracice (TAD), iar peste 4,5 cm anevrism de aortă toracică (TAA) (35).

La cei care a fost identificat un diametru mai mare de 4 cm la nivelul aortei abdominale, respectiv 4,5 cm pentru aorta toracică, au fost adresați să efectueze angio CT pentru o mai bună definire și caracterizare anatomică a AA. Înainte de efectuarea angiocoronarografiei și arteriografiei aortice pacienții au semnat un consimțământ informat. Studiul a fost aprobat de către comitetul de etică al IBCV Timișoara.

II.1.3. REZULTATE

După efectuarea coronarografiei la 2458 pacienți cu angină pectorală, adresați IBCV Timișoara s-a constatat că 1844 pacienți (75%, figura 3) au avut cel puțin o placă de aterom stenoizantă >50% la nivelul arterelor coronare (686 pacienți, 37%) cu boală coronariană monovasculară, 623 pacienți (34%) cu boală coronariană bivasculară, 535 pacienți (29%) cu boală coronariană trivasculară. La cei 1844 pacienți cu boală coronariană ATS semnificativă s-a efectuat și arteriografie periferică (injectare de substanță de contrast la nivelul aortei toracice și abdominale) pentru depistarea anevrismelor de aortă.

Vârsta medie la cei 1844 de pacienți care au fost supuși angiocoronarografiei a fost de $63 \pm 12,5$ ani. Acesta a fost mai mare la cei care au fost diagnosticați cu anevrism de aortă ($70 \pm 7,5$ ani) comparativ cu cei fără anevrism de aortă ($62 \pm 8,5$ ani, $p < 0,005$). În grupul pacienților care au fost diagnosticați cu anevrism de aortă s-a constatat o proporție mai mare a celor peste 65 ani comparativ cu pacienți fără anevrism de aortă (60% vs 46,7%, $p < 0,001$). Dacă luăm în considerare factori de risc cardiovascular, pacienți cu anevrism de aortă au fost mai degrabă bărbați (75% vs 68,9%, $p < 0,005$), fumători

(61% vs 48,5, $p < 0,001$), dislipidemici (60% vs 52,8%, $p < 0,005$). În grupul pacienților fără anevrism de aortă s-a constatat o incidență mai mare a pacienților cu diabet zaharat, fără a atinge însă semnificația statistică (21% vs 15%, $P=0,694$). Nu au existat diferențe semnificative referitor la pacienți cu HTA între pacienți cu anevrism de aortă și cei fără anevrism (70,2% vs 67,5%, $P=0,730$).

S-a observat o incidență mai crescută a anevrismelor de aortă la pacienți cu boală coronariană trivasculară (40% vs 26,75%, $p < 0,001$) și nu la cei cu boala coronariană monovasculară (38,14% vs 37%, $p=0,823$) sau boală coronariană bivasculară (35% vs 33,5%, $p=0,674$).

Prevalența anevrismelor de aortă a fost de 17% (312 pacienți). Dintre anevrismele de aortă (312 pacienți) cele mai multe au fost anevrismele de aortă abdominală (AAA-173 pacienți, 9,4%), urmate de dilatare ale aortei toracice (DAT-88 pacienți, 4,8%), anevrisme toracice (AAT-38 pacienți, 2,1%) și anevrisme toracoabdominale (AATA-13 pacienți, 0,7%). Dilatarea aortei toracice a fost denumită dacă aorta toracică are mai mult de 4 cm, iar dacă a avut peste 4,5 cm s-a folosit termenul de anevrism de aortă toracică.

Dilatarea aortei toracice (diametru între 4-4,5 cm) a fost diagnosticată la 88 de pacienți (prevalență de 4,8%) - figura 7,8,9, anevrismul de aortă toracică (diametru peste 4,5 cm) la 38 de pacienți (prevalență de 2,1%) - dintre care 5 pacienți au avut diametru peste 5 cm (prevalență 0,27%).

Dintre anevrismele de aortă abdominală 59 pacienți (34,1%) au avut diametru între 3,0-3,9 cm, 60 pacienți (34,6%) au avut diametru între 4,0-4,9 mm și 54 pacienți (31%), au avut diametru $>5,0$ mm.

Pentru cei cu anevrism toracic prevalența a fost mai mare la femei (3,43% vs 1,47%, $p < 0,005$), iar la AAA incidența mai mare a fost la bărbați (11,38% vs 4,7%, $p < 0,0001$).

Anevrismele de aortă abdominală au avut o prevalență mai mare la cei peste 65 ani (12,5% vs 3,25%, $p < 0,001$), bărbați (11,38% vs 4,7%, $p < 0,001$), fumători (12,5% vs 3,25%, $p < 0,0001$), dislipidemie (11% vs 7,4%, $p < 0,005$).

precum și la cei cu boală coronariană trivasculară (13,6% vs 6,7% la cei cu boală monovasculară, $p < 0,005$).

La aneurismele de aortă toracică nu s-a constatat o prevalență mai crescută în funcție de factori de risc cardiovasculari cu excepția hipertensiunii arteriale. Astfel la pacienți hipertensivi prevalența anevrismelor de aortă toracică a fost de 2,4% vs 1,35% la cei fără HTA, $p < 0,005$.

Un număr de 13 pacienți au fost diagnosticați cu aneurisme toraco-abdominale (o prevalență de 0,76%). Dintre factori de risc la această categorie s-a remarcat incidența crescută a hipertensiunii arteriale și a dislipidemiei.

În analiza multivariată efectuată prezența aneurismelor de aortă abdominală a fost corelată pozitiv cu vârsta de peste 65 ani ($OR=2,1$, 95% CI 1,51-2,91), sexul masculin ($OR=2,6$, 95% CI 1,69-4,00), statutul de fumător ($OR=2$, 95% CI 1,44-2,78) și boala coronariană trivasculară ($OR=1,91$, 95% CI 1,38-2,61). AAA nu au fost asociate cu HTA ($OR=0,66$, 95% CI 0,48-0,91) sau cu diabetul zaharat ($OR=0,82$, 95% CI 0,56-1,24). Tot în această analiză TAA s-a asociat pozitiv cu HTA ($OR=1,78$, 95% CI 0,81-3,91), fără asociere cu vârsta de peste 65 ani ($OR=0,9$, 95% CI 0,47-1,73), sexul masculin ($OR=0,41$, 95% CI 0,22-0,79), statusul de fumător ($OR=0,8$, 95% CI 0,42-1,53), dislipidemie ($OR=0,61$, 95% CI 0,31-1,1), boala coronariană trivasculară ($OR=0,72$, 95% CI 0,34-1,54), diabetul zaharat ($OR=0,74$, 95% CI 0,30-1,79).

II.2. STUDIUL 2. FACTORI ANATOMICI CARE INFLUENȚEAZĂ REPARAREA ENDOVASCULARĂ A ANEVRISELOR DE AORTĂ ABDOMINALĂ

II.2.1 OBIECTIVE

Obiectivul acestui de al doilea studiu a fost identificarea anatomiei favorabile pentru repararea endovasculară a AAA și TAA la pacienți cu boală coronariană, ateroscleroză coronariană >50% pe cel puțin o arteră epicardică mare care au fost diagnosticați și cu AAA și/sau TAA. Acest lucru este foarte important deoarece tratamentul endovascular reprezintă o metodă modernă, mai puțin invazivă pentru tratamentul anevrismelor toracice, cât și abdominale (27-29) și care a fost implementată cu succes și în centre specializate din România. Anatomia anevrismului joacă un rol foarte important în succesul proceduri de reparare endovasculară. Astfel că o selecție adecvată bazată pe anatomia anevrismului este foarte importantă înainte de intervenție, acest lucru fiind corelat cu pronosticul pacienților pe termen lung.

II.2.2. MATERIAL ȘI METODĂ

În studiu au fost introduși pacienți cu angină pectorală de efort, cu indicație de coronarografie care s-au adresat Institutului de Boli Cardiovasculare Timișoara, un centru terțiar din partea de sud-vest a României. Criteriile de includere și excludere sunt similare cu cele de la primul studiu, cel despre prevalența anevrismelor aortice.

Tuturor pacienților care au avut boala coronariană ATS (stenoză >50% la nivelul a cel puțin unei artere coronare epicardice mari) s-a efectuat arteriografie aortică. Pacienți cu artere coronare fără leziuni aterosclerotice semnificative la nivelul arterelor coronare (stenoze <50% la nivelul arterelor coronare (34), estimate vizual la angiocoronarografie și confirmate prin quantitative coronary angiography (QCA)) au fost de asemenea excluși din

analiza finală. Arteriografia aortică a fost efectuată folosind un cateter pigtail de 6F prin care s-au realizat două injectări de substanță de contrast (20 ml cu 25 ml/min) cu ajutorul unui angiomat la nivelul crosei aortice (pentru a defini aorta la inel, aorta ascendentă, cros aortica și aorta descendentă până la nivelul diafragmului) și la nivelul aortei abdominale suprarenale (pentru a defini aorta abdominală și arterele iliace bilaterale). Au fost diagnosticații cu AAA cei cu diametru mai mare de 3 cm (35). La nivelul aortei toracice un diametru de peste 4 cm a fost denumit dilatarea aortei toracice (TAD), iar peste 4,5 cm anevrism de aortă toracică (TAA) (35).

La cei care a fost identificat un diametru mai mare de 4 cm la nivelul aortei abdominale, respectiv 4,5 cm pentru aorta toracică au fost adresați să efectueze angio CT pentru o mai bună definire și caracterizare anatomică a AA. Înainte de efectuarea angiocoronarografiei și arteriografiei aortice pacienții au semnat un consimțământ informat. Studiul a fost aprobat de către comitetul de etică al IBCV Timișoara.

La cei la care a fost depistat un AA și acesta avea indicație de reparare (chirurgicală sau intervențională) s-a efectuat angio CT. Descriere anevrismului a urmărit anumiți parametri anatomici pentru a identifica pacienți care s-ar fi pretat la repararea endovasculară a anevrismului.

Anatomia anevrismelor >5 cm a fost comparată cu indicațiile standard de folosire (standard IFU) recomandate pentru majoritatea producătorilor de proteze endovasculare, precum și cu cele extinse (extend IFU).

În analiza anatomică care a avut drept scop identificarea anatomiei anevrismelor favorabile pentru repararea endovasculară au fost excluși pacienți cu anevrisme toraco-abdominale, intrând numai anevrismele de aortă abdominală cu diametru mai mare de 5 cm și cele toracice cu diametru mai mare de 5 cm.

II.2.3. REZULTATE

Anevrisme de aortă abdominală cu diametru >5 cm au fost identificate la 54 pacienți (prevalența de 2,92%), iar TAA cu diametru $>5,5$ cm la 5 pacienți (prevalența de 0,27%). Datorită numărului mic de pacienți cu anevrism de aortă toracică identificat în studiul nostru (dar cu o prevalență mai mare decât în populația generală 0,27 la 100 vs 5 la 100.000) aceștia nu au fost incluși în analiza finală anatomică. În cele 5 cazuri reparare intervențională endovasculară sau chirurgicală a fost stabilită individual în funcție de particularitățile fiecărui caz.

Vârsta medie a pacienților cu AAA >5 cm a fost de $67,3 \pm 6,2$ ani, 80,7%(42 pacienți) fiind de sex masculin.

La evaluarea inițială, după folosirea criteriilor standard numai 19 pacienți (36,5%) au avut anatomia favorabilă pentru repararea endovasculară, procentul crescând la 55,7% (29 pacienți) după aplicarea criteriilor extinse - figura 26.

La pacienți care nu au avut anatomie favorabilă pentru repararea endovasculară (35 pacienți) cei mai mulți au avut lungimea mică a gâtului anevrismului (60%, 21 pacienți), diametrul gâtului anevrismului mare (25,8%, 9 pacienți), precum și un unghi infrarenal mare (8,5%, 3 pacienți) sau un diametru inadecvat al arterelor iliac (5,7%, 2 pacienți). Tortuozitatea aortei sau a arterelor iliac evaluate prin indicele de tortuozitate nu a constituit o problemă. Femeile au avut vârsta mai mare ca bărbați ($74,6 \pm 11,2$ vs $65,7 \pm 14,2$, $p < 0,01$), cu o lungime a gâtului mai mică ($18,24 \pm 12,7$ vs $22,5 \pm 13,9$, $p < 0,05$), unghi infrarenal mai mare ($59,4 \pm 4,8$ vs $42,5 \pm 24,5$, $p < 0,05$) și un diametru mai mic al arterelor iliac ($5,4 \pm 1,2$ vs $8,3 \pm 1,8$, $p < 0,05$). Aceste aspecte explică de ce femeile au o incidență mai scăzută a anatomiei favorabile pentru repararea endovasculară comparativ cu bărbați (pentru criterii standard IFU 21% vs 37%, $p < 0,001$, iar pentru criteriile extinse IFU 28% vs 55%, $p < 0,001$).

La pacienți supuși intervenției chirurgicale sau la cei care au decedat ca urmare a rupturii peretelui anevrismului aortic abdominal s-a efectuat din fragmente de țesut examen histopatologic. Acesta a evidențiat o îngroșare neuniformă a peretelui arterial, prin creșterea cantității de fibre de colagen, în principal la nivelul tunicilor interne și medii.

II.3. STUDIUL 3. CORELAȚIA DINTRE NIVELURILE MARKERILOR SERICI MMP-9/D-DIMERI ȘI ANEVRISMUL DE AORTĂ ABDOMINALĂ

II.3.1. OBIECTIVE

Obiectivul celui de-al treilea studiu a fost de a stabili o corelație dintre nivelurile serice ale MMP-9 și/sau D-Dimeri și prevalența AAA la pacienți cu boală coronariană aterosclerotică. Acest lucru care ar putea duce la îmbunătățirea metodelor actuale de screening pentru diagnosticul AA, mai ales la o populație cu risc cardiovascular crescut cum sunt pacienții cu boală coronariană aterosclerotică.

II.3.2. MATERIAL ȘI METODĂ

Pacienți cu angină pectorală stabilă și indicație de explorare invazivă prin coronarografie care s-au adresat Institutului de Boli Cardiovasculare Timișoara au fost incluși în studiul nostru. Criteriile de includere și excludere sunt similare cu cele de la primul studiu. O parte importantă a studiului nostru a fost identificarea posibilibor markeri de laborator care s-ar putea corela cu prezența și diametrul AA, mai ales a AAA. După efectuarea angiocoronarografiei și a arteriografiei aortice periferice pacienți au fost împărțiți în trei categorii.

1. Pacienți cu angină pectorală și boală coronariană ATS semnificativă și AA
2. Pacienți cu angină pectorală și boală coronariană ATS semnificativă fără AA
3. Pacienți cu angină pectorală fără boală coronariană ATS semnificativă și fără AA

Au fost selectați primii 50 de pacienți din fiecare categorie și au fost introduși în analiza statistică a markerilor (MMP-9 și D-dimer).

Au fost excluși: pacienți cu sindrom coronarian acut (angină instabilă, NSTEMI sau STEMI), boală cronică de rinichi (RFG <30 ml/min/1,73m²), insuficiență cardiacă cu FEVS $<35\%$, anemie, sarcină, alergie la substanța de contrast, disecție de aortă, embolie pulmonară.

Pacienți au fost împărțiți în trei grupe - grupul A a cuprins pacienți cu boală coronariană ATS semnificativă și AA, în grupul B au fost incluși pacienți cu boală coronariană cu ATS fără AA, iar în grupul C pacienți cu angină pectorală fără leziuni ATS coronariene semnificative și fără AA. Tuturor pacienților din cele trei grupe s-au recoltat pe lângă analizele de rutină troponine înalt sensibile, CK-MB, D-dimeri și MMP-9. Pentru măsurarea nivelului MMP-9 a fost folosită tehnica enzyme-linked immunoassay (ELISA) de la R&D Systems (Minneapolis, MN, USA), datele fiind exprimate în ng/ml.

De asemenea a fost măsurat nivelul MMP-9 din biopsii la pacienți care au avut AA rupt sau operat, toți având leziuni ATS semnificative la nivelul arterelor coronare.

II.3.3. REZULTATE

Vârsta medie în cele trei grupuri a fost $65,7 \pm 8,17$, $62,35 \pm 7,95$ respectiv $61,5 \pm 9,03$ ani, fără a exista diferențe semnificative.

În ce privește sexul se constatat că femeile sunt mai bine reprezentate în grupul C (angină pectorală fără ATS semnificativă) comparativ cu grupul A și B, $p < 0,005$. În grupul B (angina pectorală cu ATS semnificativă la nivelul arterelor coronare) s-a constatat un procent mai mare de pacienți diabetici comparativ cu grupul A și C, $p < 0,005$. Nivelul de colesterol și mai ales de LDLc a fost mai mare în grupul cu ATS semnificativă A și B, comparativ cu grupul C, $p < 0,005$. În grupul C s-a constatat un nivel mai mare de HDLc colesterol comparativ cu grupul A și B, fără a atinge semnificația statistică.

Pentru pacienți diagnosticați cu boală coronariană semnificativă și AAA (grupul A) valoarea medie MMP-9 a fost $96,5 \pm 16,9$ ng/mL (interquartile range 31-134 ng/mL), pentru cei cu boală coronariană semnificativă fără AAA valoarea medie $48,7 \pm 10,5$ ng/mL. La pacienți care nu au boală coronariană nesemnificativă și sunt fără AAA (grupul martor, grupul C) valoarea medie MMP-9 a fost $23,4 \pm 8,4$ ng/mL.

Din aceste date se observă că valorile MMP-9 au fost semnificativ statistic mai mare în grupul A comparativ cu grupul B ($p=0.017$), precum și în grupul A comparativ cu grupul C ($p=0.001$).

De asemenea nivelul D-Dimerilor a fost mai crescut în grupul pacienților cu ATS semnificativă și AAA (grupul A) comparativ cu cei fără AAA (grupul B și C), $p < 0,001$. Nu s-a constatat nici o corelație între nivelul MMP-9 crescut în grupul A și diametrul anevrismului (Spearman correlation $\rho=0,203$), precum și între nivelul D-Dimerilo

III. CONCLUZII

1. Programele de screening actuale pentru diagnosticul AAA nu cuprind toate categoriile de risc, rezumându-se mai ales la bărbați fumători peste 65 ani.

2. Nu există programe de screening pentru diagnosticul dilatării/anevrismului de aortă abdominală.

3. La pacienți cu boală coronariană aterosclerotică semnificativă din Sud-Vestul României există o incidență crescută a anevrismelor de aortă, comparativ cu populația generală. Incidența cea mai crescută este întâlnită în cazul anevrismelor de aortă abdominală și dilatarea aortei toracice, mult peste media din populația generală.

4. Există o corelație între prezența factorilor de risc cardiovascular (vârsta peste 65 ani, sex masculin, fumat, dislipidemie) și diagnosticul de anevrism de aortă abdominală la această categorie populațională.

5. Dintre factori de risc cardiovascular numai HTA s-a corelat cu prevalența dilatării/anevrismului de aortă toracică la această categorie populațională.

6. La pacienți cu boală coronariană aterosclerotică semnificativă și factori de risc cardiovascular (vârsta peste 65 ani, fumat, dislipidemie, sex masculin) este necesar screening pentru diagnosticul AAA, precum la cei cu HTA se poate face cel pentru a diagnostica dilatarea de aortă toracică.

7. Dintre pacienți cu boală coronariană aterosclerotică semnificativă, AAA cu diametru peste 5 cm și indicație de reparare numai 36,5% au anatomie favorabilă pentru repararea endovasculară când se folosesc criteriile standard

IFU ale producătorului. Acest procent crește la 55% când se folosesc criteriile extinse (extended IFU).

8. Factorul anatomic cel mai des întâlnit care îngreunează repararea endovasculară este gâtul scurt al anevrismului, urmat de diametru mărit la nivelul gâtului și unghiul infrarenal.

9. Pacienții cu AAA și boală coronariană semnificativă au nivele mai crescute de MMP-9 și D-Dimeri comparativ cu cei cu boală coronariană semnificativă fără AAA sau cu cei cu ateroscleroză coronariană nesemnificativă.

10. Nivelul MMP-9 și D-Dimeri crescut poate fi utilizat ca metodă de screening pentru diagnosticarea AAA la pacienții cu boală coronariană aterosclerotică semnificativă.

11. Nivelul crescut de MMP-9 și D-Dimeri nu s-au corelat cu diametru AAA.

BIBLIOGRAFIE

Uncategorized References

1. Aggarwal S, Qamar A, Sharma V, Sharma A. Abdominal aortic aneurysm: A comprehensive review. *Exp Clin Cardiol*. 2011;16(1):11-5.
2. Fleming C, Whitlock EP, Beil TL, Lederle FA. Screening for abdominal aortic aneurysm: a best-evidence systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2005;142(3):203-11.
3. Schermerhorn M. A 66-year-old man with an abdominal aortic aneurysm: review of screening and treatment. *Jama*. 2009;302(18):2015-22.
4. McPhee JT, Hill JS, Eslami MH. The impact of gender on presentation, therapy, and mortality of abdominal aortic aneurysm in the United States, 2001-2004. *Journal of vascular surgery*. 2007;45(5):891-9.
5. Bengtsson H, Bergqvist D. Ruptured abdominal aortic aneurysm: a population-based study. *Journal of vascular surgery*. 1993;18(1):74-80.
6. Kantonen I, Lepäntalo M, Brommels M, Luther M, Salenius J-P, Ylönen K, et al. Mortality in ruptured abdominal aortic aneurysms. *European journal of vascular and endovascular surgery*. 1999;17(3):208-12.
7. Harris LM, Faggioli GL, Fiedler R, Curl GR, Ricotta JJ. Ruptured abdominal aortic aneurysms: factors affecting mortality rates. *J Vasc Surg*. 1991;14(6):812-8; discussion 9-20.
8. Akkersdijk G, Van der Graaf Y, Van Bockel J, De Vries A, Eikelboom B. Mortality rates associated with operative treatment of infrarenal abdominal aortic aneurysm in The Netherlands. *Journal of British Surgery*. 1994;81(5):706-9.
9. Visser P, Akkersdijk G, Blankensteijn J. In-hospital operative mortality of ruptured abdominal aortic aneurysm: a population-based analysis of 5593 patients in The Netherlands over a 10-year period. *European journal of vascular and endovascular surgery*. 2005;30(4):359-64.
10. Hallin A, Bergqvist D, Holmberg L. Literature review of surgical management of abdominal aortic aneurysm. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2001;22(3):197-204.
11. Bown M, Sutton A, Bell P, Sayers R. A meta-analysis of 50 years of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *British Journal of Surgery*. 2002;89(6):714-30.
12. Hoornweg LL, Storm-Versloot MN, Ubbink DT, Koelemay MJW, Legemate DA, Balm R. Meta Analysis on Mortality of Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2008;35(5):558-70.
13. Gao J, Cao H, Hu G, Wu Y, Xu Y, Cui H, et al. The mechanism and therapy of aortic aneurysms. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023;8(1):55.
14. Reed D, Reed C, Stemmermann G, Hayashi T. Are aortic aneurysms caused by atherosclerosis? *Circulation*. 1992;85(1):205-11.

15. Golledge J, Muller J, Daugherty A, Norman P. Abdominal aortic aneurysm: pathogenesis and implications for management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(12):2605-13.
16. Clift PF, Cervi E. A review of thoracic aortic aneurysm disease. *Echo Res Pract.* 2020;7(1):R1-r10.
17. Senser EM, Misra S, Henkin S. Thoracic Aortic Aneurysm: A Clinical Review. *Cardiology Clinics.* 2021;39(4):505-15.
18. Tillman K, Lee OD, Whitty K. Abdominal Aortic Aneurysm: An Often Asymptomatic and Fatal Men's Health Issue. *American Journal of Men's Health.* 2013;7(2):163-8.
19. Ahmed S, Mitsky J, Rawal U, Sheth S, Bronner J. Asymptomatic Abdominal Aortic Aneurysm: Standardizing Reporting Recommendations at a Large Multistate Radiology Practice. *Journal of the American College of Radiology.* 2021;18(9):1317-23.
20. Clift PF, Cervi E. A Review of Thoracic Aortic Aneurysm Disease. *Echo Research & Practice.* 2020;7(1):R1-R10.
21. Koba A, Yamagishi K, Sairenchi T, Noda H, Irie F, Takizawa N, et al. Risk Factors for Mortality From Aortic Aneurysm and Dissection: Results From a 26-Year Follow-Up of a Community-Based Population. *Journal of the American Heart Association.* 2023;12(8):e027045.
22. Guo MH, Appoo JJ, Saczkowski R, Smith HN, Ouzounian M, Gregory AJ, et al. Association of Mortality and Acute Aortic Events With Ascending Aortic Aneurysm: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open.* 2018;1(4):e181281-e.
23. Force UPST. Screening for Abdominal Aortic Aneurysm: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2019;322(22):2211-8.
24. Ying AJ, Affan ET. Abdominal Aortic Aneurysm Screening: A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Cost. *Ann Vasc Surg.* 2019;54:298-303.e3.
25. Pena RCF, Hofmann Bowman MA, Ahmad M, Pham J, Kline-Rogers E, Case MJ, et al. An assessment of the current medical management of thoracic aortic disease: A patient-centered scoping literature review. *Seminars in Vascular Surgery.* 2022;35(1):16-34.
26. Golledge J, Thanigaimani S, Powell JT, Tsao PS. Pathogenesis and management of abdominal aortic aneurysm. *European Heart Journal.* 2023;44(29):2682-97.
27. Tan G, Khoo P, Chan K. A review of endovascular treatment of thoracic aorta disease. *Ann R Coll Surg Engl.* 2018;100(8):1-6.
28. Bakewell R, Krokidis M, Winterbottom A. Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair: Overview of Current Guidance, Strategies, and New Technologies, Perspectives from the United Kingdom. *J Clin Med.* 2022;11(18).
29. Matar A, Arnaoutakis DJ. Endovascular treatment of thoracoabdominal aortic aneurysms. *Seminars in Vascular Surgery.* 2021;34(4):205-14.
30. Matsumoto T. Anatomy and Physiology for the Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Ann Vasc Dis.* 2019;12(3):329-33.

31. Kurvers H, Veith FJ, Lipsitz EC, Ohki T, Gargiulo NJ, Cayne NS, et al. Discontinuous, staccato growth of abdominal aortic aneurysms. *J Am Coll Surg*. 2004;199(5):709-15.
32. Cox J, Naylor CD. The Canadian Cardiovascular Society grading scale for angina pectoris: is it time for refinements? *Ann Intern Med*. 1992;117(8):677-83.
33. Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol*. 2002;18(4):371-9.
34. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *Jama*. 2005;293(4):477-84.
35. Isselbacher EM, Preventza O, Black JH, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;146(24):e334-e482.

**"VICTOR BABEȘ" UNIVERSITY OF MEDICINE AND
PHARMACY TIMISOARA**

FACULTY OF MEDICINE

DEPARTMENT I - ANATOMY AND EMBRYOLOGY

LUPU DIDUȚA ALINA



PhD THESIS

**CLINICAL, ANATOMICAL, AND IMAGING
CORRELATIONS OF AORTIC ROOT, AORTIC
ARCH, THORACIC AORTA, AND AORTA
IN PATIENTS PROPOSED FOR
PERCUTANEOUS INTERVENTIONAL
TECHNIQUES**

SUMMARY

PhD supervisor

Prof. Univ. Dr. Adelina Jianu

Timisoara

2 0 2 5

CONTENTS

LIST OF PUBLISHED SCIENTIFIC WORKS.....	IV
LIST OF ABBREVIATIONS AND SYMBOLS.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
LIST OF FIGURES.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
LIST OF TABLES.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
DEDICATION	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
ACKNOWLEDGMENTS.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
I. INTRODUCTION.....	1
II. GENERAL PART	4
II.1. GENERAL INFORMATION ABOUT AORTIC ANEURYSMS	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
Epidemiology.....	Error! Bookmark not defined.
II.1.2. Anatomical standards of description for aortic aneurysms.....	Error! Bookmark not defined.
II.1.3. Anatomical classification	Error! Bookmark not defined.
II.1.4. Etiology	Error! Bookmark not defined.
II.1.5. Clinical classification	Error! Bookmark not defined.
Impact of aortic aneurysms on health systems	Error! Bookmark not defined.
II.2. THORACIC ANEURYSMS.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
II.2.1. General	Error! Bookmark not defined.
II.2.2. Risk factors	Error! Bookmark not defined.
II.2.3. Diagnosis	Error! Bookmark not defined.
II.2.4. Treatment.....	Error! Bookmark not defined.
II.3. THORACO-ABDOMINAL ANEURYSMS.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
II.4. ABDOMINAL ANEURYSMS	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
II.4.1. General	Error! Bookmark not defined.
II.4.2. Risk factors	Error! Bookmark not defined.
II.4.3. Risk of rupture.....	Error! Bookmark not defined.
II.4.4. Screening	Error! Bookmark not defined.
Drug treatment	Error! Bookmark not defined.

II.4.6 Surgical or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms **Error! Bookmark not defined.**

III. SPECIAL PART	6
III.1. STUDY 1. PREVALENCE OF AORTIC ANEURYSMS IN PATIENTS WITH EXERTIONAL ANGINA PECTORIS AND HIGH/VERY HIGH CARDIOVASCULAR RISK IN THE SOUTH-WESTERN PART OF ROMANIA	6
III.1.1. Introduction	Error! Bookmark not defined.
III.1.2. Objectives	6
III.1.3. Materials and methods.....	6
III.1.4. Results	8
III.1.5. Discussion	Error! Bookmark not defined.
III.2. STUDY 2. ANATOMICAL FACTORS INFLUENCING ENDOVASCULAR REPAIR OF ABDOMINAL AORTIC ANEURYSMS	11
III.2.1. Introduction	Error! Bookmark not defined.
III.2.2. Objectives	11
III.2.3. Materials and methods.....	11
III.2.4. Results	13
Abdominal aortic aneurysms - examples	Error! Bookmark not defined.
Thoracic aortic aneurysms - examples	Error! Bookmark not defined.
III.2.7. Discussion	Error! Bookmark not defined.
III.3. STUDY 3. CORRELATION BETWEEN SERUM MMP-9/D-DIMER MARKER LEVELS AND ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM	14
III.3.1. Introduction	Error! Bookmark not defined.
III.3.2. Objectives	14
III.3.3. Materials and methods.....	14
III.3.4. Results	15
III.3.5. Discussion	Error! Bookmark not defined.
CONCLUSIONS.....	16
BIBLIOGRAPHY.....	17
ARTICLES PUBLISHED <i>IN EXTENSO</i>.ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.	

LIST OF PUBLISHED SCIENTIFIC WORKS

1. **Brie DA**, Jianu AM, Popescu R, Marcovici T, Muntean I, Muntean I, Puscasiu D, Mituletu M, Brie DM, Boruga M. A review of abdominal aortic aneurysms: risk factors, screening, pharmacological approach. *Farmacia*, Issue 2, pg. 262-272, Mar-Apr 2024. **DOI** 10.31925/farmacia.2024.2024.2. **ISI- IF =1.4**
2. **Brie. DA**, Jianu AM, Popescu R, Cerbulescu T, Brie DM, Boruga M. Prevalence of Aortic Aneurysms in Patients with Exertional Angina Pectoris and High/Very High cardiovascular Risk in the Southwestern Region of Romania. *Acta Scientific Women's Health* 6.9 (2024): 14-18- **DOI:** 10.31080/ASWH.2024.06.06. **journal ISI- IF=0.894**
3. **Brie DA**, Jianu AM, Popescu R, Cerbulescu T, Dema S, Brie DM, Borugă VM. Aortic aneurysm in patients with atherosclerotic coronary artery disease in the southwestern region of Romania-clinical and histopathological study. *Rom J Morphol Embryol.* 2024 Apr-Jun;65(2):251-256.**DOI:** 10.47162/RJME.65.2.11 **ISI- IF=1,2**
4. **Brie DA**, Jianu AM, Popescu R, Brie DM, Boruga M. Is Serum Matrix Metalloproteinase 9 and/or D-Dimer Levels a Marker for Identifying Abdominal Aortic Aneurysms in Patients with Significant Coronary Atherosclerosis? *Curr Health Sci J.* 2024 Jul-Sep;50(5):405-410- **DOI:** 10.12865/CHSJ.50.03. **Journal B+ PubMed indexed**

v

v

I. INTRODUCTION

(a) Motivation for the choice of research topic

Aortic aneurysms (AA) are usually asymptomatic and generally discovered incidentally, most often during imaging explorations (ultrasound, computed tomography - CT, magnetic resonance imaging - MRI) performed for other indications (1,2). One of the most severe complications of aortic aneurysms is aneurysm rupture which is usually fatal, constituting one of the causes of sudden cardiac death (3,4). The overall mortality from AA rupture is high – approximately 80-90% (5, 6). About 50% of patients with AA reach hospital after rupture, and of these only about 50% survive surgery (7-10), with a slight improvement in the situation, mainly due to screening methods (11, 12). Based on the anatomical location, aortic aneurysms are classified into thoracic aneurysms (TAA), thoraco-abdominal aneurysms (TAAA), and aorto-abdominal aneurysms (AAA) (13). The relationship between atherosclerosis (ATS) and AA has been and is controversial. Studies in recent years have shown that AA and ATS share common risk factors and that ATS causes more than 80% of AA, especially AAA (14,15).

(b) Importance and topicality of the subject

An aneurysm is defined as dilatation of the arterial wall, with the diameter of the wall exceeding 1.5 times the normal diameter. Aortic aneurysms can develop at any level, but is most commonly found in the infrarenal level, extending to the iliac arteries (16). Thus, in the abdominal aorta a diameter greater than 3 cm is defined as an abdominal aortic aneurysm (AAA) (1). A thoracic aortic aneurysm (TAA) is a dilatation of at least 50% of the normal diameter that encompasses all three layers of the wall structure (17). Aortic aneurysms are usually asymptomatic, being discovered on various imaging investigations performed for other conditions (18-20). The rupture of aneurysms is usually dramatic, being one of the causes of sudden cardiac death (20-22). Screening for their early detection before rupture or other complications is of

utmost importance (1,23,24). Preventive treatment for aneurysms involves appropriate screening for diagnosis, follow-up imaging, and repair, when necessary. Drug treatment of aneurysms is not effective in halting their progression (25,26). Surgical and more recently endovascular treatment are the only effective methods of aneurysm repair. (13,26)

(c) The framing of the topic within the international, national, and regional concerns of the research objective

Endovascular treatment is a modern, less invasive method for the treatment of thoracic as well as abdominal aneurysms (27-29). The anatomy of the aneurysm plays a crucial role in the success of endovascular repair procedures. Thus, a proper selection based on aneurysm anatomy is critical before the intervention (30). In recent years endovascular treatment of aneurysms has gained momentum in Romania, as well as in Europe and the USA. Early diagnosis of patients with aortic aneurysm before complications occur, especially rupture or dissection, which are accompanied by a very high mortality, is extremely important. To this extent we believe that a screening program adapted to the needs and resources of our country is absolutely necessary.

(d) Objectives of the study-1. The first objective of our study is to investigate the prevalence of AA in patients with atherosclerotic coronary artery disease who were referred for invasive investigations (coronary angiography) to a tertiary center in Romania. We also aimed to identify cardiovascular risk factors that are associated with AA as well as the relationship between the severity of coronary artery disease and AA.

2. A second and most important objective of the study was to identify the favorable anatomy for endovascular repair of AAA and TAA in patients with coronary artery disease, coronary atherosclerosis >50% in at least one large epicardial artery who were also diagnosed with AAA and/or TAA.

3. A third objective was to establish a correlation between serum levels of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) and/or D-Dimers and the prevalence of AAA in patients with atherosclerotic coronary artery disease. This could lead to the improvement of current screening methods for the diagnosis of AA, especially in a population at high cardiovascular risk such as patients with atherosclerotic coronary artery disease.

(e) First study description - Our study included patients with exertional angina pectoris referred to the Institute of Cardiovascular Diseases Timisoara for invasive exploration. After exploration, the investigation continued with peripheral aortic arteriography in patients with significant atherosclerotic lesions (defined by at least one stenosing atheroma plaque more than 50% in a sizeable epicardial vessel). This investigation aimed to detect patients who, in addition to atherosclerotic coronary artery disease, also have an aortic aneurysm. We know that patients with atherosclerotic coronary artery disease are at high/very high cardiovascular risk, and we wanted first to establish the incidence of aortic aneurysms (thoracic, thoraco-abdominal, and aneurysms) in this population. Peripheral angiography was used as a screening method in a population at high cardiovascular risk. An essential aspect of the study was the correlation between various cardiovascular risk factors and aortic aneurysm. After diagnosis, aneurysms were classified according to anatomy and size. In those of large sizes requiring intervention according to current guidelines, anatomical factors favoring endovascular repair of the aneurysm were investigated. In addition, a study regarding how specific biological markers such as MMP-9 and/or D-Dimers correlate with the diagnosis of abdominal aortic aneurysm was performed.

I. GENERAL PART

I.1. INTRODUCTION

Aortic aneurysms (AA) are usually asymptomatic and are discovered incidentally, most often during imaging (ultrasound, CT, MRI) performed for other indications (1,2). One of the most significant complications of aortic aneurysms is aneurysm rupture which is usually fatal, constituting one of the causes of sudden cardiac death (3,4). The overall mortality from AA rupture is high - 80-90% (5,6). Only about 50% of patients with AA reach hospital after rupture, and 50% of these survive surgery (7-10), with a slight improvement in the situation, mainly due to screening methods (11,12). Based on their anatomical location, aortic aneurysms are classified into thoracic aneurysms (TAA), thoraco-abdominal aneurysms (TAAA), and aorto-abdominal aneurysms (AAA) (13). The relationship between atherosclerosis (ATS) and AA has been and is controversial. Studies in recent years have shown that AA and TAA have common risk factors and that ATS is the cause of more than 80% of AA, especially AAA (14,15).

An aneurysm is defined as a dilation of the arterial wall, with the wall diameter exceeding 1.5 times the standard diameter. Aortic aneurysm can develop at any level, but is most commonly found in the abdominal, infrarenal aorta and extends to the iliac arteries (16). A diameter greater than 3 cm in the abdominal aorta is defined as an abdominal aortic aneurysm (AAA) (1). A thoracic aortic aneurysm (TAA) is a dilation of at least 50% of the standard diameter, encompassing all three layers of the wall structure (17). Aortic aneurysms are usually asymptomatic, and they are discovered during various imaging investigations performed for other pathologies (18-20). Aneurysm rupture is usually dramatic, being one of the causes of sudden cardiac death (20-22). Screening for early detection before rupture or other complications is crucial (1,23,24). Current screening and treatment methods may underdiagnose certain large aneurysms in lower risk populations and those with accelerated

growth rate. Not all AAs have the same growth rate, and the risk of rupture varies greatly (31)

The literature regarding the prevalence of aortic aneurysms in the Romanian population is scarce, let alone the prevalence in a population at high/very high cardiovascular risk, such as patients with atherosclerotic coronary artery disease.

II. SPECIAL PART

II.1. STUDY 1. PREVALENCE OF AORTIC ANEURYSMS IN PATIENTS WITH EXERTIONAL ANGINA PECTORIS AND HIGH/VERY HIGH CARDIOVASCULAR RISK IN THE SOUTH-WESTERN PART OF ROMANIA

II.1.1. OBJECTIVES

The first objective of our study is to investigate the prevalence of AA in patients with atherosclerotic coronary artery disease who were referred for invasive investigations (coronary angiography) to a tertiary center in Romania. Another objective was to identify cardiovascular risk factors that are associated with aortic aneurysms, as well as the relationship between the severity of coronary artery disease and aortic aneurysms.

Establishing the prevalence of aortic aneurysms in a population with cardiovascular risk factors, angina symptoms, and coronary atherosclerotic lesions is important for several reasons. Firstly, it helps to establish a link between coronary atherosclerosis, cardiovascular risk factors, and aortic aneurysms. Secondly, it would also lead to establishing the incidence of aortic aneurysms in a population at high cardiovascular risk, such as patients with coronary atherosclerosis. This could lead to the refinement of current screening methods for the diagnosis of abdominal aortic aneurysms, especially in a population at high cardiovascular risk, such as the southwestern part of Romania.

II.1.2. MATERIALS AND METHODS

Between 01.01.2021-01.06.2023, we conducted a prospective study investigating the prevalence of aortic aneurysms in patients with exertional angina pectoris (Canadian class I-III) who were referred to the Institute of

Cardiovascular Diseases in Timisoara for invasive exploration (coronary angiography). We included in the study patients with chronic coronary syndrome, stable exertional angina pectoris (Canadian Class I-III [32,33]) who were referred to our hospital for coronary angiography.

Exclusion criteria:

- patients with acute coronary syndrome (unstable angina, NSTEMI or STEMI), including those with dynamic ECG changes (ST-segment elevation or ST-segment depression, negative T wave) with dynamic enzymatic changes (positive troponin) were added. We also excluded those with de novo or aggravated angina.
- acute aortic pathology (aortic dissection of any type, aortic wall rupture, penetrating aortic ulcer or intramural hematoma)
- chronic kidney disease (RFG <30 ml/min/1.73m²)
- heart failure with LVEF<40%
- anemia
- pregnancy
- allergy to contrast

Also, patients with an already documented abdominal or thoracic aortic aneurysm were excluded from this study.

Patients with coronary arteries without significant atherosclerotic lesions (<50% coronary artery stenosis [34], visually estimated by coronary angiography and confirmed by quantitative coronary angiography [QCA]) were also excluded from the final analysis.

All patients who had ATS coronary artery disease (>50% stenosis in at least one large epicardial coronary artery) underwent aortic arteriography. Aortic arteriography was performed using a 6F pigtail catheter through which two injections of contrast (20 mL at 25 mL/min) were made using an Angiomat at the aortic cross (to define the aortic annulus, ascending aorta, aortic cross, and descending aorta up to the diaphragm) and at the suprarenal abdominal aorta (to define the abdominal aorta and iliac arteries bilaterally). Those with a

diameter greater than 3 cm were diagnosed with AAA. In the thoracic aorta, a diameter greater than 4 cm was termed thoracic aortic dilatation (TAD) and more significant than 4.5 cm, a thoracic aortic aneurysm (TAA) (35)

Those with a diameter greater than 4 cm in the abdominal aorta and 4.5 cm in the thoracic aorta were referred for CT angiography for better definition and anatomic characterization of the AA. An informed consent was signed by the patients before performing coronary angiography and aortography. The ethics committee of IBCV Timisoara approved the study.

RESULTS

After performing coronary angiography on 2458 patients with angina pectoris referred to IBCV Timisoara, it was found that 1844 patients (75%, Figure 3) had at least one stenotic atherosclerotic plaque >50% in the coronary arteries, 686 patients (37%) with monovascular coronary artery disease, 623 patients (34%) with bivascular coronary artery disease, 535 patients (29%) with trivascular coronary artery disease. Peripheral arteriography (injection of contrast material into the thoracic and abdominal aorta) was also performed to detect aortic aneurysms in 1844 patients with significant ATS.

The mean age in the 1844 patients who underwent coronary angiography was 63 ± 12.5 years, higher in those diagnosed with aortic aneurysm (70 ± 7.5 years) than of those without aortic aneurysm (62 ± 8.5 years, $p < 0.005$). In the group of patients diagnosed with aortic aneurysm, there was a higher proportion of those over 65 years compared to patients without aortic aneurysm (60% vs 46.7%, $p < 0.001$). Considering cardiovascular risk factors, patients with aortic aneurysm were more likely to be male (75% vs 68.9%, $p < 0.005$), smokers (61% vs 48.5%, $p < 0.001$), dyslipidemic (60% vs 52.8%, $p < 0.005$). In the group of patients without aortic aneurysm, there was a higher incidence of diabetes mellitus, but without reaching statistical significance (21% vs 15%, $P = 0.694$). There were no significant

differences in patients with hypertension between patients with and without aortic aneurysm (70.2% vs 67.5%, $P=0.730$).

A higher incidence of aortic aneurysms was observed in patients with trivascular coronary artery disease (40% vs 26.75%, $p<0.001$) while in patients with monovascular coronary artery disease (38.14% vs 37%, $p=0.823$) or bivascular coronary artery disease (35% vs 33.5%, $p=0.674$) the incidence was similar.

The prevalence of aortic aneurysms was 17% (312 patients). Of the aortic aneurysms (312 patients) most were abdominal aortic aneurysms (AAA-173 patients, 9.4%), followed by thoracic aortic dilations (DAT-88 patients, 4.8%), thoracic aneurysms (AAT-38 patients, 2.1%) and thoracoabdominal aneurysms (TAA-13 patients, 0.7%). Thoracic aortic dilation was considered if the thoracic aorta was between 4-4.5 cm, and if it was more than 4.5 cm the term thoracic aortic aneurysm was used.

Dilation of the thoracic aorta (diameter between 4-4.5 cm) was diagnosed in 88 patients (prevalence 4.8%) - figures 7,8,9, thoracic aortic aneurysm (diameter over 4.5 cm) in 38 patients (prevalence 2.1%) - of which 5 patients had diameter over 5 cm (prevalence 0.27%).

Out of the abdominal aortic aneurysms, 59 patients (34.1%) had a diameter between 3.0-3.9 cm, 60 patients (34.6%) had a diameter between 4.0-4.9 cm and 54 patients (31%) had a diameter >5.0 cm.

For those with thoracic aneurysm the prevalence was higher in females (3.43% vs 1.47%, $p < 0.005$), and for AAA the prevalence was higher in males (11.38% vs 4.7%, $p < 0.0001$)

Abdominal aortic aneurysms had a higher prevalence in those over 65 years of age (12.5% vs 3.25%, $p < 0.001$), men (11.38% vs 4.7%, $p < 0.001$), smokers (12.5% vs 3.25%, $p < 0.0001$), dyslipidemia (11% vs 7.4%, $p < 0.005$) as well as in those with trivascular coronary artery disease (13.6% vs 6.7% in those with monovascular disease, $p < 0.005$).

The incidence of thoracic aortic aneurysms could not be correlated with the classical cardiovascular risk factors except hypertension. In hypertensive patients the prevalence of thoracic aortic aneurysms was 2.4% vs 1.35% in those without hypertension, $p < 0.005$.

A total of 13 patients were diagnosed with thoraco-abdominal aneurysms (a prevalence of 0.76%). Risk factors in this category included an increased incidence of hypertension and dyslipidemia.

In multivariate analysis, the presence of abdominal aortic aneurysms was positively correlated with age over 65 years (OR=2.1, 95%CI [1.51-2.91]), male sex (OR=2.6, 95%CI [1.69-4.00]), smoking status (OR=2, 95%CI [1.44-2.78]) and trivascular coronary artery disease (OR=1.91, 95%CI [1.38-2.61]). AAAs were not associated with hypertension (OR=0.66, 95%CI [0.48-0.91]) or diabetes mellitus (OR=0.82, 95%CI [0.56-1.24]). Also in this analysis, TAA was positively associated with hypertension (OR=1.78, 95%CI [0.81-3.91]), with no association with age over 65 years (OR=0.9, 95%CI [0.47-1.73]), male sex (OR=0.41, 95%CI [0.22-0.79]), smoking status (OR=0.8, 95%CI [0.42-1.53]), dyslipidemia (OR=0.61, 95%CI [0.31-1.1]), trivascular coronary artery disease (OR=0.72, 95%CI [0.34-1.54]), or diabetes mellitus (OR=0.74, 95%CI [0.30-1.79]).

II.2. STUDY 2. ANATOMICAL FACTORS INFLUENCING ENDOVASCULAR REPAIR OF ABDOMINAL AORTIC ANEURYSMS

II.2.1 OBJECTIVES

The objective of this second study was to identify the favorable anatomy for endovascular repair of AAA and TAA in patients with coronary artery disease (coronary atherosclerosis >50% in at least one large epicardial artery), who were also diagnosed with AAA and/or TAA. This is very important because endovascular treatment is a modern, less invasive method for the treatment of thoracic as well as abdominal aneurysms (27-29) and has been successfully implemented in specialized centers in Romania. Aneurysm anatomy plays a very important role in the success of endovascular repair procedures. Thus, a proper selection based on aneurysm anatomy is very important before surgery, which is correlated with patients' prognosis.

II.2.2. MATERIALS AND METHODS

The study included patients with exertional angina pectoris with an indication for coronary angiography who were referred to the Institute of Cardiovascular Diseases Timișoara (IBCV), a tertiary center in the western part of Romania. The inclusion and exclusion criteria were similar to those of the first study, on the prevalence of aortic aneurysms.

All patients who had atherosclerotic coronary artery disease (>50% stenosis in at least one large epicardial coronary artery) had aortic arteriography. Patients with coronary arteries without significant atherosclerotic lesions in the coronary arteries (stenosis <50% in the coronary arteries³⁴), visually estimated on coronary angiography and confirmed by quantitative coronary angiography (QCA), were also excluded from the final analysis. Aortic arteriography was performed using a 6F pigtail catheter through which two injections of contrast

(20 mL at 25 mL/min) were made using an Angiomat at the level of the aortic arch (to define the aorta at the annulus, ascending aorta, aortic arch, and descending aorta up to the level of the diaphragm) and at the level of the suprarenal abdominal aorta (to define the abdominal aorta and iliac arteries bilaterally). Those with a diameter greater than 3 cm were diagnosed as AAA (35). In the thoracic aorta, a diameter greater than 4 cm was termed thoracic aortic dilatation (TAD), and greater than 4.5 cm thoracic aortic aneurysm (TAA) (35)

Patients who were found to have a diameter greater than 4 cm in the abdominal aorta and 4.5 cm in the thoracic aorta were referred for CT angiography to better define and anatomically characterize the AA. An informed consent was signed by the patients before performing coronary angiography and aortography. The study was approved by the ethics committee of IBCV Timisoara.

In those in whom an AA was detected and indicated for repair (surgical or interventional), CT angiography was performed. Aneurysm description followed certain anatomical parameters to identify patients who would be suitable for endovascular aneurysm repair.

The anatomy of aneurysms >5 cm was compared with the standard indications for use (standard IFU) recommended for most endovascular stent graft manufacturers, as well as the extended indications (extended IFU).

Patients with thoraco-abdominal aneurysms were excluded from the anatomical analysis that aimed to identify the anatomy of aneurysms favorable for endovascular repair, entering only abdominal aortic aneurysms with a diameter greater than 5 cm and thoracic aortic aneurysms with a diameter greater than 5 cm.

II.2.3. RESULTS

Abdominal aortic aneurysms with a diameter >5 cm were identified in 54 patients (prevalence 2.92%) and TAAs with a diameter >5.5 cm in 5 patients (prevalence 0.27%). Due to the small number of patients with thoracic aortic aneurysm identified in our study (despite the higher prevalence compared to the general population: 0.27 per 100 vs 5 per 100,000), they were not included in the final anatomical analysis. In the 5 cases interventional endovascular or surgical repair was determined individually according to the particularities of each case.

The mean age of patients with AAA >5cm was 67.3 ± 6.2 years, 80.7% (42 patients) were male

At initial evaluation, after using the standard criteria, only 19 patients (36.5%) had favorable anatomy for endovascular repair, increasing to 55.7% (29 patients) after applying the extended criteria - Figure 26.

Patients with unfavorable anatomy for endovascular repair (35 patients) mostly had small aneurysm neck length (60%, 21 patients), large aneurysm neck diameter (25.8%, 9 patients), as well as a large infrarenal angle (8.5%, 3 patients) or inadequate iliac artery diameter (5.7%, 2 patients). Tortuosity of the aorta or iliac arteries assessed by the tortuosity index did not cause any difficulties regarding arterial access.

Females were older than males (74.6 ± 11.2 years vs 65.7 ± 14.2 years, $p < 0.01$), with shorter neck length (18.24 ± 12.7 mm vs 22.5 ± 13.9 mm, $p < 0.05$), larger infrarenal angle ($59.4 \pm 4.8^\circ$ vs $42.5 \pm 24.5^\circ$, $p < 0.05$), and smaller iliac artery diameter (5.4 ± 1.2 mm vs 8.3 ± 1.8 mm, $p < 0.05$). These aspects explain why women have a more unfavorable anatomy for endovascular repair than men (for standard criteria IFU 21% vs 37%, $p < 0.001$, and for extended criteria IFU 28% vs 55%, $p < 0.001$).

In patients who underwent surgery or those who died as a result of ruptured abdominal aortic aneurysm wall, the bioptic examination of tissue

fragments was performed. This revealed a non-uniform thickening of the arterial wall, with increased collagen fibers, predominantly in the inner and media layers.

II.3. STUDY 3. CORRELATION BETWEEN SERUM MMP-9/D-DIMER MARKER LEVELS AND ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM

II.3.1. OBJECTIVES

The objective of the third study was to establish a correlation between serum levels of MMP-9 and/or D-Dimers and AAA prevalence in patients with atherosclerotic coronary artery disease. This could lead to the improvement of current screening methods for the diagnosis of AA, especially in a population at high cardiovascular risk such as patients with atherosclerotic coronary artery disease.

II.3.2. MATERIALS AND METHODS

Patients with stable angina pectoris and an indication for invasive coronary angiography who were referred to the Institute of Cardiovascular Diseases Timișoara were included in our study. The inclusion and exclusion criteria were similar to those of the first study. An important part of our study was to identify possible laboratory markers that might correlate with the presence and diameter of AA, especially AAA. After performing coronary angiography and peripheral aortography, patients were divided into three categories.

1. Patients with angina pectoris and significant coronary artery disease and AA
2. Patients with angina pectoris and significant coronary artery disease without AA

3. Patients with angina pectoris without significant coronary artery disease or AA

50 patients from each category were selected and their MMP-9 and D-dimer levels were statistically analyzed.

The following patients were excluded: patients with acute coronary syndrome (unstable angina, NSTEMI or STEMI), chronic kidney disease (GFR <30 ml/min/1.73m²), heart failure with LVEF<35%, anemia, pregnancy, contrast allergy, aortic dissection, pulmonary embolism.

All patients from the three groups had highly sensitive troponins, CK-MB, D-dimer, and MMP-9 detected in addition to routine analysis. The enzyme-linked immunoassay (ELISA) technique from R&D Systems (Minneapolis, MN, USA) was used to measure MMP-9 levels, with data expressed in ng/mL.

MMP-9 levels were also measured in biopsies from patients who had ruptured or operated AA, all of whom had significant ATS lesions in the coronary arteries

II.3.3. RESULTS

The mean age in the three groups was 65.7± 8.17 (group A), 62.35± 7.95 (group B) and 61.5± 9.03 years (group C), respectively, with no significant differences (p=0.816).

In terms of gender, women were found to be better represented in group C (angina pectoris without significant TSA) compared to groups A and B, p<0.005. In group B (angina pectoris with significant TSA in the coronary arteries) a higher percentage of diabetic patients was found compared to groups A and C, p < 0.005. Cholesterol and especially LDL-cholesterol levels were higher in the groups with significant atherosclerosis (A and B) compared to group C, p<0.005. In group C a higher HDL-cholesterol level was found compared to group A and B, but without reaching statistical significance.

For patients diagnosed with significant coronary artery disease and AAA (group A) the mean MMP-9 value was 96.5 ± 16.9 ng/mL (interquartile range 31-134 ng/mL), for those with significant coronary artery disease without AAA (group B), the mean value was 48.7 ± 10.5 ng/mL. In patients without significant coronary artery disease and without AAA (control group, group C) the mean MMP-9 value was 23.4 ± 8.4 ng/mL.

From these results, it can be observed that MMP-9 values were statistically significantly higher in group A compared to group B ($p=0.017$) and in group A compared to group C ($p=0.001$).

D-Dimer levels were also higher in the group of patients with significant coronary artery disease and AAA (group A) compared to those without AAA (group B and C), $p<0.001$. There was no correlation between the increased MMP-9 level in group A and aneurysm diameter (Spearman correlation $\rho=0.203$) and between the D-dimer levels and aneurysm diameter.

III. CONCLUSIONS

1. Current screening programs for the diagnosis of AAA do not cover all risk categories and are mostly limited to male smokers over 65 years of age.

2. There are no screening programs for the diagnosis of abdominal aortic dilatation/aneurysm.

3. In patients with significant atherosclerotic coronary artery disease in South-Western Romania there is an increased incidence of aortic aneurysms compared to the general population. The highest incidence is found in abdominal aortic aneurysms and thoracic aortic dilatation, well above the average in the general population.

4. There is a correlation between the presence of cardiovascular risk factors (age over 65 years, male sex, smoking, dyslipidemia) and the diagnosis of abdominal aortic aneurysm in this population.

5. Among cardiovascular risk factors, only hypertension was correlated with the prevalence of thoracic aortic dilatation/aneurysms.

6. In patients with significant atherosclerotic coronary artery disease and cardiovascular risk factors (age over 65 years, smoking, dyslipidemia, male sex) screening for AAA is necessary, as in those with hypertension screening for thoracic aortic dilatation is necessary.

7. In patients with significant atherosclerotic coronary artery disease, AAA with diameter greater than 5 cm and indication for repair, only 36.5% present a favorable anatomy for endovascular repair when using the manufacturer's standard IFU criteria. This percentage increases to 55% when extended IFU criteria are used.

8. The most common anatomical factor hampering endovascular repair is the short neck of the aneurysm, followed by enlarged neck diameter and infrarenal angle.

9. Patients with AAA and significant coronary artery disease have higher levels of MMP-9 and D-Dimers compared with those with significant coronary artery disease without AAA or those with insignificant coronary atherosclerosis.

10. Elevated MMP-9 and D-Dimer levels can be used as a screening method for the diagnosis of AAA in patients with significant atherosclerotic coronary artery disease.

11. Increased levels of MMP-9 and D-Dimers did not correlate with AAA diameter.

REFERENCES

Uncategorized References

1. Aggarwal S, Qamar A, Sharma V, Sharma A. Abdominal aortic aneurysm: A comprehensive review. *Exp Clin Cardiol*. 2011;16(1):11-5.
2. Fleming C, Whitlock EP, Beil TL, Lederle FA. Screening for abdominal aortic aneurysm: a best-evidence systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2005;142(3):203-11.
3. Schermerhorn M. A 66-year-old man with an abdominal aortic aneurysm: review of screening and treatment. *Jama*. 2009;302(18):2015-22.
4. McPhee JT, Hill JS, Eslami MH. The impact of gender on presentation, therapy, and mortality of abdominal aortic aneurysm in the United States, 2001-2004. *Journal of vascular surgery*. 2007;45(5):891-9.
5. Bengtsson H, Bergqvist D. Ruptured abdominal aortic aneurysm: a population-based study. *Journal of vascular surgery*. 1993;18(1):74-80.
6. Kantonen I, Lepäntalo M, Brommels M, Luther M, Salenius J-P, Ylönen K, et al. Mortality in ruptured abdominal aortic aneurysms. *European journal of vascular and endovascular surgery*. 1999;17(3):208-12.
7. Harris LM, Faggioli GL, Fiedler R, Curl GR, Ricotta JJ. Ruptured abdominal aortic aneurysms: factors affecting mortality rates. *J Vasc Surg*. 1991;14(6):812-8; discussion 9-20.
8. Akkersdijk G, Van der Graaf Y, Van Bockel J, De Vries A, Eikelboom B. Mortality rates associated with operative treatment of infrarenal abdominal aortic aneurysm in The Netherlands. *Journal of British Surgery*. 1994;81(5):706-9.
9. Visser P, Akkersdijk G, Blankensteijn J. In-hospital operative mortality of ruptured abdominal aortic aneurysm: a population-based analysis of 5593 patients in The Netherlands over a 10-year period. *European journal of vascular and endovascular surgery*. 2005;30(4):359-64.
10. Hallin A, Bergqvist D, Holmberg L. Literature review of surgical management of abdominal aortic aneurysm. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2001;22(3):197-204.
11. Bown M, Sutton A, Bell P, Bell P, Sayers R. A meta-analysis of 50 years of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *British Journal of Surgery*. 2002;89(6):714-30.
12. Hoornweg LL, Storm-Versloot MN, Ubbink DT, Koelemay MJW, Legemate DA, Balm R. Meta Analysis on Mortality of Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2008;35(5):558-70.
13. Gao J, Cao H, Hu G, Wu Y, Xu Y, Cui H, et al. The mechanism and therapy of aortic aneurysms. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023;8(1):55.
14. Reed D, Reed C, Stemmermann G, Hayashi T. Are aortic aneurysms caused by atherosclerosis? *Circulation*. 1992;85(1):205-11.

15. Golledge J, Muller J, Daugherty A, Norman P. Abdominal aortic aneurysm: pathogenesis and implications for management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(12):2605-13.
16. Clift PF, Cervi E. A review of thoracic aortic aneurysm disease. *Echo Res Pract.* 2020;7(1):R1-r10.
17. Senser EM, Misra S, Henkin S. Thoracic aortic aneurysm: A Clinical Review. *Cardiology Clinics.* 2021;39(4):505-15.
18. Tillman K, Lee OD, Whitty K. Abdominal Abdominal Aortic Aneurysm: An Often Asymptomatic and Fatal Men's Health Issue. *American Journal of Men's Health.* 2013;7(2):163-8.
19. Ahmed S, Mitsky J, Rawal U, Sheth S, Bronner J. Asymptomatic Abdominal Abdominal Aortic Aneurysm: Standardizing Reporting Recommendations at a Large Multistate Radiology Practice. *Journal of the American College of Radiology.* 2021;18(9):1317-23.
20. Clift PF, Cervi E. A Review of Thoracic Aortic Aneurysm Disease. *Echo Research & Practice.* 2020;7(1):R1-R10.
21. Koba A, Yamagishi K, Sairenchi T, Noda H, Irie F, Takizawa N, et al. Risk Factors for Mortality From Aortic Aneurysm and Dissection: Results From a 26-Year Follow-Up of a Community-Based Population. *Journal of the American Heart Association.* 2023;12(8):e027045.
22. Guo MH, Appoo JJ, Saczkowski R, Smith HN, Ouzounian M, Gregory AJ, et al. Association of Mortality and Acute Aortic Events With Ascending Aortic Aneurysm: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open.* 2018;1(4):e181281-e.
23. Force UPST. Screening for Abdominal Aortic Aneurysm: US Preventive Services Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2019;322(22):2211-8.
24. Ying AJ, Affan ET. Abdominal Aortic Aneurysm Screening: A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Cost. *Ann Vasc Surg.* 2019;54:298-303.e3.
25. Pena RCF, Hofmann Bowman MA, Ahmad M, Pham J, Kline-Rogers E, Case MJ, et al. An assessment of the current medical management of thoracic aortic disease: A patient-centered scoping literature review. *Seminars in Vascular Surgery.* 2022;35(1):16-34.
26. Golledge J, Thanigaimani S, Powell JT, Tsao PS. Pathogenesis and management of abdominal aortic aneurysm. *European Heart Journal.* 2023;44(29):2682-97.
27. Tan G, Khoo P, Chan K. A review of endovascular treatment of thoracic aortic disease. *Ann R Coll Surg Engl.* 2018;100(8):1-6.
28. Bakewell R, Krokidis M, Winterbottom A. Endovascular Abdominal Abdominal Aortic Aneurysm Repair: Overview of Current Guidance, Strategies, and New Technologies, Perspectives from the United Kingdom. *J Clin Med.* 2022;11(18).
29. Matar A, Arnaoutakis DJ. Endovascular treatment of thoracoabdominal aortic aneurysms. *Seminars in Vascular Surgery.* 2021;34(4):205-14.
30. Matsumoto T. Anatomy and Physiology for the Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Ann Vasc Dis.* 2019;12(3):329-33.

31. Kurvers H, Veith FJ, Lipsitz EC, Ohki T, Gargiulo NJ, Cayne NS, et al. Discontinuous, staccato growth of abdominal aortic aneurysms. *J Am Coll Surg*. 2004;199(5):709-15.
32. Cox J, Naylor CD. The Canadian Cardiovascular Society grading scale for angina pectoris: is it time for refinements? *Ann Intern Med*. 1992;117(8):677-83.
33. Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol*. 2002;18(4):371-9.
34. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *Jama*. 2005;293(4):477-84.
35. Isselbacher EM, Preventza O, Black JH, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;146(24):e334-e482.