

I.O.S.U.D. - Universitatea de Vest "Vasile Goldiș" din Arad
ȘCOALA DOCTORALĂ MULTIDISCIPLINARĂ

Arad, 2025



TEZA DE DOCTORAT

Managementul congestiei la pacientul cu insuficiență cardiacă acută prin adăugarea Dapagliflozin la terapia convențională și utilizarea biomarkerului CD146

Doctorand: **Daniela Hoza (Mocan)**

Conducător de doctorat: **Prof. univ. dr. Maria Pușchiță**



PhD THESIS

Management of congestion in the patient with acute heart failure through the addition of Dapagliflozin to conventional therapy and the use of the biomarker CD146

PhD Student: **Daniela Hoza (Mocan)**

Scientific supervisor: **Prof.univ.dr. Maria Pușchiță**



CUPRINS

INTRODUCERE	13
PARTE GENERALĂ	15
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	15
CAPITOLUL 1. CONGESTIA - TRĂSĂTURA DISTINCTĂ A INSUFICIENȚEI CARDIACE	18
1.1 Insuficiența cardiacă	18
1.1.1. Definiție	18
1.1.2 Clasificări ale insuficienței cardiace și încadrarea pacienților în diverse profiluri	19
1.2 Congestia - emblemă a insuficienței cardiace, vechi abordări, noi paradigme	21
1.2.1. Mecanisme fiziopatologice	22
CAPITOLUL 2. MANAGEMENTUL INSUFICIENȚEI CARDIACE CU AJUTORUL BIOMARKERILOR, SCORURILOR CLINICE ȘI IMAGISTICII MULTIMODALE	29
2.1. Biomarkerii -instrumente utile de diagnostic și prognostic	29
2.1.1 Biomarkerul CD146	30
2.1.2 Antigenul carbohidrat CA 125	39
2.1.3 Adrenomedulina (ADM) – biomarker al congestiei și homeostaziei vasculare	40
2.1.4 Proteina ST2 (Suppression of Tumorigenicity 2) – marker al remodelării miocardice și stratificării riscului	42
2.1.5 Biomarkeri endoteliali	42
2.2 Scoruri clinice de congestie în insuficiența cardiacă	44
2.2.1 Scorul EVEREST	45
2.3 Abordarea multimodală imagistică și clinică în insuficiența cardiacă acută	48
2.3.1 Ecografia	49
2.3.2 Radiografia toracică	51
2.3.3 Tomografia computerizată	52
2.3.4 Bioimpedanța toracică	52
2.3.5 Cateterismul cardiac	52
CAPITOLUL 3. TRATAMENTUL CONGESTIEI ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ	53
3.1 Decongestia în insuficiența cardiacă: importanță, evaluare și prevenție	53
3.1.1 Importanța decongestiei în insuficiența cardiacă	53
3.1.2 Limitările evaluării decongestiei	54
3.1.3 Prevenirea congestiei reziduale	54
3.2 Terapiile convenționale în insuficiența cardiacă	55
3.2.1 Terapie diuretică	55
3.2.2 Alternative terapeutice și tratamente emergente	55
3.3 Inhibitorii co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2)	57
3.3.1 Prezentare generală și recomandări actuale în insuficiența cardiacă	57
3.3.2 Mecanisme fiziopatologice și farmacologice ale inhibitorilor SGLT2	58
3.3.3 Beneficiile clinice demonstrate ale Dapagliflozin și ale clasei iSGLT2	62
3.3.4 Compararea inhibitorilor SGLT2 cu diureticile convenționale în insuficiența cardiacă	66
3.3.5 Combinația Dapagliflozin – diuretic de ansă în decongestionarea insuficienței cardiace acute	68
3.3.6 Principalele evidențe clinice și direcții viitoare	69

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	72
CAPITOLUL 4. IPOTEZA DE LUCRU/ SCOP/ OBIECTIVE GENERALE	74
CAPITOLUL 5. MANAGEMENTUL CONGESTIEI ACUTE ȘI REZIDUALE LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ ACUTĂ PRIN ADĂUGAREA DAPAGLIFLOZIN (INHIBITOR SGLT2) LA TERAPIA CU DIURETICE DE ANSĂ INTRAVENTOASE – STUDIUL ENDORSE-HF	81
5.1. Ipoteză/ scop/ obiective	81
5.2. Materiale și metode	82
5.3. Rezultate	92
5.4. Discuții	120
5.5 Concluzii	124
CAPITOLUL 6. ROLUL COMBINAT AL CD146, NT-PROBNP ȘI SCORULUI EVEREST ÎN APRECIEREA CONGESTIEI ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ	128
6.1. Ipoteză/ scop/ obiective	128
6.2. Materiale și metode	128
6.3. Rezultate	135
6.4. Discuții	175
6.5. Concluzii	175
CAPITOLUL 7. DISCUȚII GENERALE	179
CAPITOLUL 8. CONCLUZII GENERALE	184
CAPITOLUL 9. ORIGINALITATE ȘI CONTRIBUȚII INOVATIVE ALE TEZEI	186
CAPITOLUL 10. ÎNCHEIERE	188
BIBLIOGRAFIE	190
LISTA DE PUBLICAȚII	223
ANEXE	224

PARTEA GENERALĂ

STADIUL CUNOAȘTERII ÎN DOMENIU

Bolile cardiovasculare continuă să constituie principala cauză de morbiditate și mortalitate la nivel global, având un impact major asupra sistemelor de sănătate prin ratele ridicate de spitalizare și prin costurile asociate [1]. În cadrul acestui spectru patologic, insuficiența cardiacă cronică (ICC) ocupă un loc central, fiind principala cauză de internare la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani [2–4]. Forma acută, fie de novo, fie prin decompensarea unei insuficiențe cardiace cronice, are ca mecanism fiziopatologic central congestia sistemică și pulmonară [4–9]. Congestia reprezintă trăsătura fiziopatologică esențială a bolii, fiind cauzată de retenția excesivă de sodiu și apă și de creșterea presiunilor de umplere ventriculară, cu impact sistemic multiplu [5,6,9]. Alterările structurale, funcționale și hemodinamice, precum suprasarcina de volum, pierderea masei contractile și disfuncția diastolică, contribuie la perpetuarea procesului de remodelare maladaptativă [4–6].

Biomarkerii moleculari au un rol esențial în diagnostic, prognostic și monitorizare. Pe lângă peptidele natriuretice și troponine, CD146 a fost propus ca marker emergent de disfuncție endotelială și permeabilitate vasculară. Descoperit ca MCAM în 1987 și recunoscut ulterior ca CD146, acest marker reflectă disfuncția microvasculară asociată congestiei venoase [6–10]. Nivelurile serice crescute de sCD146 corelează cu severitatea congestiei și răspunsul la tratament, sugerând utilitate diagnostică și prognostică în insuficiența cardiacă acută [4–7,11].

Introducerea inhibitorilor SGLT2, în special Dapagliflozin, a marcat un progres terapeutic important în insuficiența cardiacă, cu efecte natriuretice și de protecție renală complementare diureticelor de ansă. Studiile au demonstrat reducerea spitalizărilor și mortalității cardiovasculare atât la pacienții diabetici, cât și la cei non-diabetici, ceea ce a condus la includerea rapidă în ghidurile pentru IC [6,12,13]. Integrarea biomarkerilor emergenți precum sCD146 și a terapiilor inovatoare precum Dapagliflozin în strategiile de tratament poate îmbunătăți stratificarea riscului, personalizarea terapiei și prognosticul pacienților cu insuficiență cardiacă acută caracterizată prin congestie refractară.

PARTEA SPECIALĂ

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

STUDIUL 1: MANAGEMENTUL CONGESTIEI ACUTE ȘI REZIDUALE LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ ACUTĂ PRIN ADĂUGAREA DAPAGLIFLOZIN (INHIBITOR SGLT2) LA TERAPIA CU DIURETICE DE ANSĂ INTRAVENOASE – STUDIUL ENDORSE-HF

Ipoteză/Scop/obiective

Ipoteza studiului pornește de la premisa că adăugarea timpurie a Dapagliflozin, inhibitor SGLT2, la terapia standard cu diuretice de ansă intravenoase, poate contribui la o decongestie mai eficientă la pacienții cu insuficiență cardiacă acută, prin mecanisme natriuretice și hemodinamice complementare, și că biomarkerul sCD146 poate oferi o evaluare mai precisă a statusului congestiv decât markerii convenționali.

Obiectiv principal: Evaluarea impactului adăugării Dapagliflozin asupra controlului congestiei la pacienții cu ICA.

Obiective secundare:

- Compararea evoluției clinice, paraclinice și imagistice între grupul cu Dapagliflozin și grupul de control;
- Determinarea valorii sCD146 în evaluarea congestiei sistemice și reziduale;
- Corelarea sCD146 cu NT-proBNP, scorul EVEREST și parametrii ecografici;
- Explorarea utilității sCD146 ca instrument de stratificare și ghidare terapeutică;
- Monitorizarea siguranței administrării precoce a Dapagliflozin în faza acută;
- Elaborarea unui profil integrat clinico-biologic și imagistic de congestie.

Materiale și metode

Studiul este un trial clinic prospectiv, randomizat, controlat, unicentric, realizat în Secția de Cardiologie și Terapie Intensivă Coronariană a Spitalului Clinic Județean de Urgență Arad.

Cercetarea a respectat Declarația de la Helsinki, cu aprobări etice obținute (nr. 11/26.03.2024 și nr. 41/21.08.2021).

Criteriile de includere au vizat pacienți cu insuficiență cardiacă acută, cu semne clinice/paraclinice de congestie, NT-proBNP ≥ 400 pg/mL și funcție renală păstrată (eGFR > 25 mL/min/1,73 m²). Au fost excluși pacienții cu infecții active, neoplazii evolutive, stenoză aortică severă, exacerbări BPOC, embolie pulmonară acută sau sindrom coronarian acut.

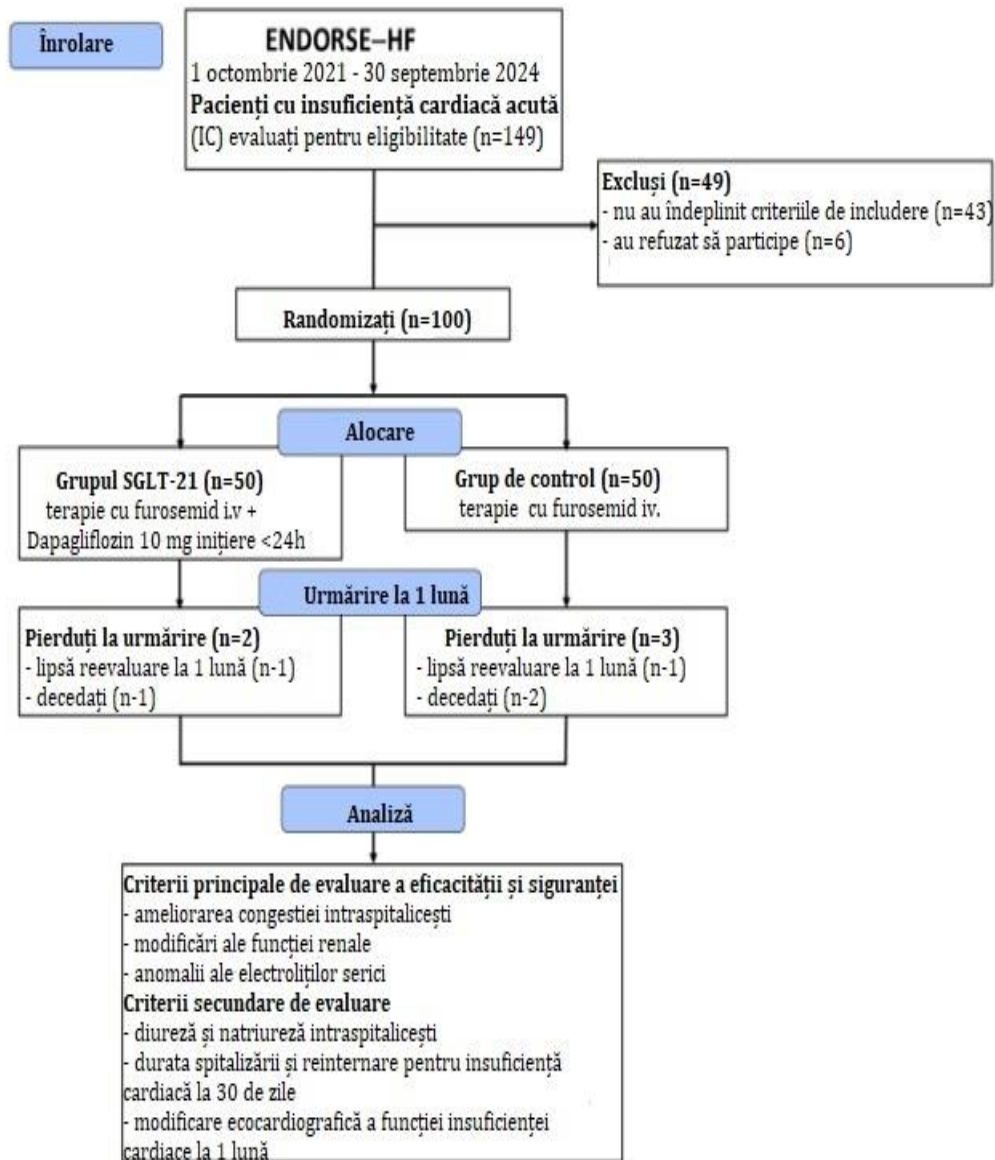


Figura 1. Studiul ENDORSE-HF

Au fost evaluați 149 de pacienți, din care 100 au fost incluși și randomizați 1:1: un grup control (furosemid intravenos) și un grup intervenție (furosemid + Dapagliflozin). După două pierderi la follow-up, au fost analizați 98 de pacienți.

Evaluările s-au realizat la internare, externare și la 30 de zile postexternare, incluzând parametri clinici (greutate, TA, FC, SpO₂, scor EVEREST), diureză și natriureză zilnică, ecocardiografie completă (FEVS, VTD, PSAP, VCI, GLS), ecografie pulmonară (linii B) și biomarkeri (NT-proBNP, sCD146), cu analize ELISA pentru sCD146 efectuate în colaborare cu Laboratorul Spitalului Județean de Urgență Arad.

Terapia diuretică intravenoasă a urmat un protocol standardizat în ambele brațe ale studiului. La pacienții fără expunere anterioară, furosemidul IV a fost administrat în funcție de statusul clinic, cu obiectiv de diureză de 3–4 L în primele 48–72 ore, ajustările fiind făcute în funcție de semnele de congestie și parametrii volefici.

Datele au fost analizate cu IBM SPSS v.20 și R v.4.3.1. Dimensiunea eșantionului a fost calculată conform Cohen ($d = 0,6$; putere 80%; $\alpha = 0,05$). Variabilele normale au fost comparate cu Student t-test, cele non-normale cu Mann–Whitney U/Kruskal–Wallis, iar variabilele categorice cu chi-pătrat sau Fisher; normalitatea a fost verificată prin Kolmogorov–Smirnov.

Rezultate

Caracteristicile populației de studiu

Din 149 de pacienți evaluați, 100 au fost randomizați în două grupuri: Dapagliflozin + furosemid ($n=50$) și furosemid standard ($n=50$). După excluderea a doi pacienți pierduți la follow-up, analiza finală a inclus 98 de cazuri. Vârsta medie a fost de 64 de ani, fără diferențe semnificative între grupuri. FEVS medie a fost de 27%, indicând disfuncție sistolică severă, iar NT-proBNP mediu a fost de 11.573 pg/mL, reflectând congestie avansată.

Comorbiditățile au fost similar distribuite, cu excepția bolii cronice de rinichi, mai frecventă în grupul de control (26%). Grupul Dapagliflozin a prezentat o congestie pulmonară mai severă inițial, evidențiată printr-un număr semnificativ mai mare de linii B (35 vs. 25; $p<0,0001$). Diferențele inițiale au fost ajustate statistic. Populația studiată a fost reprezentativă pentru cazuri severe de ICA cu congestie mixtă.

Tabel 1. Caracteristicile populației de studiu

Caracteristicile de bază	Grup SGLT2i (N=49)	Grupul de control (N=49)	p-value ^{(a),(b),(c)}
Vârsta [ani] ^(a)	63.63 ± 10.95	65.31 ± 10.82	0.488
Sex M ^(b)	40 (81.6%)	42 (85.7%)	0.585
IMC			
Femei ^(a)	27.39 ± 5.08	23.73 ± 2.67	0.174
Bărbați ^(a)	28.49 ± 5.65	29.12 ± 9.03	0.864
Istoric medical			
Fibrilație atrială ^(b)	16 (32.7%)	20 (40.8%)	0.402
Diabet zaharat ^(b)	10 (20.4%)	15 (30.6%)	0.247
BCR ^(b)	5 (10.2%)	13 (26.5%)	0.037*
BC ^(b)	14 (28.6%)	10 (20.4%)	0.347
Parametrii clinici			
TAs ^(a)	138.67 ± 27.07	140.06 ± 22.93	0.713
FC ^(a)	100.9 ± 25.37	102.41 ± 26.07	0.768
Parametrii ecocardiografici			
FEVS[%] ^(a)	26.03 ± 8.81	28.13 ± 9.75	0.427
VTD ^(a)	209 ± 63.39	189.65 ± 56.8	0.072
GLS ^(a)	6.22 ± 2.57	7.27 ± 3.35	0.078
TAPSE ^(a)	16.43 ± 4.24	15.24 ± 2.38	0.252
PSAP ^(a)	47.8 ± 11.1	47.61 ± 12.57	0.778
Markeri de congestie			
Scor EVEREST ^(a)	10.08 ± 3.23	10.9 ± 2.96	0.383
Linii B ^(a)	35.08 ± 14.34	25.29 ± 11.23	<0.001**
VCI ^(a)	2.14 ± 0.519	2.18 ± 0.37	0.525
NT proBNP [pg/mL] ^(c)	10363.92 ± 7932.22 9316 (4436; 13037)	12784.55 ± 10131.97 9851 (3544; 20804)	0.426
CD 146 [pg/mL] ^(c)	1335.1 ± 608.1 1287 (782; 1854)	1446.73 ± 991.59 1230.5 (749; 2176)	0.895
Investigații de laborator			
Creatinina [mg/dL] ^(a)	1.2 ± 0.37	1.13 ± 0.29	0.539

ERFG ^(a)	70.35 ± 20.52	73.98 ± 20.05	0.486
Troponina ^(c)	110.17 ± 297.38 32.7 (21.5; 52)	174.9 ± 474.05 43.2 (21; 74.5)	0.579
Feritina [ug/L] ^(a)	145.54 ± 114.28	178.6 ± 139.51	0.192
HbA1c ^(a)	6.52 ± 1.47	6.02 ± 0.8	0.138
Glicemia ^(a)	144.92 ± 69.23	119.33 ± 39.57	0.02*
PCR ^(a)	12.8 ± 20.52	14.89 ± 14.18	0.071
Regurgitare mitrala severa ^(b)	9 (18.4%)	15 (30.6%)	0.159
Regurgitare tricuspidiană severă ^(b)	8 (16.3%)	14 (28.6%)	0.146

(a) medie ± deviație standard; test neparametric Mann-Whitney

(b) număr (procentaj); test chi-pătrat asimptotic sau testul exact Fisher

(c) medie ± deviație standard; mediană (interval intercuartilic conform criteriilor Tukey); test neparametric Mann-Whitney

Semnificație statistică: * p < 0,05; ** p < 0,01

Rezultatele comparative privind eficacitatea tratamentului

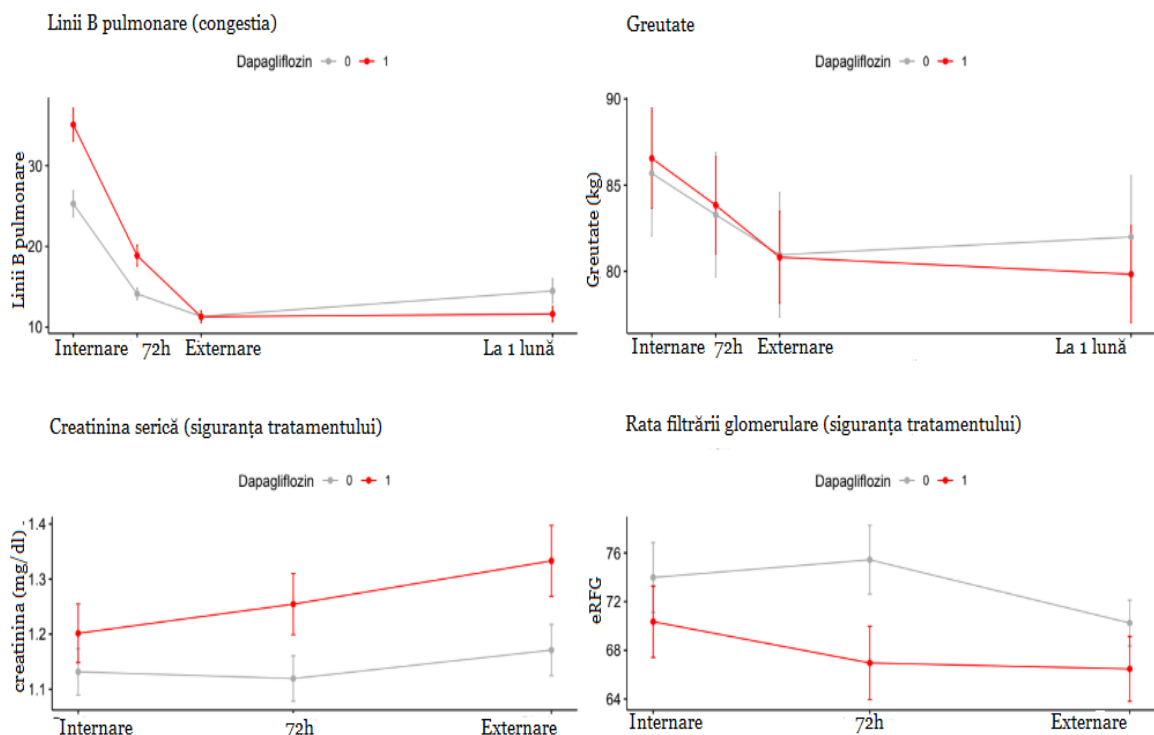


Figura 2. Rezultate comparative privind eficacitatea tratamentului cu Dapagliflozin

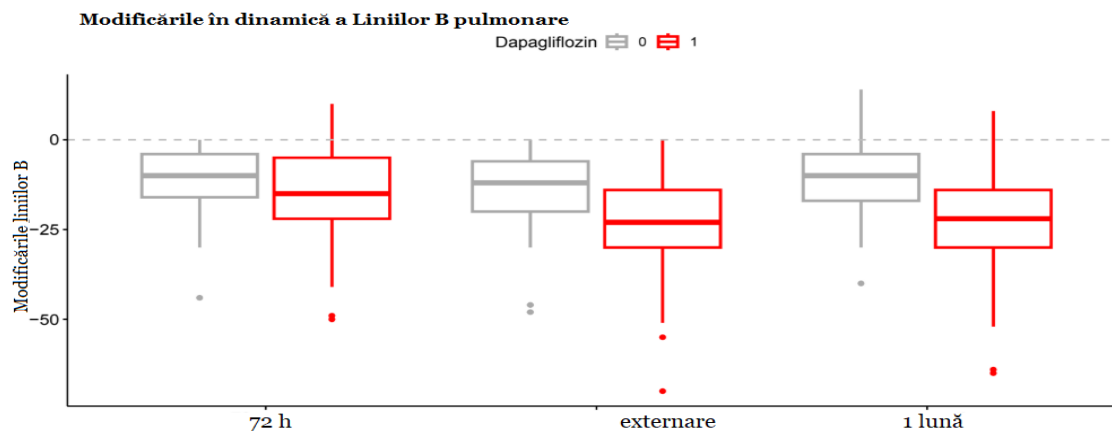


Figura 3. Modificările în dinamică a liniilor B pulmonare

Analiza comparativă a celor două grupuri terapeutice a arătat un beneficiu superior al terapiei combinate (Dapagliflozin + furosemid) în reducerea congestiei, atât pe durata spitalizării, cât și la o lună post-externare. Acest rezultat susține rolul adjuvant al Dapagliflozin în tratamentul insuficienței cardiace acute.

Scorul EVEREST a înregistrat o ameliorare comparabilă între grupuri ($-7,55 \pm 3,30$ vs. $-8,39 \pm 3,30$; $p = 0,329$), fără diferențe semnificative, deși tendința favorabilă din grupul SGLT2i poate sugera un răspuns clinic util, ce necesită validare suplimentară.

Reducerea congestiei pulmonare a fost semnificativ mai pronunțată în grupul Dapagliflozin, evidențiată prin scăderea mai mare a numărului de linii B ($-23,80 \pm 14,03$ vs. $-13,96 \pm 10,55$; $p < 0,001$), indicând o eficiență superioară în eliminarea lichidului interstițial pulmonar.

Modificarea diametrului VCI a fost similară între grupuri ($-0,652 \pm 0,464$ cm vs. $-0,695 \pm 0,487$ cm; $p = 0,669$), ceea ce sugerează un efect comparabil asupra presiunii venoase centrale și congestiei sistemice.

NT-proBNP a scăzut mai mult în grupul Dapagliflozin ($11.946 \rightarrow 6.100$ pg/mL) decât în grupul de control ($11.200 \rightarrow 7.900$ pg/mL; $p = 0,03$). Totuși, reducerea absolută medie nu a fost semnificativ diferită ($p = 0,127$), indicând o variabilitate mare a răspunsului biologic individual.

Nivelurile sCD146 au scăzut semnificativ în grupul SGLT2i ($p = 0,01$), însă diferențele absolute între grupuri nu au fost semnificative ($p = 0,702$), limitând concluziile privind efectele vasculare directe ale tratamentului.

Ambele grupuri au prezentat o scădere semnificativă a greutății corporale la externare ($p < 0,001$), dar diferența de pierdere ponderală între ele nu a fost semnificativă ($-5,73 \pm 5,88$

kg vs. $-4,72 \pm 4,91$ kg; $p = 0,108$). Terapia cu Dapagliflozin nu a influențat semnificativ markerii sistemici sau pierderea în greutate, dar a avut un impact notabil asupra congestiei pulmonare.

Evaluarea parametrilor principali privind siguranța tratamentului cu Dapagliflozin

Siguranța terapiei cu Dapagliflozin a fost evaluată prin monitorizare clinică și paraclinică riguroasă pe durata spitalizării. Parametrii vizați au inclus funcția renală, echilibrul electrolitic și statusul hemodinamic, cu accent pe riscurile de disfuncție renală acută și dezechilibre electrolitice asociate cu inhibitorii SGLT2.

Funcția renală a arătat o creștere modestă, dar semnificativă, a creatininei în grupul Dapagliflozin ($0,13 \pm 0,27$ mg/dL vs. $0,05 \pm 0,18$ mg/dL; $p = 0,032$), fără relevanță clinică. Rata filtrării glomerulare a fost similară în ambele grupuri, iar incidența deteriorării acute renale nu a diferit semnificativ ($6,1\%$ vs. $8,2\%$; $p = 0,69$), indicând o bună tolerabilitate renală.

Electroliții serici au prezentat modificări minime, fără semnificație clinică. Incidențele hiponatremiei, hipokaliemiei și hiperkaliemiei au fost comparabile între grupuri, toate dezechilibrele fiind tranzitorii și controlate terapeutic. Nu s-au înregistrat cazuri de hipotensiune severă; scăderile tensiunii arteriale sistolice au fost similare ($-25,9 \pm 23,1$ mmHg vs. $-28,0 \pm 19,8$ mmHg; $p = 0,509$), susținând tolerabilitatea hemodinamică a Dapagliflozin.

FeNa a fost paradoxal mai scăzută în grupul SGLT2i ($1,62 \pm 1,48\%$ vs. $2,32 \pm 1,88\%$; $p = 0,001$), posibil reflectând un răspuns renal adaptativ la decongestie mai rapidă sau o stare diferită de activare neurohormonală, necesitând corelare cu alți parametri clinici.

Pe parcursul spitalizării și la 30 de zile post-externare, nu au fost raportate evenimente adverse severe asociate tratamentului cu Dapagliflozin (inclusiv cetoacidoză euglicemică, infecții urogenitale, hipotensiune severă sau hipoperfuzie sistemică). Tratamentul a fost bine tolerat, fără cazuri care să necesite întrerupere.

Evaluarea parametrilor secundari privind siguranța

Volumul total de urină în primele trei zile post-randomizare a fost similar între grupuri ($7230,78 \pm 2309,22$ mL vs. $7241,67 \pm 2110,11$ mL; $p = 0,725$), indicând că Dapagliflozin nu influențează semnificativ diureza totală. Cu toate acestea, pacienții tratați cu Dapagliflozin au prezentat o natriureză semnificativ mai mare ($253,35 \pm 158,49$ mmol vs. $177,97 \pm 99,99$ mmol; $p = 0,012$), ceea ce susține un efect aditiv favorabil asupra eliminării de sodiu și decongestiei eficiente.

Doza totală de furosemid a fost ușor, dar semnificativ mai mică în grupul SGLT2i ($496,94 \pm 600,22$ mg vs. $525,92 \pm 394,81$ mg; $p = 0,034$), sugerând un potențial de reducere a expunerii la diuretice de ansă și a riscurilor asociate (hipovolemie, dezechilibre electrolitice, rezistență diuretică).

Indicatori de evoluție pe parcursul spitalizării și follow-up

Studiul ENDORSE-HF a evaluat impactul administrării precoce a Dapagliflozin asupra unor parametri specifici de spitalizare, cu relevanță practică în managementul insuficienței cardiace acute (ICA). Durata medie de spitalizare a fost mai scurtă în grupul Dapagliflozin ($6,22 \pm 2,15$ zile) comparativ cu grupul de control ($7,57 \pm 3,52$ zile), diferența fiind la limita semnificației statistice ($p = 0,056$). Pe durata spitalizării nu au fost înregistrate decese în niciunul dintre grupuri, ceea ce susține profilul de siguranță acută al terapiei.

Rata de reinternare la 30 de zile a fost identică (30,6%) în ambele grupuri, indicând că utilizarea Dapagliflozin în faza acută nu influențează riscul de recădere precoce, dar nici nu îl accentuează, ceea ce susține compatibilitatea terapiei cu tratamentele standard. La 30 de zile post-externare au fost raportate trei decese cardiovasculare: unul (2%) în grupul Dapagliflozin și două (4,1%) în grupul de control ($p = 1,00$).

Analiza exploratorie a parametrilor ecocardiografici

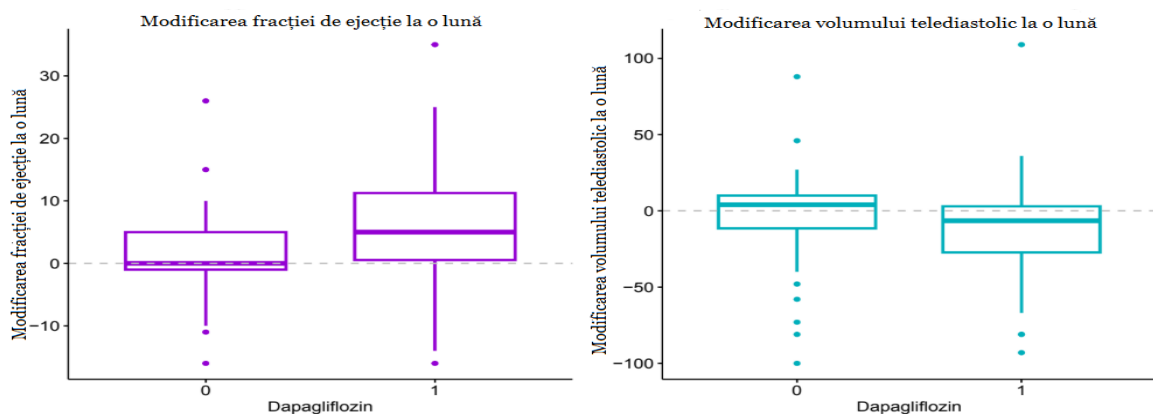


Figura 4. Analiza exploratorie a parametrilor ecocardiografici

Ecocardiografia a fost utilizată în studiul ENDORSE-HF pentru monitorizarea răspunsului funcțional și structural la tratament, la internare și la 30 de zile postexternare. Parametrii evaluați au inclus FEVS, VTD, SPAP, precum și, în cazuri selectate, GLS și strain VD. Aceste date permit o înțelegere aprofundată a efectelor terapeutice asupra miocardului și hemodinamicii.

Fracția de ejeție (FEVS) a crescut semnificativ în grupul Dapagliflozin (+5%, IQR 0,35–11,5%) față de grupul de control (0%, IQR –1–5%; $p = 0,003$), indicând o ameliorare a funcției contractile, posibilă prin reducerea stresului parietal, optimizarea volemiei și efecte metabolice directe.

Volumul telediastolic (VTD) a scăzut în grupul Dapagliflozin cu o mediană de –6,5 mL (IQR –27,5; +3), comparativ cu o creștere de +4 mL (IQR –11,5; +10) în grupul control ($p = 0,033$), ceea ce sugerează o decongestie eficientă și potențial debutul unui proces de remodelare inversă.

Presiunea sistolică în artera pulmonară (PSAP) a scăzut cu 13,5 mmHg în grupul Dapagliflozin, față de 7 mmHg în grupul control ($p = 0,052$), indicând o tendință favorabilă de reducere a presiunii pulmonare postcapilare, cu implicații în prevenirea disfuncției ventriculare drepte. Strain-ul global longitudinal (GLS) și strain-ul ventriculului drept (strain VD) au fost analizați într-un subgrup. S-au observat tendințe de ameliorare a deformării miocardice (GLS +1,45%, strain VD +2%), însă datele incomplete nu au permis comparații statistice. Aceste valori sugerează posibile îmbunătățiri subtile ale funcției miocardice precoce, detectabile anterior modificărilor convenționale.

Analiza exploratorie a modificărilor biomarkerului CD146

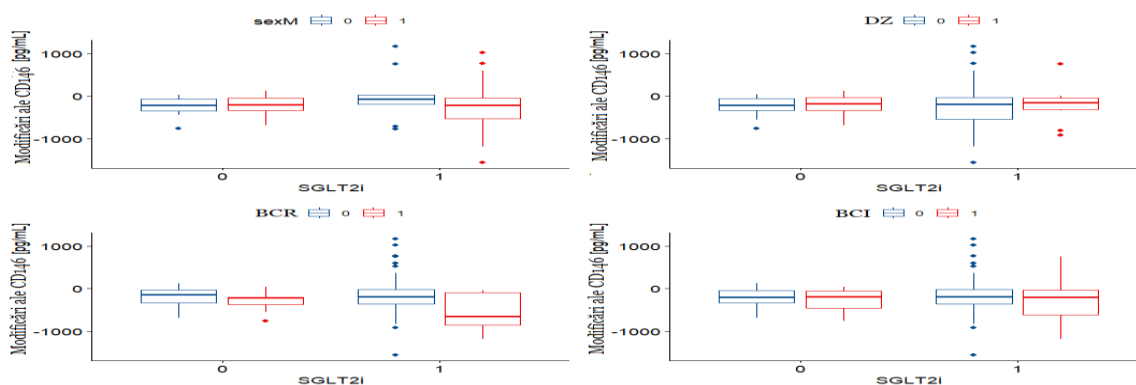


Figura 5. Analiza exploratorie a modificărilor biomarkerului CD146

Nivelurile serice de sCD146 au fost evaluate ca marker de disfuncție endotelială și potențial indicator precoce de decongestie sub tratament cu dapagliflozin. Analiza stratificată pe sex și comorbidități (DM, CKD, IHD) a arătat variații similare între sexe, o scădere mai accentuată a CD146 la pacienții cu CKD și o variabilitate crescută la cei cu diabet. În BCI s-au observat tendințe heterogene spre reducere, iar valori atipice în grupul activ au sugerat existența unui subgrup fenotipic cu răspuns vascular particular.

Concluzii

1. Inițierea timpurie a Dapagliflozin în primele 24 de ore de la internare în insuficiența cardiacă acută (ICA) s-a asociat cu o decongestie pulmonară semnificativ superioară, evidențiată prin reducerea numărului de linii B la ecografia pulmonară.
2. Administrarea Dapagliflozin a determinat o creștere semnificativă a excreției urinare de sodiu, indicând un efect natriuretic eficient, fără a crește riscul de hipovolemie sau instabilitate hemodinamică.
3. Volumul total de urină nu a fost diferit semnificativ între grupuri, sugerând o diureză mai controlată și fiziologică în grupul tratat cu Dapagliflozin.
4. Doza totală de furosemid administrată a fost mai mică în grupul Dapagliflozin, ceea ce indică un efect sinergic favorabil și o posibilă reducere a riscului de complicații asociate cu doze mari de diuretice de ansă.
5. La o lună postexternare, pacienții tratați cu Dapagliflozin au prezentat îmbunătățiri semnificative ale fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS), ale volumului telediastolic (VTD) și ale presiunii arteriale pulmonare sistolice (PSAP), sugerând un posibil proces precoce de remodelare cardiacă inversă.
6. Profilul de siguranță al Dapagliflozin a fost favorabil, fără diferențe semnificative privind funcția renală, dezechilibrele electrolitice sau incidența reacțiilor adverse severe în comparație cu terapia standard.
7. Evaluarea biomarkerului endotelial CD146 a evidențiat o variabilitate individuală crescută, în special la pacienții cu diabet zaharat și boală cronică de rinichi, sugerând un potențial rol în stratificarea răspunsului terapeutic.
8. Ecocardiografia transtoracică, împreună cu evaluările avansate (GLS și strain VD), a fost un instrument esențial pentru cuantificarea și monitorizarea efectelor terapeutice asupra funcției și structurii cardiace.
9. Integrarea timpurie a Dapagliflozin în strategia terapeutică a ICA poate optimiza tratamentul, reduce expunerea la diuretice agresive și contribui la menținerea funcției cardiace în perioada post-decompensare.
10. Rezultatele obținute susțin includerea inhibitorilor SGLT2 în algoritmi terapeutici ai ICA, justificând desfășurarea de studii multicentrice, cu eșantioane mari și perioade de urmărire extinsă pentru validarea concluziilor.

STUDIUL 2: ROLUL COMBINAT AL CD146, NT-PROBNP ȘI SCORULUI EVEREST ÎN APRECIEREA CONGESTIEI ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Ipoteză și Obiective

Studiul a fost construit pe ipoteza conform căreia biomarkerul seric sCD146, poate avea un rol complementar sau chiar superior NT-proBNP în evaluarea statusului de congestie la pacienții cu insuficiență cardiacă acută. Se presupune că integrarea acestuia cu scorul clinic EVEREST poate contribui la o stratificare mai precisă a riscului și la monitorizarea răspunsului terapeutic.

Obiective generale:

- Analiza potențialului sCD146 în aprecierea congestiei și a statusului volemic în ICA.
- Compararea performanței sCD146 cu NT-proBNP și scorul EVEREST.
- Evaluarea capacității sCD146 de a prezice congestia reziduală postexternare.

Obiective specifice:

1. Corelarea sCD146 cu NT-proBNP la trei momente (internare, externare, 30 zile).
2. Asocierea dintre sCD146 și severitatea clinică (scor EVEREST, clasa NYHA).
3. Dinamica sCD146 în funcție de răspunsul la tratament.
4. Identificarea factorilor predictivi pentru niveluri crescute de sCD146.
5. Determinarea valorii prognostice a sCD146 asupra evoluției clinice la o lună.

Metode

Studiul a fost prospectiv, observațional și s-a desfășurat în Spitalul Județean Arad. Au fost incluși 102 pacienți internați cu diagnosticul de insuficiență cardiacă acută, care îndeplineau criterii clinice și paraclinice de congestie, cu NT-proBNP ≥ 300 pg/mL și eGFR > 25 mL/min/1,73 m². Excluderea a vizat cazuri cu infecții active, boli neoplazice, stenoză aortică severă sau sindroame coronariene acute.

Pacienții au fost împărțiți în două grupuri în funcție de valoarea medie a sCD146 determinată la internare: Lotul 1 a cuprins pacienți care au prezentat valori sCD146 peste medie, iar Lotul 2 pacienți cu valori sCD146 sub medie. Toți pacienții au primit tratament diuretic standardizat, cu ajustări individuale în funcție de statusul clinic.

Evaluările s-au realizat la trei momente (internare, externare și o lună post externare), incluzând date clinice, scorul EVEREST, biomarkeri (sCD146, NT-proBNP, CA125), precum și investigații imagistice (ecografie pulmonară, ecocardiografie). Nivelurile sCD146 au fost determinate prin tehnica ELISA, iar analiza statistică a fost efectuată cu SPSS v.20 și R v.4.3.1, folosind teste neparametrice și un prag de semnificație $p < 0,05$.

Rezultate

Caracteristici generale ale pacienților în funcție de sCD146

Stratificarea pacienților în funcție de valoarea mediană a sCD146 (1392,29 pg/mL) a evidențiat diferențe relevante între subgrupuri. Pacienții cu sCD146 > mediană au fost, în medie, mai în vârstă (67,8 vs. 61,5 ani; $p = 0,003$) și au prezentat o prevalență mai mare a bolii cronice de rinichi și a fibrilației atriale, patologii asociate frecvent cu disfuncția endotelială și congestia sistemică. Nu s-au constatat diferențe semnificative privind sexul, greutatea sau durata spitalizării. Valorile crescute ale sCD146 s-au corelat cu un scor EVEREST mai crescut, indicând o congestie sistemică accentuată.

Corelația CD146 cu statusul funcțional și semnele de congestie

Analiza valorilor serice ale sCD146 la internare, în funcție de clasa NYHA, a evidențiat o creștere progresivă a concentrațiilor mediane: 759 pg/mL în clasa II, 1103 pg/mL în clasa III și 1479 pg/mL în clasa IV. Deși tendința ascendentă nu a atins semnificația statistică ($\rho = 0,18$; $p = 0,07$), distribuția susține o posibilă asociere între nivelul sCD146 și severitatea clinică a insuficienței cardiace.

Parametri biologici și valoarea sCD146

Pacienții cu valori crescute ale sCD146 ($>1392,29$ pg/mL) au prezentat tendințe spre hiponatremie, clearance creatininic ușor redus și scor EVEREST mai mare, sugerând o congestie mai accentuată. O corelație semnificativă a fost identificată între sCD146 și CA-125 în grupul cu sCD146 crescut ($r = 0,35$; $p = 0,014$; $\rho = 0,32$; $p = 0,029$), indicând asocierea între disfuncția endotelială și congestia sistemică severă. În schimb, în grupul cu sCD146 $\leq 1392,29$ pg/mL nu s-au observat corelații relevante.

Analiza a arătat lipsa unei asocieri semnificative între sCD146 și CRP, hemoglobină, albumină, transaminaze, GGT, glicemie sau colesterol total. Singura corelație semnificativă a fost cu trigliceridele ($\rho = -0,21$; $p = 0,036$).

Corelația CD146 cu scorurile de risc și valorile NT-proBNP la internare

Nivelurile serice crescute de sCD146 la internare s-au corelat semnificativ cu scorul clinic EVEREST ($p = 0,22$; $p = 0,031$), sugerând o asocieră între acest biomarker și severitatea congestiei venoase la momentul admisiei. În plus, s-a evidențiat o corelație semnificativă între sCD146 și NT-proBNP ($p = 0,3119$; $p = 0,01$), indicând o relație moderată între cei doi biomarkeri. Valorile mediane ale NT-proBNP au fost mai mari în grupul cu sCD146 > 1392,29 pg/mL, depășind 10.000 pg/mL.

Corelația CD146 cu parametrii ecografici

Analiza parametrilor ecografici în funcție de valoarea sCD146 la internare nu a evidențiat diferențe semnificative statistic între subgrupuri pentru FEVS 3D ($p = 0,51$), VTD ($p = 0,31$), GLS ($p = 0,60$), strain AS ($p = 0,65$) sau strain VD ($p = 0,68$). De asemenea, PSAP ($p = 0,65$) și TAPSE ($p = 0,81$) au fost comparabile, indicând absența unei corelații directe între sCD146 și presiunea pulmonară sau funcția VD. Totuși, pacienții cu sCD146 > medie au prezentat, valori ușor crescute ale diametrului venei cave inferioare ($2,21 \pm 0,48$ vs. $2,10 \pm 0,41$ cm) și ale numărului de linii B ($30,68 \pm 12,82$ vs. $29,88 \pm 14,50$), sugerând o congestie venoasă sistemică discret mai pronunțată.

Biomarkerul sCD146 în evaluarea congestiei reziduale și a răspunsului la terapie

Răspunsul terapeutic și decongestie

Pacienții cu sCD146 > 1392,29 pg/mL au prezentat o scădere ponderală mai accentuată ($6,0$ kg vs. $3,0$ kg; $p = 0,077$) și au necesitat doze semnificativ mai mari de furosemid (440 mg vs. 320 mg; $p = 0,018$), sugerând o congestie mai severă și refractară. Diureza totală nu a diferit semnificativ între grupuri (15.000 mL vs. 13.400 mL; $p = 0,315$), indicând un răspuns global similar la terapia diuretică.

Analiza stratificată în funcție de sCD146 și administrarea de SGLT2i a evidențiat o durată mai scurtă a spitalizării și o scădere ponderală mai mare la pacienții cu sCD146 crescut tratați cu SGLT2i ($7,42$ kg și $7,29$ zile), comparativ cu cei fără SGLT2i ($3,47$ kg și $8,19$ zile). În grupul cu sCD146 $\leq 1392,29$ pg/mL, SGLT2i s-au asociat cu cea mai scurtă durată de spitalizare ($5,82$ zile) și cu cel mai redus necesar de furosemid ($345,53$ mg).

Corelații biomarker-decongestie

Pe parcursul spitalizării, s-a evidențiat o corelație pozitivă moderată între scăderea valorilor serice ale sCD146 și NT-proBNP ($p = 0,25$; $p = 0,016$), sugerând că sCD146 reflectă

parțial procesul de decongestie acută. La externare, asocierea dintre acești biomarkeri s-a menținut, fiind semnificativă statistic, dar de intensitate redusă (Spearman $\rho = 0,21$; $p = 0,036$).

Relația cu parametrii ecocardiografici

În subgrupul cu $sCD146 \leq 1392,29$ pg/mL, s-au evidențiat corelații pozitive semnificative între $sCD146$ și PSAP ($\rho = 0,342$; $p = 0,017$), precum și între NT-proBNP și PSAP ($\rho = 0,381$; $p = 0,007$), sugerând asocierea ambilor biomarkeri cu congestia venoasă post-capilară. Nu s-au identificat corelații semnificative cu fracția de ejeție (FEVS 3D), TAPSE sau diametrul venei cave inferioare (VCI).

Linii B pulmonare

În ambele subgrupuri stratificate în funcție de valoarea $sCD146$ la internare, numărul de linii B s-a redus semnificativ pe parcursul spitalizării, ceea ce indică o ameliorare a congestiei pulmonare. Totuși, nu s-au observat diferențe semnificative între grupuri în ceea ce privește dinamica reducerii ($p = 0,33$), sugerând că $sCD146$ nu influențează direct decongestia pulmonară evaluată ecografic.

Vena cavă inferioară (VCI)

Reducerea diametrului venei cave inferioare (VCI) de la internare până la externare a fost mai puțin pronunțată în subgrupul cu $sCD146 > 1392,29$ pg/mL, fără a atinge semnificație statistică ($p = 0,15$). Totuși, la externare s-a înregistrat o corelație pozitivă semnificativă între valorile serice ale $sCD146$ și diametrul VCI ($\rho = 0,37$; $p = 0,0002$), susținând ipoteza că $sCD146$ reflectă gradul de congestie venoasă centrală reziduală.

Rezultate comparative privind $sCD146$ ca biomarker al congestiei reziduale pe termen lung

Evoluția $sCD146$ vs. NT-proBNP

Valorile $sCD146$ au scăzut lent după internare, în special în subgrupul cu niveluri $> 1392,29$ pg/mL ($2108,52 \rightarrow 1704,82 \rightarrow 1142,96$ pg/mL), sugerând o recuperare progresivă a funcției endoteliale. În contrast, NT-proBNP a prezentat o reducere rapidă postterapeutică, indicând decongestie volemică acută. La o lună, nu s-a evidențiat o corelație semnificativă între cei doi biomarkeri ($\rho = 0,068$; $p = 0,582$), iar modificările lor au fost slab corelate ($\rho = 0,186$; $p = 0,129$), susținând ideea că $sCD146$ și NT-proBNP reflectă mecanisme fiziopatologice distincte.

Corelații ecografice

La o lună postexternare, sCD146 nu s-a corelat semnificativ cu parametrii ecocardiografici standard, dar a arătat o asociere modestă cu diametrul venei cave inferioare ($p = 0,29$; $p = 0,015$). De asemenea, pacienții cu ≥ 10 linii B au avut valori mai mari de sCD146, sugerând o posibilă legătură între congestia reziduală subclinică și disfuncția endotelială.

Relația cu simptomatologia

La o lună postexternare, nivelurile crescute ale biomarkerului sCD146 s-au asociat semnificativ cu simptomatologia clinică reziduală, incluzând clase NYHA mai avansate ($p = 0,33$; $p = 0,005$) și persistența edemelor periferice.

Rata de reinternare

Deși valorile CD146 la externare nu s-au asociat semnificativ cu riscul de reinternare precoce ($p = 0,94$), pacienții reinternati au prezentat frecvent niveluri persistente sau crescute de CD146 la o lună.

Predictori pentru valori crescute de sCD146 la o lună

Nivelurile ridicate de sCD146 la o lună au fost asociate cu valori inițiale crescute la internare ($p = 0,0077$), greutate corporală mai mare ($p = 0,065$) și necesar terapeutic mai intens (doze mai mari de furosemid).

Relevanță prognostică și congestie reziduală

Analiza ROC a arătat o capacitate moderată a sCD146 la externare de a prezice scoruri EVEREST > 4 la o lună (AUC = 0,69), cu o specificitate de 85,2% și o sensibilitate de 58,8% pentru un prag de 1570 pg/mL. În analiza multivariată, CD146 la externare a fost un predictor independent al congestiei reziduale (OR = 1.0010; IC95%: 1.0005–1.0015), spre deosebire de NT-proBNP.

CONCLUZII

1. sCD146 este un biomarker seric promițător, asociat cu gradul de congestie venoasă și afectarea endotelială în insuficiența cardiacă acută, independent de funcția sistolică.
2. Valorile crescute ale sCD146 la internare se asociază cu parametri ecografici de congestie mai severă (VCI, linii B), scoruri clinice EVEREST mai mari și necesar diuretic crescut.
3. Dinamica lentă a sCD146 în perioada de spitalizare și postexternare indică rolul său potențial în detectarea congestiei reziduale persistente, neidentificabilă prin metode clinice sau imagistice convenționale.

4. sCD146 a prezentat o corelație moderată cu NT-proBNP în faza acută, această asocieri s-a diminuat la externare și a fost absentă la o lună, reflectând caracterul complementar al celor doi biomarkeri.
5. Pacienții cu sCD146 persistent crescut la o lună postexternare au prezentat simptomatologie reziduală mai severă (NYHA, edeme), în lipsa modificărilor ecografice, confirmând valoarea prognostică a biomarkerului.
6. Terapia cu SGLT2i a demonstrat beneficii clare la pacienții cu sCD146 crescut, incluzând scădere ponderală mai eficientă și spitalizare mai scurtă, sugerând un răspuns mai bun la această terapie în prezența unei congestii refractare.
7. Monitorizarea postexternare a sCD146 poate ajuta la identificarea pacienților cu risc de decompensare precoce, având potențial de integrare în algoritmi de management clinic personalizat.
8. Aplicarea clinică de rutină a biomarkerului sCD146 necesită validare prin studii multicentrice, standardizare a dozării și stabilirea unor praguri clinice operaționale.

CONCLUZII GENERALE ALE TEZEI

1. Inițierea timpurie a Dapagliflozin în primele 24 de ore de la internare s-a dovedit a fi sigură și bine tolerată, fără a compromite echilibrul electrolitic sau funcția renală. Această constatare susține extinderea utilizării SGLT2i în faza acută, contrar precauțiilor anterioare exprimate în ghidurile conservatoare.
2. Tratamentul cu Dapagliflozin a fost asociat cu o decongestie mai rapidă și mai eficientă, evidențiată prin scăderea semnificativă a numărului de artefacte linii B la ecografia pulmonară, reducerea necesarului de diuretice de ansă și o pierdere ponderală accelerată.
3. Tratamentul cu Dapagliflozin a determinat o ameliorare precoce a funcției ventriculare stângi, cu îmbunătățirea fracției de ejeție și reducerea volumului telediastolic, ceea ce sugerează un efect potențial favorabil asupra remodelării ventriculare incipiente.
4. S-a observat o tendință de reducere a presiunii arteriale pulmonare sistolice (PSAP), fapt ce ar putea indica un beneficiu hemodinamic asupra circulației pulmonare, cu relevanță pentru pacienții cu fenotip predominant drept sau disfuncție biventriculară.
5. sCD146 s-a evidențiat ca un potențial biomarker util pentru aprecierea congestiei venoase sistemice și a disfuncției endoteliale. Corelațiile semnificative cu parametrii clinici și paraclinici (scor EVEREST, diametrul venei cave), biologici (NT-proBNP, CA 125) susțin potențialul său ca instrument de evaluare multimodală.
6. Persistența valorilor crescute de sCD146 în perioada postexternare s-a asociat cu o simptomatologie clinică reziduală, sugerând o congestie persistentă, dificil de captat prin evaluări convenționale. Acest aspect este esențial în perioada de vulnerabilitate precoce postspitalizare.
7. sCD146 a demonstrat o independență analitică față de biomarkerii consacrați (NT-proBNP, scorul EVEREST, VCI), reliefând dimensiuni fiziopatologice complementare, în special congestia vasculară microcirculatorie și disfuncția endotelială cronică.
8. Pacienții tratați cu Dapagliflozin au prezentat o reducere mai marcată a nivelurilor de sCD146, ceea ce sugerează o posibilă influență favorabilă a acestei clase terapeutice asupra statusului endotelial, un domeniu emergent, cu potențial de cercetare aplicativă.

9. sCD146 își afirmă rolul complementar potențial în stratificarea riscului postexternare și în identificarea pacienților cu congestie reziduală subclinică.
10. Teza susține consolidarea unui model de evaluare integrativă și personalizată a pacientului cu ICA, prin îmbinarea datelor clinice, imagistice și biologice, în care intervențiile terapeutice moderne sunt ghidate și monitorizate cu ajutorul biomarkerilor relevanți.
11. Convergența între efectele Dapagliflozin asupra decongestiei și corelațiile favorabile ale sCD146 cu răspunsul terapeutic susține utilitatea unei abordări combinate, cu impact direct asupra optimizării protocoalelor de tratament și monitorizare.

ORIGINALITATE ȘI CONTRIBUȚII INOVATIVE ALE TEZEI

Lucrarea aduce contribuții originale în insuficiența cardiacă acută (ICA) prin integrarea unei strategii terapeutice emergente și a unor metode moderne de monitorizare a congestiei.

1. Inițierea precoce a Dapagliflozin: Studiul este printre primele la nivel național și internațional care investighează administrarea SGLT2i în primele 24 h de spitalizare în ICA, demonstrând eficacitate și siguranță și susținând extinderea utilizării lor în faza acută.
2. Validarea ecografiei multimodale: Lucrarea confirmă utilitatea cuantificării liniilor B prin ecografie pulmonară integrată cu parametri 2D (FEVS, PSAP) pentru evaluarea decongestiei.
3. Evaluarea prospectivă a sCD146: Este primul studiu din România care validează sCD146 în ICA, evidențiind corelații cu congestia clinică și imagistică și valoare prognostică pentru congestia reziduală.
4. Ipoteza vasculoprotectoare a SGLT2i: Scăderea sCD146 la pacienții tratați cu dapagliflozin sugerează un potențial efect benefic asupra endoteliului, dar sunt necesare studii suplimentare.
5. Algoritm clinic personalizat: Teza propune integrarea SGLT2i timpurii, monitorizarea ecografică și utilizarea biomarkerilor vasculari într-un model de management personalizat al ICA, cu potențial de a ghida recomandările viitoare.

Bibliografie selectivă

1. World Health Organization. Cardiovascular Diseases (CVDs). WHO; **2023**. (accesat 10.10.2024)
2. Societatea Română de Cardiologie. Ghid de diagnostic și tratament al insuficienței cardiace. Ed. **2018**. (accesat 13.01.2023)
3. Benjamin EJ; Muntner, P.; Alonso, A.; Bittencourt, M.; Callaway, C.; Carson, A.; Chamberlain, A.; Chang, A.; Cheng, S.; Das, S.; Delling, F.; Djousse, L.; Elkind, M.; Ferguson, J.; Fornage, M.; Jordan, L.; Khan, S.; Kissela, B.; Knutson, K.; Kwan, T.; Lackland, D.; Lewis, T.; Lichtman, J.; Longenecker, C.; Loop, M.; Lutsey, P.; Martin, S.; Matsushita, K.; Moran, A.; Mussolino, M.; O'Flaherty M; Pandey, A.; Perak, A.; Rosamond, W.; Roth, G.; Sampson, U.; Satou, G.; Schroeder, E.; Shah, S.; Spartano, N.; Stokes, A.; Tirschwell, D.; Tsao, C.; Turakhia, M.; VanWagner, L.; Wilkins, J.; Wong, S.; Virani, S.. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Mar 5;139(10):e56-e528. doi: Erratum in: *Circulation*. **2020** Jan 14;141(2):e33. doi: 10.1161/CIR.0000000000000746. PMID: 30700139, DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
4. McDonagh TA; Metra, M.; Adamo, M.; Gardner, R.; Baumbach, A.; Böhm, M.; Burri, H.; Butler, J.; Čelutkienė, J.; Chioncel, O.; Cleland, J.; Coats, A.; Crespo-Leiro MG; Farmakis, D.; Gilard, M.; Heymans, S.; Hoes, A.; Jaarsma, T.; Jankowska, E.; Lainscak, M.; Lam, C.; Lyon, A.; McMurray, J.; Mebazaa, A.; Mindham, R.; Muneretto, C.; Francesco, P.; Price, S.; Rosano, G.; Ruschitzka, F.; Kathrine, S.. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: Erratum in: *Eur Heart J*. **2021** Dec 21;42(48):4901. doi: 10.1093/eurheartj/ehab670. PMID: 34447992, DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
5. Boersma EM; Ter, M.; Damman, K.; Dinh, W.; Gustafsson, F.; Goldsmith, S.; Burkhoff, D.; Zannad, F.; Udelson, J.; Voors, A.. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Oct;17(10):641-655. doi: Epub **2020** May 15. PMID: 32415147, DOI: 10.1038/s41569-020-0379-7.
6. Mocan D; Lala, R.; Puschita, M.; Pilat, L.; Darabantiu, D.; Pop-Moldovan A. The Congestion "Pandemic" in Acute Heart Failure Patients. *Biomedicines*. **2024** Apr 24;12(5):951. doi: PMID: 38790913; PMCID: PMC1117769, DOI: 10.3390/biomedicines12050951.
7. Bardin N; Moal, V.; Anfosso, F.; Daniel, L.; Brunet, P.; Sampol, J.; Dignat, G.. Soluble CD146, a novel endothelial marker, is increased in physiopathological settings linked to endothelial junctional alteration. *Thromb Haemost*. **2003** Nov;90(5):915-20. doi: PMID: 14597988, DOI: 10.1160/TH02-11-0285.
8. Zhang, Z.; Zhai, C.; Yang, X.; Li, H.; Wu, L.; Li, L. Knockdown of CD146 Promotes Endothelial-to-Mesenchymal Transition via WNT/B-Catenin Pathway. *Plos One* **2022**, 17 (8), e0273542. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273542>.

9. Ilieșiu; A.M.; Hodorogea; A.S.; Balahura; A.-M.; Bădilă; E. Non-Invasive Assessment of Congestion by Cardiovascular and Pulmonary Ultrasound and Biomarkers in Heart Failure. *Diagnostics* **2022**, *12*, 962. [https://doi.org/](https://doi.org/10.3390/diagnostics12040962), DOI: 10.3390/diagnostics12040962
10. Shih IM. The role of CD146 (Mel-CAM) in biology and pathology. *J Pathol.* **1999** Sep;189(1):4-11. doi: <4::AID-PATH332>3.0.CO;2-P. PMID: 10451481, DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1
11. Parlati, Antonio Luca Maria, et al. "Biomarkers for Congestion in Heart Failure: State-of-the-art and Future Directions." *Cardiac failure review* 11 (**2025**): e01.
12. McMurray JJV; Solomon, S.; Inzucchi, S.; Køber, L.; Kosiborod, M.; Martinez, F.; Ponikowski, P.; Sabatine, M.; Anand, I.; Bělohávek, J.; Böhm, M.; Chiang, C.; Chopra, V.; de, B.; Desai, A.; Diez, M.; Drozd, J.; Dukát, A.; Ge, J.; Howlett, J.; Katova, T.; Kitakaze, M.; Ljungman, C.; Merkely, B.; Nicolau, J.; O'Meara E; Petrie, M.; Vinh, P.; Schou, M.; Tereshchenko, S.; Verma, S.; Held, C.; DeMets, D.; Docherty, K.; Jhund, P.; Bengtsson, O.; Sjöstrand, M.; Langkilde, A.. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* **2019** Nov 21;381(21):1995-2008. doi: Epub 2019 Sep 19. PMID: 31535829, DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
13. Solomon SD; McMurray, J.; Claggett, B.; de, B.; DeMets, D.; Hernandez, A.; Inzucchi, S.; Kosiborod, M.; Lam, C.; Martinez, F.; Shah, S.; Desai, A.; Jhund, P.; Belohlavek, J.; Chiang, C.; Borleffs, C.; Comin-Colet J; Dobreanu, D.; Drozd, J.; Fang, J.; Alcocer-Gamba MA; Al, H.; Han, Y.; Cabrera, H.; Janssens, S.; Katova, T.; Kitakaze, M.; Merkely, B.; O'Meara E; Saraiva, J.; Tereshchenko, S.; Thierer, J.; Vaduganathan, M.; Vardeny, O.; Verma, S.; Pham, V.; Wilderäng, U.; Zaozerska, N.; Bachus, E.; Lindholm, D.; Petersson, M.; Langkilde, A.. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* **2022** Sep 22;387(12):1089-1098. doi: Epub 2022 Aug 27. PMID: 36027570, DOI: 10.1056/NEJMoa2206286.