I.O.S.U.D– Universitatea de Vest ”Vasile Goldiş” din Arad

ŞCOALA DOCTORALĂ MULTIDISCIPLINARĂ

REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

UNIVERSITATEA DE VEST
“VASILE GOLDIȘ”
din ARAD

Arad, 2025

TEZĂ DE DOCTORAT

Utilitatea clinică a valorii concentrației serice de dimetilarginină asimetrică și de TNFSF10 ca factor de prognostic în insuficiența cardiacă decompensată

Doctorand: Anamaria Vîlcea

Conducător de doctorat: Prof. univ. dr. Maria Puşchiță

PhD THESIS

The clinical utility of the value of the serum concentration of asymmetric dimethylarginine and TNFSF10 as a prognostic factor in decompensated heart failure

PhD Student: Anamaria Vîlcea

Scientific supervisor: Univ. prof. dr. Maria Puşchiţă

CUPRINS

INTRODUCERE

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

CAPITOLUL I
Insuficienţa cardiacă
Fiziopatologia insuficienţei cardiace
Complicaţiile insuficienţei cardiace

CAPITOLUL II
Sinteza dimetilagininei asimetrice în vivo şi metabolismul acesteia
Dimetilarginina asimetrică - toxină uremică
Producţia de oxid nitric – un mediator important al homeostaziei vasculare
Hipertensiunea arterială
Insuficienţa cardiacă şi disfuncţia endotelială
Legătura dintre ADMA şi patologia cardiovasculară
Despre TRAIL

CAPITOLUL III - CONTRIBUȚIA PERSONALĂ
- Ipoteza de lucru
- Obiectivele acestui studiu
- Metodologia generală
- Criteriile de selecţie ale pacienţilor incluşi în studiu
- STUDIUL 1 - Concentraţiile serice elevate de ADMA se asociază cu o stare de sănătate mai precară la pacienţii cu insuficienţă cardiacă spitalizaţi pentru episoade de decompensare acută
- STUDIUL 2 - TNFSF10 și evoluția bolilor cardiovasculare: perspective din urgențele hipertensive și episoadele de insuficiență cardiacă acută

DISCUȚII GENERALE

CONCLUZII GENERALE

ORIGINALITATEA TEZEI ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE

LISTA DE TABELE ȘI FIGURI

BIBLIOGRAFIE

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE

ANEXE

INTRODUCERE

Dimetilarginina asimetrică este un rest proteic care apare prin metilarea proteinelor la nivel celular. Aceste resturi proteice au fost izolate pentru prima dată în anul 1970 din urina umană, prin cromatografie cu schimb de ioni.

Acesta reprezintă cel mai puternic inhibitor al enzimei responsabile de producerea oxidului nitric, un vasodilatator esenţial pentru menţinerea funcţiei normale a vaselor sanguine. Această caracteristică a ADMA o plasează într-o poziţie centrală în cercetările care vizează identificarea factorilor moleculari implicaţi în patogeneza afecţiunilor cardiovasculare.

Secţiunea introductivă generală a acestei teze este organizată în două capitole distincte, fiecare având un rol bine definit în cadrul lucrării.

Primul capitol oferă o perspectivă largă asupra insuficienţei cardiace, o afecţiune complexă cu implicaţii clinice şi paraclinice semnificative, abordând conceptele de bază şi caracteristicile fundamentale ale acestei patologii.

Cel de-al doilea capitol este dedicat aprofundării unor aspecte particulare, inclusiv rolul şi influenţa biomarkerilor specifici, precum ADMA şi TNFSF10 (TRAIL) în fiziopatologia insuficienţei cardiace. Aceste molecule sunt analizate în contextul impactului lor direct asupra proceselor patologice şi a calităţii vieţii pacienţilor afectaţi.

Capitolul al treilea este dedicat analizei contribuţiei personale, axându-se pe explorarea detaliată a rolului ADMA-ului şi al TRAIL-ului în contextul insuficienţei cardiace. Această secţiune se concentrează pe corelarea acestor biomarkeri cu alţi factori de risc cardiovasculari, oferind o perspectivă comprehensivă asupra interacţiunilor complexe care contribuie la progresia şi severitatea acestei patologii.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Cercetările din domeniul insuficienței cardiace au evoluat considerabil, iar focusul este pe identificarea biomarkerilor și a căilor moleculare implicate în această patologie. De asemenea, se pune un accent deosebit pe înțelegerea interacțiunii dintre factorii genetici, mediul de viață și procesele fiziopatologice care duc la insuficiență cardiacă. Literatura de specialitate sugerează o posibilă interacțiune între ADMA și TRAIL în insuficiența cardiacă prin modularea reciprocă a căilor inflamatorii și apoptotice. În aceste condiții, creșterea nivelului de ADMA ar putea potența efectele TRAIL(TNFSF10) asupra apoptozei miocardice și a disfuncției vasculare, contribuind la progresia bolii.

Insuficiența cardiacă are implicații complexe și multiple asupra sănătății pacienților și sistemului de sănătate. Complicațiile asociate acestei afecțiuni afectează diverse organe și funcții ale corpului, ceea ce determină o scădere semnificativă a calității vieții pacienților, cu internări multiple și risc crescut de mortalitate. Pe lângă aceste efecte, insuficiența cardiacă generează costuri considerabile pentru sistemele de sănătate, atât prin cheltuieli directe, cum ar fi spitalizările frecvente și tratamentele pe termen lung, cât și prin costuri indirecte legate de pierderea productivității și necesitatea îngrijirii pe termen lung.

Sinteza dimetilagininei asimetrice în vivo şi metabolismul acesteia

Dimetilarginina este sintetizată de către celulele endoteliale, unul dintre procesele care are loc pentru formarea acesteia fiind metilarea posttranslaţională a resturilor de L-arginină[7]. În ultimii 40 de ani, procesul de metilare al argininei a fost intens studiat în celulele procariote şi eucariote, creionând rolul important al acestei modificări posttranslaţionale în reglarea mai multor procese celulare[8]. Metilarea argininei este implicată în modularea transcripţiei genetice, metabolismul ARN-ului şi interacţiunea dintre proteine, având control asupra diferenţierii celulare, proliferării, supraviețuirii şi apoptozei[9,10,11].

Producţia de oxid nitric – un mediator important al homeostaziei vasculare

Oxidul nitric este o moleculă diatomică care funcţionează ca un mesager celular într-un număr de sisteme de organe, printre care se numără şi sistemul cardiovascular. Deservind mai multe roluri fiziologice în sistemul cardiovascular, oxidul nitric este un factor determinant important al tonusului vascular bazal, reglează contractilitatea miocardică şi modulează interacţiunea dintre peretele vascular şi plachete.

Insuficienţa cardiacă şi disfuncţia endotelială

Insuficienţa cardiacă este un sindrom caracterizat printr-un complex de simptome. Tabloul clinic poate varia în funcţie de gradul de severitate al simptomelor, de la intoleranţa la efort, fatigabilitate accentuată în timp, dispnee care apare la eforturi de intensitate mică înspre medie, tahicardie cu tahipnee, raluri de stază, cardiomegalie şi edeme periferice[62].

Gradul de severitate al insuficienţei cardiace este astfel asociată cu dezechilibrul dintre disfuncţia endotelială şi oxidul nitric. Scăderea capacităţii vasodilatatoare dependentă de endoteliu coronarian afectează perfuzia miocardică, reduce fluxul coronarian şi agravează disfuncţia ventriculară. Disfuncţia endotelială alimentează malfuncţionarea perfuziei coronariene şi sistemice, contribuind la reducerea capacităţii de efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă, cu impact fundamental asupra morbidităţii şi mortalităţii[66,67].

Despre TRAIL

Biomarkerul TRAIL sau TNFSF10 a fost descoperit pentru prima dată pentru capacitatea sa de a induce apoptoza în celulele canceroase, fiind denumit ca ligand al factorului de necroză tumorală. TRAIL se leagă de TNF şi este o proteină care funcţionează ca un ligand ce induce procesul de moarte celulară numit apoptoză. TRAIL este o citokină care este produsă şi secretată de majoritatea celulelor tisulare normale. Valoarea predictivă a concentraţiei TRAIL este independentă de vârstă, fracţia de ejecţie, concentraţia de BNP sau creatinina serică[94].

S-a creionat faptul că un nivel plasmatic scăzut de TRAIL este asociat cu prognostic nefavorabil la aceste grupuri particulare de pacienţi. TRAIL ar putea fi mai specific pentru etiologia ischemică a disfuncţiei ventriculare stângi în comparaţie cu alte etiologii.

CAPITOLUL III - CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Ipoteza de lucru

Dintr-o perspectivă terapeutică și preventivă, implementarea monitorizării riguroase și a strategiilor de reglare a concentrațiilor serice de ADMA și TRAIL reprezintă o abordare inovatoare, cu un potențial considerabil de a influența pozitiv managementul afecțiunilor cardiovasculare. Pe baza unei analize ample a literaturii de specialitate și a cercetărilor internaționale existente, am elaborat ipotezele care ghidează cercetarea noastră și am formulat întrebările fundamentale la care acest studiu se angajează să răspundă.

Ipotezele acestui studiu sunt:

- Creșterea nivelului seric de ADMA este asociată cu severitatea insuficienței cardiace acute și cu un prognostic mai defavorabil la pacienții cu această afecțiune

- Concentrația de TRAIL este corelată cu răspunsul inflamator și cu activarea căii apoptotice în insuficiența cardiacă acută, având un rol semnificativ în deteriorarea miocardică și progresia bolii

- Interacțiunea dintre ADMA și TRAIL contribuie la instabilitatea hemodinamică și la inflamația cronică în insuficiența cardiacă acută

- Reducerea concentrației de ADMA prin tratamente specifice poate îmbunătăți funcția cardiacă și poate reduce incidența evenimentelor adverse în insuficiența cardiacă acută

Obiectivele acestui studiu

- Analiza comprehensivă şi aprofundată a dimetilargininei asimetrice (ADMA) şi a ligandului indus de factorul de necroză tumorală-apoptoză (TRAIL), evidenţiind relevanţa acestora în contextul patologiilor cardiovasculare
- Demonstrarea utilităţii lor ca instrumente predictive şi diagnostice valoroase pentru stratificarea riscului cardiovascular
- Explorarea rolului ADMA în disfuncţia endotelială şi a TRAIL-ului în procesele de inflamaţie şi apoptoză din insuficienţa cardiacă
- Dezvoltarea unor modele clinice care să includă ADMA şi TRAIL pentru stratificarea riscului pacienţilor cu insuficienţă cardiacă decompensată
- Evaluarea potenţialului lor în completarea altor biomarkeri, precum NT-proBNP
- Analiza relaţiei dintre nivelurile serice de ADMA şi TRAIL şi parametrii clinici de severitate (fracţia de ejecţie, congestia pulmonară, edem periferic)
- Investigarea utilităţii ADMA şi TRAIL ca markeri de diagnostic precoce pentru insuficienţa cardiacă decompensată
- Studierea interacţiunilor dintre concentraţiile de ADMA şi TRAIL şi comorbidităţi asociate, precum hipertensiunea arterială, diabetul zaharat sau boala renală cronică;
- Evaluarea influenţei acestor comorbidităţi asupra valorilor biomarkerilor şi a progresiei bolii
- Corelarea nivelurilor de TRAIL şi ADMA cu markeri inflamatori (VSH, Fibrinogen, CRP) pentru a cuantifica contribuţia inflamaţiei la progresia insuficienţei cardiace;

Metodologia generală

Studiul de faţă s-a realizat în conformitate cu principiile etice din Declaraţia de la Helsinki, care respectă cerinţele etice necesare pentru cercetarea cu subiecţi umani. Înainte de începerea studiului, am obţinut aprobarea din partea Comisiei de Etică de la Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Arad şi a Universităţii de Vest „Vasile Goldiş" din Arad (aviz nr. 23/13.12.2018) respectiv aviz nr. 141/01.03.2019).

Criteriile de selecţie ale pacienţilor incluşi în studiu

În prima etapă au fost selectaţi 121 de pacienţi de pe secţia de Cardiologie care au îndeplinit criteriile de includere şi au prezentat complianţă crescută la studiu.

Principalele criterii de includere ale pacienţilor incluşi în studiu au fost antecedentele medicale de insuficienţă cardiacă cronică cu episoade acute de decompensare, o concentraţie de peptid natriuretic de tip B peste 300 picograme per mililitru (pg/ml) şi cel puţin un semn clinic de supraîncărcare lichidiană (edeme periferice, pleurezie, ascită).

Principalele criterii de excludere au fost insuficienţa cardiacă de novo, utilizarea terapiei de întreţinere cu acetazolamidă sau a unui alt diuretic tubular proximal, infarctul miocardic cu mai puţin de un an înainte de internare, boală valvulară care necesită corecţie chirurgicală, femeile însărcinate, tensiunea arterială sistolică mai mică de 90 mm Hg, speranţa de viaţă <1 an din cauza patologiei non-cardiace şi o rată estimată de filtrare glomerulară (RFG) sub 20 ml pe minut per 1,73 m2 de suprafaţă corporală.

Procedeul de desfăşurare al studiului

Clinic s-a urmărit pacientul din momentul internării pe secţia de cardiologie, s- a efectuat anamneza şi examenul obiectiv al acestuia, s-a constatat evoluţia zilnică a pacienţilor în funcţie de ameliorare sau decompensare cu urmărirea TAS şi TAS şi a frecvenţei cardiace. Paraclinic s-au efectuat probele biologice (ADMA-ul, TRAIL-ul, hemoleucograma, VSH, fibrinogenul, CRP-ul, ureea, creatinina, acidul uric, sodiul la internare şi la externare, potasiul la internare şi la externare, profilul glicemic cu urmărirea glicemiei şi a HBA1C-ului, profilul lipidic, transaminaze, NTproBNP-ul) iar metodele imagistice folosite au fost radiografia de torace şi ecografia. Probele biologice au fost prelucrate în cadrul laboratorului clinic de analize medicale din cadrul Spitalului Clinic Judeţean de Urgenţă Arad.

STUDIUL 1 - Concentraţiile serice elevate de ADMA se asociază cu o stare de sănătate mai precară la pacienţii cu insuficienţă cardiacă spitalizaţi pentru episoade de decompensare acută

Introducere

Selectarea pacienţilor s-a efectuat în perioada decembrie 2019 - iunie 2020. În prima etapă au fost selectaţi 121 de pacienţi care au fost admişi pe secţia de Cardiologie prin serviciul de Urgenţă

Ipoteza de lucru a studiului

Ipoteza se fundamentează pe necesitatea dezvoltării unei baze de date cuprinzătoare care să includă caracteristicile demografice ale pacienţilor diagnosticaţi cu insuficienţă cardiacă acută, precum şi parametri clinici relevanţi.

Obiectivele primului studiu

- Evaluarea relaţiei dintre nivelurile serice de ADMA şi starea de sănătate a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă spitalizaţi pentru episoade de decompensare acută
- Explorarea dinamicii ADMA în timpul spitalizării
- Analiza asocierii dintre nivelurile serice de ADMA şi durata spitalizării
- Analiza asocierii ADMA cu alţi markeri biologici relevanţi

Design de studiu

Populaţia studiată a fost selectată dintr-o cohortă de adulţi vârstnici din zona de vest a României care au fost internaţi prin serviciul de Urgenţă. Toţi pacienţii sau aparţinătorii acestora au primit şi au semnat un formular de consimţământ informat înainte de începerea oricărei proceduri specifice studiului.

Material și metodă

În perioada decembrie 2019 – iunie 2020, au fost invitați să participe la prezentul studiu 121 de pacienți cu antecedente medicale de insuficiență cardiacă, care au fost internați pe sectia de Cardiologie a Spitalului Clinic Județean Arad din cauza episoadelor acute de decompensare cardiacă.

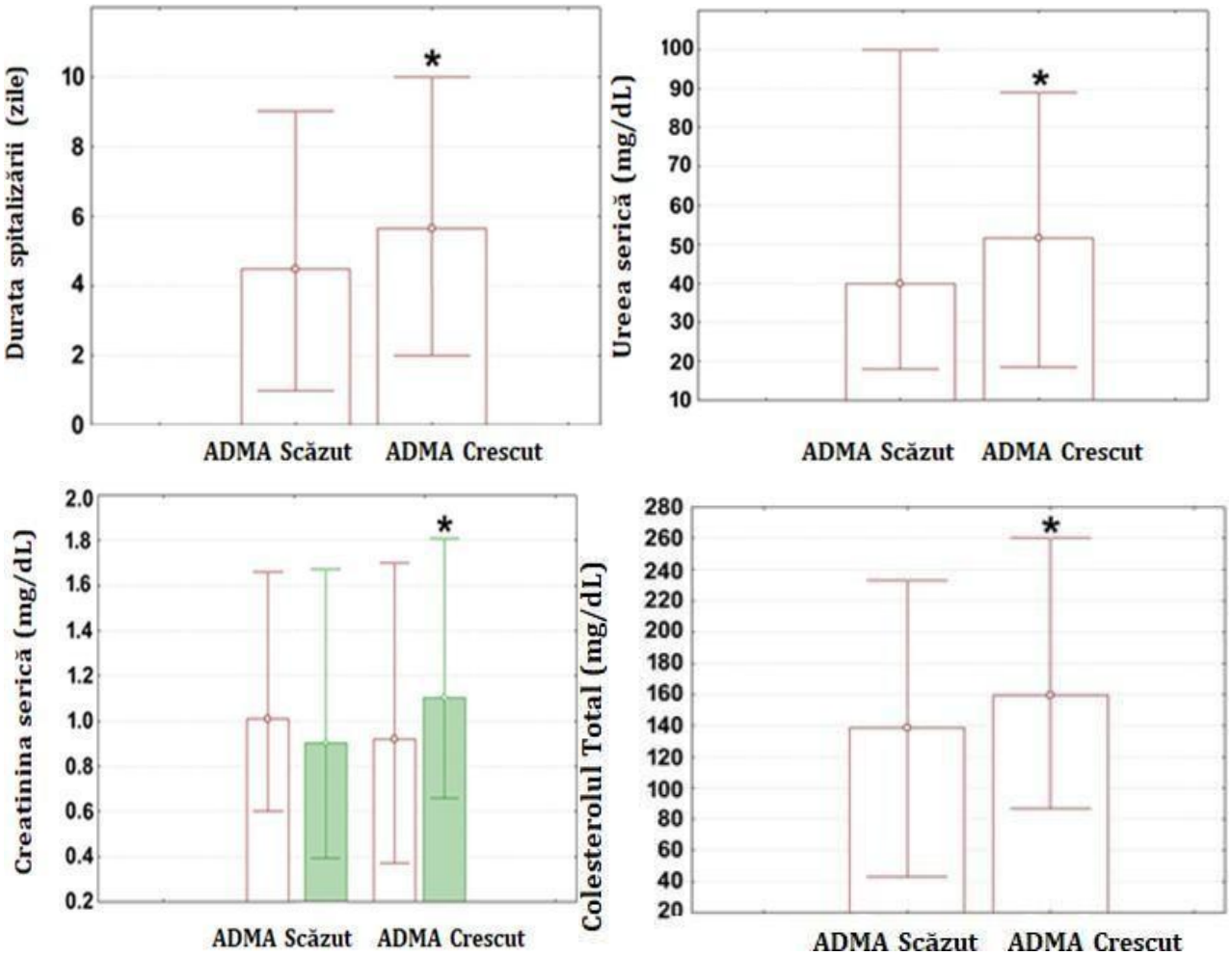
Prelevarea de sânge a fost efectuată cât mai curând posibil după internarea la spital (maximum 2 ore după internare). Aceste probe au fost utilizate pentru a măsura nivelurile serice de ADMA.

Analize statistice

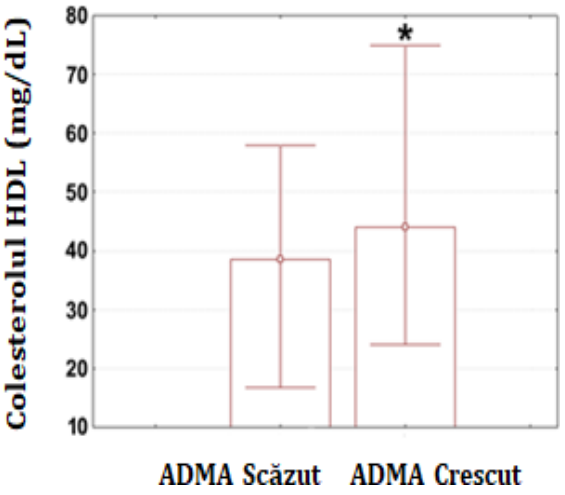
Analiza statistică a fost efectuată cu software-ul Statistica versiunea 8 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, SUA), o valoare $p < 0,05$ fiind considerată semnificativă. Populația de studiu a fost mai întâi împărțită în două straturi folosind ADMA median al populației totale ca punct de limită. Această abordare a fost utilizată deoarece nu există puncte de limită stabilite pentru o semnificație clinică ADMA [13] și prin urmare, mediana oferă o modalitate bazată pe date de a clasifica pacienții fără a avea nevoie de o valoare arbitrară [36].

Caracteristicile subiecţilor

Pentru efectuarea primului studiu s-a inclus un lot mai mic de pacienţi, respectiv 44 de bărbaţi (53,01%) şi 39 de femei (46,99%). Dintre cei 83 de pacienţi înrolaţi în studiul pilot, 8 erau în clasa funcţională NYHA I (9,36%), 10 erau în clasa funcţională NYHA II (12,04%), 29 erau în clasa funcţională NYHA III (34,93%) şi 36 erau în NYHA clasa funcţională IV (43,37%). Unii pacienţi, deşi sunt în clasa NYHA I şi nu au limitări semnificative ale activităţii fizice, aceştia pot dezvolta simptome acute, cum ar fi dispnee sau edem, într-un context acut sau intercurent, ceea ce poate duce la necesitateainternării. Un pacient aflat în clasa NYHA I poate fi internat în cazul în care apare o decompensare acută a insuficienţei cardiace sau în faţa unor complicaţii.



.



Discuţii

Acest studiu constituie prima cercetare care explorează conexiunile dintre ADMA şi principalii indicatori de sănătate în rândul pacienţilor cardiaci internaţi cu insuficienţă cardiacă acută, decompensată. În cadrul cercetărilor anterioare s-a demonstrat că nivelul elevat de ADMA este asociat cu prognostic clinic nefavorabil la pacienţii care suferă de insuficienţă cardiacă cronică[97]. Majoritatea adulţilor înscrişi în acest studiu prospectiv observaţional au prezentat o stare generală influenţată, aşa cum este indicat de predominanţa claselor NYHA care prezintă limitări moderate sau severe. Subiecţii cu ADMA ridicat au arătat o incidenţă semnificativ mai mare a cardiomiopatiei ischemice în comparaţie cu adulţii cu ADMA scăzut. O conexiune potenţială între ADMA şi cardiomiopatia ischemică este rolul ADMA-ului seric în promovarea disfuncţiei endoteliale, ceea ce duce la vasoconstricţie, reducerea fluxului sanguin şi livrarea de oxigen către muşchiul inimii[100].

Pacienţii internaţi din cauza insuficienţei cardiace decompensate care au asociat în acelaşi timp şi nivel crescut de ADMA seric, au experimentat perioade de spitalizare prelungite în comparaţie cu cei care prezentau concentraţii scăzute de ADMA.

ADMA este asociată cu inflamaţia, o caracteristică comună în insuficienţa cardiacă decompensată. Inflamaţia poate creşte HDL-ul şi nivelul colesterolului total, scăzând în acelaşi timp clearance-ul LDL-ului de către ficat[111]. Acest lucru ar putea explica colesterolul total şi HDL mai mare în grupul cu ADMA-ul seric crescut.

Concluzii

Acest studiu marchează un pas semnificativ în înțelegerea relației complicate dintre ADMA și starea de sănătate la pacienții cardiaci internați din cauza IC decompensate recurente. Acesta integrează biomarkeri cardiovasculari, metabolici, renali și hepatici pentru a oferi noi perspective asupra acestei afecțiuni complexe.

Descoperirile acestui studiu susțin cercetările anterioare care corelează nivelul ridicat de ADMA cu rezultate mai defavorabile la pacienții cu insuficiență cardiacă. În special, nivelurile mai ridicate de ADMA au fost asociate cu cardiomiopatie ischemică crescută și spitalizări mai lungi, evidențiind importanța acesteia în prognostic.

Nivelul crescut de ADMA s-a corelat cu o funcție renală mai slabă, așa cum este evidențiată de nivelul seric mai ridicat de uree și creatinină la internarea și respectiv, la externarea pacienților.

STUDIUL 2 - TNFSF10 și evoluția bolilor cardiovasculare: perspective din urgențele hipertensive și episoadele de insuficiență cardiacă acută

Introducere

Biomarkerul TRAIL cunoscut și sub denumirea de TNFSF10, este o proteină membranară din familia factorului de necroză tumorală (TNF), care joacă un rol crucial în reglarea apoptozei și a răspunsurilor inflamatorii. În contextul insuficienței cardiace, TRAIL a fost identificat ca având un rol dual, atât protector, cât și patogen, în funcție de stadiul bolii și de microambientul inflamator.

Ipoteza de lucru

Ipoteza celui de-al doilea studiu din cadrul prezentei teze de doctorat se bazează pe conceptul științific conform căruia monitorizarea concentrațiilor serice de TRAIL (Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand) și ADMA (Asimetrical Dimethylarginine) poate furniza informații valoroase despre severitatea patologiei la pacienții cu insuficiență cardiacă decompensată.

Obiectivele studiului

- Cuantificarea rolului protector/patogen al TRAIL
- Identificarea variațiilor în funcție de severitatea insuficienței cardiace
- Urmărirea concentrației de TRAIL ca biomarker al acutizării insuficienței cardiace
- Monitorizarea concentrației acestui biomarker ca predictor al prognosticului
- Corelarea nivelului de TRAIL cu reactanții de fază acută;
- Investigarea potențialului biomarkerului TRAIL de a prezice rezultatele clinice, cum ar fi mortalitatea, durata spitalizării sau riscul de recurență a episoadelor acute
- Stabilirea variațiilor TRAIL în funcție de prezența comorbidităților

Proiectul studiului

Acesta a fost un studiu clinic pilot academic, prospectiv, observaţional şi explorator. Designul studiului a implicat unul cu metode mixte, mai precis o abordare transversală a fost completată de măsurători longitudinale pentru a valorifica beneficiile ambelor metode de observare. Acest model hibrid ne-a permis să colectăm în mod eficient date de referinţă despre indici ecocardiografici, endoteliali, cardiometabolici, hematologici, renali şi hepatici, precum şi traiectorii temporale în parametrii selectaţi, cu implicaţie cardiovasculară.

Protocol

Criteriile de includere în studiu au fost pacienţii cu vârsta de 18 ani sau peste, care au semnat consimţământul informat, precum şi un diagnostic de hipertensiune arterială esenţială. Acesta din urmă a inclus un istoric documentat de hipertensiune arterială sistemică, fiind internat în departamentul de urgenţă pentru tensiune arterială sistolică (TAS)> 180 mmHg şi/sau TA diastolică (TAD) > 120 mmHg fără afectare acută a organelor ţintă. Pentru IC, au fost incluşi pacienţii cu diagnostic clinic de insuficienţă cardiacă care au fost internaţi pentru insuficienţă cardiacă decompensată, caracterizată prin dispnee cu ortopnee brusc instalată sau cu evoluţie trenantă, edeme periferice sau alte simptome care indică IC acută.

Ca şi criteriu de excludere au fost pacienţii supuşi recent unei intervenţii chirurgicale sau unei intervenţii cardiovasculare majore (grefă de bypass coronarian, implant de stent) în ultimele 60 de zile, infecţii severe care ar putea afecta markerii inflamatori, malignitate activă sau antecedente de tratament pentru cancer în ultimii 5 ani, boală cronică de rinichi care necesită dializă; boală hepatică avansată, utilizarea terapiei imunosupresoare sau a corticosteroizilor, iniţierea recentă sau modificarea dozei de medicamente cunoscute că afectează semnificativ funcţia cardiovasculară, renală sau hepatic.

Material și metodă

Toate măsurătorile au fost efectuate folosind dispozitive validate și calibrate pentru a asigura consistența în fiecare etapă de colectare a datelor. Tensiunea arterială sistolică (TAS), tensiunea arterială diastolică (TAD) și ritmul cardiac (FC) au fost înregistrate la admiterea pacientului în serviciul de urgență. Ecocardiografia a fost efectuată cât mai curând posibil după internarea la spital (în primele 1 până la 2 ore de la sosire) pentru a evalua starea cardiacă inițială a pacientului. Fracția de ejecție (FE), diametrul atriului stâng, diametrul ventriculului stâng, volumul telediastolic al ventriculului stâng (VTDVS), volumul telesistolic al ventriculului stâng (VTSVD) și grosimea septului interventricular (SIV) au fost măsurate deoarece acești parametri sunt indicatori esențiali ai funcței cardiace. Astfel, FE este considerată un indicator cheie al performanței cardiace. Atriul stâng mărit indică suprasolicitare cronică de presiune.

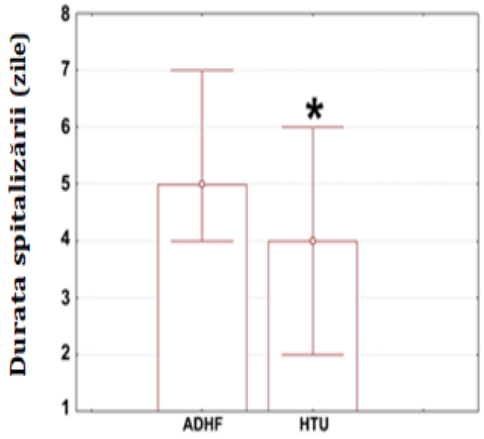
Au fost recoltate probe de sânge (50 ml) în același interval de timp pentru a surprinde efectele crizelor hipertensive acute sau ale episoadelor acute de decompensare [25].

Indicii hematologici cheie măsurați au inclus raportul de sedimentare al eritrocitelor (VSH), proteina C reactivă (CRP), numărul absolut de leucocite, numărul absolut de neutrofile, parametrii legați de trombocite (RDW-CV, RDW-SD) și hemoglobină. ADMA și respectiv, NT-proBNP au fost utilizați ca biomarkeri pentru disfuncția endotelială și stresul parietal[116]. Indicii funcției renale au inclus creatinina serică, rata de filtrare glomerulară (RFG), ureea serică, acidul uric seric, sodiul seric și potasiul seric. Parametrii cardiometabolici măsurați au fost colesterolul total, LDL, HDL, trigliceride, glicemia și hemoglobina glicozilată (HbA1c), în timp ce funcția hepatică a fost evaluată folosind aspartat transaminaza (AST) și alanin transaminaza (ALT).

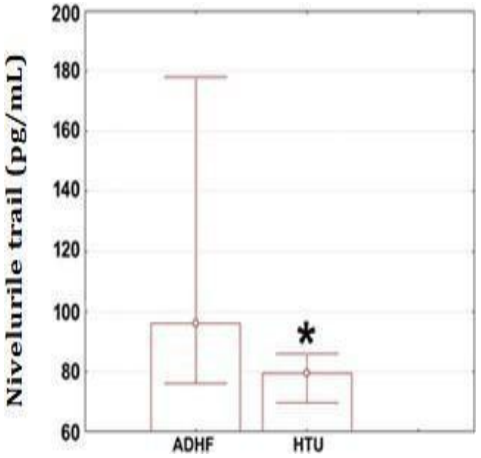
Pentru analiza ELISA, 20 mL din probele de sânge inițiale au fost incubate la 25° C timp de 2 ore în eprubete, urmate de centrifugare la 1000 x g timp de 15 minute. Serul rezultat a fost păstrat la -20° C până la analiză. ADMA a fost măsurată folosind kit-ul Human ADMA ELISA (Cusabio, Wuhan, China), așa cum este detaliat anterior[26]. TRAIL a fost cuantificat folosind kitul uman TRAIL PicoKineTM ELISA (Boster Bio, Pleasanton, CA, SUA) și un cititor de microplăci, Stat Fax 4200.

Analiza datelor

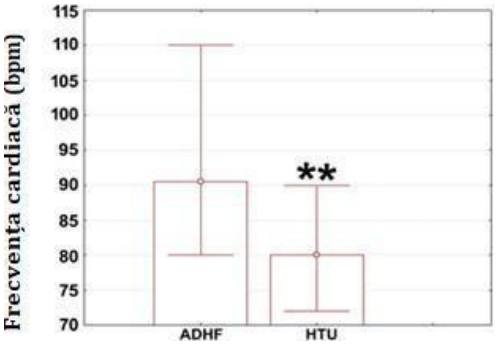
Datele au fost analizate cu software-ul Statistica versiunea 8 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, SUA). Omogenitatea pacienţilor internaţi cu HTA sau IC decompensată în ceea ce priveşte vârsta şi sexul a fost determinată cu un test Mann-Whitney U şi respectiv, cu un test Chi- pătrat ($\chi 2$). Comparaţiile între grupuri pentru celelalte variabile categoriale (proporţii) şi variabile continue transversale (care includ un singur set de măsurători) au fost realizate prin aplicarea aceleaşi metodologii. Aceasta implică utilizarea unor tehnici statistice adecvate pentru a analiza diferenţele dintre grupuri, asigurând astfel consistenţa în evaluarea variabilelor studiate. În cazul variabilelor categoriale, s-au comparat proporţiile, în timp ce pentru variabilele continue, s-au aplicat metode specifice pentru a analiza datele obţinute dintr-un singur set de măsurători, garantând o abordare unitară în analiza rezultatelor.


Durata spitalizării (zile)
8
7
6
5
4
3
2
1
*
ADHF
HTU

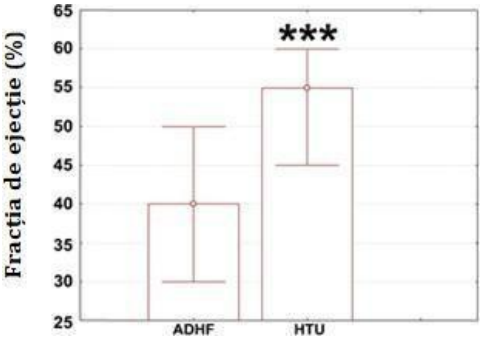
(a)


Nivelurile trail (pg/mL)
200
180
160
140
120
100
80
60
*
ADHF
HTU

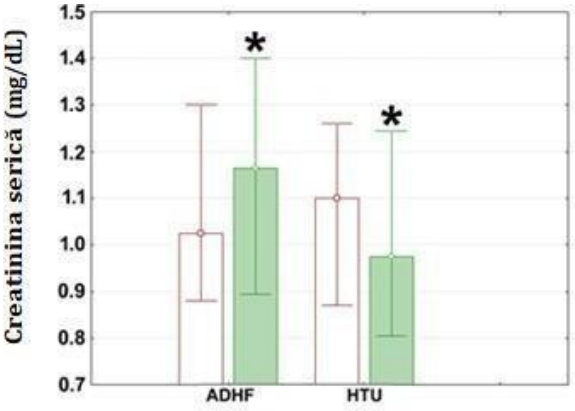
(b)


Frecvența cardiacă (bpm)
115
110
105
100
95
90
85
80
75
70
**
ADHF
HTU

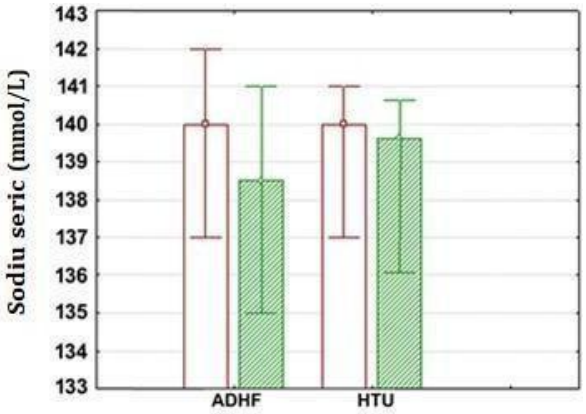
(c)


Fracția de ejecție (%)
65
60
55
50
45
40
35
30
25
***
ADHF
HTU

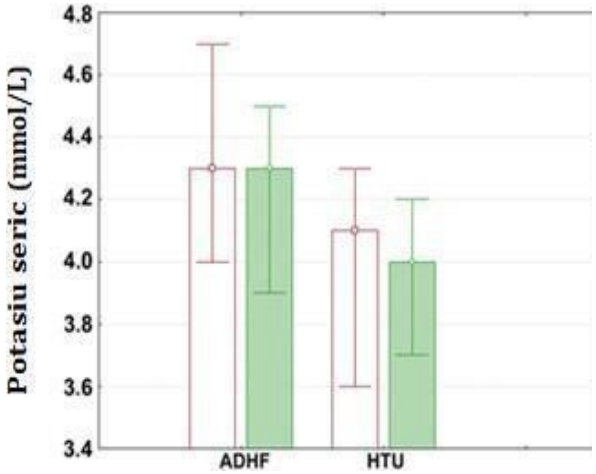
(d)


Creatinina serică (mg/dL)
1.5
1.4
1.3
1.2
1.1
1.0
0.9
0.8
0.7
*
*
ADHF
HTU

(a)


Sodiu seric (mmol/L)
143
142
141
140
139
138
137
136
135
134
133
ADHF
HTU

(b)



(**c**)

Discuţii

Metodologia de potrivire eficientă, omogenitatea populaţiei studiate şi prevalenţa comună a anumitor factori de risc şi comorbidităţi cum ar fi diabetul şi fumatul, în rândul pacienţilor cu probleme cardiace poate explica lipsa diferenţelor semnificative între cele două grupuri în ceea ce priveşte caracteristicile sociodemografice şi cele mai multe date clinice. Cu toate acestea, diferenţele semnificative în incidenţa disfuncţiei renale subliniază importanţa potenţială a acesteia în distincţia dintre aceşti pacienţi cu IC şi HTA. Spitalizarea mai scurtă în cazul pacienţilor cu HTA poate proveni din diferenţele fiziopatologice ale bolii precum şi din cerinţele de tratament şi strategiile de gestionare a pacientului. HTA necomplicată este o afecţiune mai puţin severă decât IC, deşi poate duce la progresia bolii în timp cu dezvoltare secundară a IC.

Frecvenţa cardiacă semnificativ crescută şi FE semnificativ mai scăzută observată în IC decompensată versus în HTA este în conformitate cu datele clinice. Asociată cu debit cardiac alterat şi activare simpatică crescută prin stimularea baroreceptorilor, IC determină adesea mecanisme compensatorii, cum ar fi FC crescută, pentru a menţine perfuzia la organele vitale. RDW-SD şi RDW-CV au fost semnificativ mai mari la pacientii cu IC decompensată decât la pacientul cu HTA. Atât TAS cât şi FC pot modifica funcţia de pompa a inimii, perturbând eritropoieza şi supravieţuirea globulelor roşii din cauza inflamaţiei sistemice crescute şi a stresului oxidativ.

Cu toate acestea, TAS este asociată cu inflamaţie sistemică mai puţin severă şi stres oxidativ în comparaţie cu IC. Acest lucru poate explica cel puţin parţial, variabilitatea

semnificativ mai mare a dimensiunii RDW observată în IC. De asemenea, deducem că prezenţa unor comorbidităţi multiple (diabet, obezitate) la pacienţii cu IC contribuie la creşterea HbA1c. Creşterea semnificativă a creatininei serice la externare faţă de internare în IC indică o progresie continua a declinului funcţiei renale.

În IC decompensată TRAIL a prezentat de asemenea, corelaţii pozitive puternice cu CRP şi potasiul seric la internare. Prima relaţie poate reflecta încercarea organismului de a gestiona celulele deteriorate sau disfuncţionale prin apoptoza exacerbată de mediul inflamator, specific insuficienţei cardiace. A doua asociere susţine o interacţiune complexă între apoptoză, inflamaţie şi echilibrul electrolitic în IC.

Concluzii

După cum ştim, acest studiu pilot exploratoriu oferă primele perspective critice asupra dinamicii TRAIL-ului seric pe parcursul continuumului bolilor cardiovasculare. Deoarece valorile măsurate au fost semnificativ mai ridicate la grupul cu IC decompensată comparativ cu pacienţii cu HTA, rezultatele noastre sugerează că nivelul de TRAIL creşte odată cu severitatea tulburărilor cardiovasculare. Această creştere progresivă pe parcursul spectrului bolilor cardiovasculare face ca TRAIL-ul să fie un candidat interesant ca biomarker pentru a urmări dezvoltarea bolilor cardiovasculare.

Pacienţii cu insuficienţă cardiacă decompensată au avut perioade de spitalizare mai extinse, cu profile clinice cardiace, hematologice şi renale mai severe, iar în plus au prezentat un fenotip caracterizat prin caşexie.

La pacienţii internaţi pentru IC decompensată, TRAIL/TNFSF10 a prezentat corelaţii pozitive puternice cu ADMA ($r = 0,53$, $p = 0,015$) şi CRP ($r = 0,56$, $p = 0,010$). De asemenea, a evidenţiat o asociere moderat pozitivă cu potasiul seric la internare ($r = 0,42$, $p = 0,022$). La pacienţii internaţi cu HTA, TRAIL/TNFSF10 s-a corelat moderat cu ADMA ($r = 0,47$, $p = 0,019$) şi a arătat o asociere moderată negativă cu RDW-SD ($r = -0,49$, $p = 0,017$). Nu au fost observate alte relaţii semnificative între ADMA şi celelalte variabile analizate, indiferent de stratul analizat ($p \geq 0,098$).

DISCUȚII GENERALE

Analiza statistică neparametrică a demonstrat prezența unei vârste semnificativ mai mici la internare în cazul bărbaților decât în cazul femeilor. Astfel, este posibil ca afecțiunile cardiace să debuteze în cazul bărbaților la vârste mai tinere decât la femei. Totuși, clasa NYHA la internare a fost semnificativ mai mare în cazul femeilor decât în cazul bărbaților.

În ceea ce privește parametrii renali, pacientele au prezentat valori ale RFG semnificativ mai mici decât bărbații (Tabel 5). Acest lucru poate fi de asemenea legat de vârsta mai avansată a pacietelor internate la spital sau de faptul că acestea prezintă o clasă NYHA mai avansată, ceea ce poate duce la perfuzie renală redusă și scăderea RFG din cauza hipoperfuziei renale.

Bărbații au prezentat valori semnificativ mai mici ale sodiului seric comparativ cu femeile, atât la internare cât și la externare. Întrucât diferențele între sodiul seric la internare versus externare au fost similare între cele două grupuri (tabel 5), o potențială explicație pentru rezultatele anterioare poate fi o diferență între sexe în ceea ce privește filtrarea renală a sodiului[134,135]. Clasa NYHA la internare cât și la externare a fost semnificativ mai mare în cazul pacienţiilor cu IC versus cei cu HTA. Cumulate toate aceste rezultate, indică așa cum era de așteptat, un profil cardiac mult mai alterat în cazul pacienţilor cu IC comparativ cu cei cu hipertensiune.

Profilele lipidice ale pacienţilor cu și fără hipertensiune arterială au fost similare, cu excepția trigliceridelor serice care au fost semnificativ mai mici în cazul pacienţilor cu hipertensiune pulmonară. Nivelurile mai scăzute de trigliceride pot de asemenea indica o diferență în starea nutriţională sau în utilizarea medicamentelor care afectează metabolismul lipidic. Această diferență sugerează că hipertensiunea pulmonară poate influența profilul lipidic, posibil ca parte a unui răspuns metabolic adaptativ. De remarcat este faptul că parametrii sangvini au prezentat cele mai multe diferențe semnificative între cele două loturi de pacienţi.

Lărgimea distribuţiei eritrocitare (RDW-CV) a fost semnificativ mai mică în cadrul pacienţilor fără hipertensiune pulmonară, în timp ce lărgimea distribuţiei eritrocitare cu deviaţie standard (RDW-SD) a fost semnificativ mai mare în cadrul acestor pacienţi. Nivelurile mai scăzute de trigliceride pot de asemenea indica o diferență în starea nutriţională sau în utilizarea medicamentelor care afectează metabolismul lipidic. Această diferență sugerează că hipertensiunea pulmonară poate influența profilul lipidic, posibil ca parte a unui răspuns metabolic adaptativ. De remarcat este faptul că parametrii sangvini au prezentat cele mai multe diferențe semnificative între cele două loturi de pacienţi.

Lărgimea distribuţiei eritrocitare (RDW-CV) a fost semnificativ mai mică în cadrul pacienţilor fără hipertensiune pulmonară, în timp ce lărgimea distribuţiei eritrocitare cu deviaţie standard (RDW-SD) a fost semnificativ mai mare în cadrul acestor pacienţi.

Pacienţii cu cardiomiopatie au avut o durată mediană a internării semnificativ mai lungă decât cei fără cardiomiopatie. Această diferenţă sugerează severitatea crescută a bolii şi nevoia

de monitorizare şi tratament extins în cazul pacienţilor cu cardiomiopatie. Perioada mai lungă de spitalizare poate fi necesară pentru stabilizarea funcţiei cardiace şi gestionarea complicaţiilor asociate.

Pacienţii cu cardiomiopatie au prezentat şi niveluri semnificativ mai scăzute de ADMA plasmatic, biomarkerul asociat cu disfuncţia endotelială. Nivelurile scăzute de ADMA ar putea reflecta alterări în metabolismul oxidului nitric, care sunt frecvent întâlnite în insuficienţa cardiacă avansată. Diferenţa sugerează că pacienţii cu cardiomiopatie au un profil de risc cardiovascular diferit, cu posibile implicaţii asupra vasodilataţiei şi perfuziei organelor.

CONCLUZII GENERALE

Cercetarea actuală contribuie la o înțelegere mai profundă a mecanismelor care stau la baza rezultatelor adverse la pacienții cu insuficiență cardiacă decompensată. Aceste descoperiri subliniază importanța monitorizării concentrației serice de ADMA, TRAIL și a funcției renale în managementul clinic pentru a îmbunătăți potențial rezultatele și a reduce riscul de mortalitate dupa externare la această categorie de pacienți.

Pe lângă constrângerile de resurse, analiza univariată a fost aleasă pentru a menține simplitatea și claritatea în abordarea noastră. Permite o interpretare simplă a datelor, concentrându-se pe relații clare, singulare, fără încurcarea mai multor variabile. În ciuda limitărilor sale această investigație clinică are câteva puncte forte importante.

Pe lângă faptul că se numără printre puținele studii care stabilesc noi legături dintre ADMA, TRAIL și pacientul internat pentru decompensare cardiacă, un punct forte cheie este abordarea holistică și multidimensională utilizată pentru a înțelege starea de sănătate a acestor pacienți.

Studiul nostru reprezintă o contribuție semnificativă la avansarea înțelegerii insuficienței cardiace decompensate printr-o analiză integrată care include evaluarea markerilor renali în corelație cu indicatorii funcției cardiace și ai metabolismului. Această abordare multidimensională permite o explorare mai detaliată a interacțiunilor complexe dintre aceste sisteme biologice, oferind o perspectivă mai profundă asupra mecanismelor fiziopatologice implicate. În mod specific, analiza noastră a arătat că markerii renali, cum ar fi rata de filtrare glomerulară și concentrația serică de creatinină, interacționează cu biomarkerii cardiaci precum NT-proBNP și troponina, dar și cu indicatorii metabolici, incluzând glicemia, profilul lipidic și markerii inflamatori. Aceste interacțiuni relevă atât mecanismele de deteriorare progresivă a funcției organelor, cât și răspunsurile compensatorii sistemice, care pot agrava starea clinică a pacienților.

În plus, corelarea acestor date cu parametri clinici ne-a permis să identificăm potențiale puncte de intervenție, care ar putea deveni ținte terapeutice pentru tratamente personalizate. De exemplu, reglarea simultană a echilibrului hidroelectrolitic și a disfuncției metabolice ar putea reduce povara asupra sistemului cardiovascular, îmbunătățind astfel prognosticul pacienților

CONCLUZIILE GENERALE :

- ✓ Subiecţii cu ADMA elevat au avut perioade de spitalizare mai lungi comparativ cu subiecţii ce au prezentat ADMA plasmatic mai scăzut
- ✓ Pacienţii cu ADMA crescut au prezentat nivel semnificativ elevat de uree în comparaţie cu pacienţii cu ADMA scăzut
- ✓ Nivelul mai ridicat de ADMA a fost asociat de asemenea în cazul pacienţilor cu cardiomiopatie secundar ischemică
- ✓ Au fost notabile modificări ale metabolismului lipidelor, cu creşterea colesterolului total la pacienţii cu nivel seric crescut de ADMA
- ✓ Persoanele cu IC decompensată au prezentat profil cardiac, hematologic, renal mai alterat şi fenotipuri caşectice
- ✓ Analiza statistică neparametrică a demonstrat prezenţa unei vârste semnificativ mai mici la internare în cazul bărbaţilor decât în cazul femeilor
- ✓ Clasa NYHA la internare a fost semnificativ mai mare în cazul femeilor decât în cazul bărbaţilor

- ✓ Pacientele au prezentat valori ale RFG semnificativ mai mici decât bărbaţii
- ✓ Bărbaţii au prezentat valori semnificativ mai mici ale sodiului seric comparativ cu femeile, atât la internare cât şi la externare
- ✓ Hemoglobina a înregistrat valori semnificativ mai mici în cazul pacienţilor de sex feminin
- ✓ TRAIL (TNFSF10) a înregistrat valori semnificativ mai mari în pacienţii cu insuficienţă cardiacă comparativ cu cei cu hipertensiune arterială
- ✓ Pacienţii cu IC au prezentat o frecvenţă cardiacă semnificativ mai mare, o fracţie de ejecţie semnificativ mai mică şi grosime mai mare a peretelui atriului stâng;
- ✓ Presiunea sistolică în artera pulmonară la pacienţii cu IC a fost semnificativ mai mare comparativ cu subiecţii hipertensivi

- ✓ Valorile NTproBNP au fost mult mai mari în cazul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă, mai precis de cca 3 ori mai mari, iar această diferenţă a atins limita semnificaţiei statistice
- ✓ Trigliceridele au înregistrat valori semnificativ mai scăzute în cazul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă comparativ cu cei cu hipertensiune
- ✓ Valorile limfocitelor, dar nu cele ale neutrofilelor, au fost semnificativ mai mici în cazul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă
- ✓ VSH (viteza de sedimentare a hematiilor) a fost semnificativ mai mare la pacienţii cardiaci care au asociat şi diabet zaharat
- ✓ Pacienţii fără hipertensiune pulmonară au prezentat valori semnificative mai mari ale fracţiei de ejecţie, precum şi grosimi mai mici ale peretelui posterior al ventriculului stâng
- ✓ Pacienţii cu hipertensiune pulmonară au prezentat o clasă NYHA semnificativ mai mare la internarea în spital comparativ cu pacienţii fără hipertensiune pulmonară
- ✓ RDW-CV a fost semnificativ mai mică în cadrul pacienţilor fără hipertensiune pulmonară
- ✓ RDW-SD a fost semnificativ mai mare în cadrul acestor pacienţi
- ✓ Pacienţii fără hipertensiune pulmonară au prezentat un număr semnificativ mai mare de limfocite comparativ cu pacienţii cu hipertensiune pulmonară

- ✓ Fumătorii au prezentat o fracţie de ejecţie semnificativ mai mică decât nefumătorii indicând o funcţie ventriculară stângă mai compromisă
- ✓ Fumătorii au avut un DTD VS semnificativ mai mare decât nefumătorii
- ✓ Fumătorii au avut o valoare mediană a PSAP semnificativ mai mare comparativ cu nefumătorii
- ✓ Pacienţii cu cardiomiopatie au avut o durată mediană a internării semnificativ mai lungă decât cei fără cardiomiopatie
- ✓ Pacienţii cu cardiomiopatie au prezentat şi nivel semnificativ mai scăzut de ADMA plasmatic
- ✓ Fracţia de ejecţie a fost semnificativ mai mică la pacienţii cu cardiomiopatie, indicând o funcţie ventriculară stângă sever compromisă
- ✓ Pacienţii cu cardiomiopatie au prezentat şi un diametru telediastolic semnificativ mai mare

- ✓ Volumul telesistolic al ventriculului stâng este semnificativ mai mare la pacienţii cu cardiomiopatie
- ✓ Pacienţii cu cardiomiopatie au prezentat nivel de creatinină semnificativ mai ridicat atât la internare, cât şi la externare
- ✓ Pacienţii cu insuficienţă cardiacă au prezentat concentraţii plasmatice de trigliceride mai mici comparativ cu pacienţii care aveau doar HTA, ceea ce conturează un status catabolic mai accentuat în insuficienţa cardiacă decompensată
- ✓ Pacienţii cu cardiomiopatie au avut valori semnificativ mai mari atât ale RDW-CV, cât şi ale RDW-SD, corelându-se cu anemia şi cu inflamaţia cronică

ORIGINALITATEA TEZEI ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE

În conformitate cu cunoștințele disponibile, această teză de doctorat reprezintă în contextul cercetării științifice din România, prima abordare sistematică și directă ce analizează corelația dintre influența ADMA-ului și a TRAIL-ului în cazul insuficienței cardiace. Această cercetare explorează în mod unic interacțiunile dintre acești biomarkeri și complicațiile emergente asociate cu evoluția bolii, aducând o contribuție semnificativă în înțelegerea și gestionarea acestei afecțiuni complexe.

Cercetarea actuală oferă o perspectivă inovatoare asupra interacțiunii dintre acești factori biochimici și mecanismele fiziopatologice ale insuficienței cardiace, deschizând noi direcții pentru studiile viitoare.

Prin integrarea acestora într-un context clinic mai larg, teza contribuie la aprofundarea cunoștințelor referitoare la progresia bolii și la identificarea unor posibile strategii terapeutice personalizate. De asemenea, abordarea originală a lucrării poate aduce un impact semnificativ în diagnosticarea precoce, monitorizarea și tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă, oferind un cadru științific inovativ pentru o mai bună înțelegere a interacțiunilor complexe dintre factorii biologici și evoluția clinică a afecțiunii.

BIBLIOGRAFIE

1. Streng KW, Nauta JF, Hillege HL, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, et al. : Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. Int J Cardiol 2018, 271:132–139. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.001
2. McClellan WM, Flanders WD. Risk factors for progressive chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2003 Jul;14(7 Suppl 2):S65-70. doi: 10.1097/01.asn.0000070147.10399.9e. PMID: 12819305.
3. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, Whelton PK, He J. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. Ann Intern Med. 2004 Feb 3;140(3):167-74. doi: 10.7326/0003-4819-140-3-200402030-00007. PMID: 14757614.
4. Kielstein JT, Simmel S, Bode-Böger SM, Roth HJ, Schmidt-Gayk H, Haller H, Fliser D. Subpressor dose asymmetric dimethylarginine modulates renal function in humans through nitric oxide synthase inhibition. Kidney Blood Press Res. 2004;27(3):143-7. doi: 10.1159/000078838. Epub 2004 Jun 3. PMID: 15192321.
5. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. Circulation. 1999 Mar 9;99(9):1141-6. doi: 10.1161/01.cir.99.9.1141. PMID: 10069780.
6. Furuki K, Adachi H, Matsuoka H, Enomoto M, Satoh A, Hino A, Hirai Y, Imaizumi T. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) are related to intima-media thickness of the carotid artery: an epidemiological study. Atherosclerosis. 2007 Mar;191(1):206-10. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.03.022. Epub 2006 May 2. PMID: 16672157.
7. Leiper J., Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. Cardiovasc. Res. 1999;43:542–548. doi: 10.1016/S0008-6363(99)00162-5
8. Tsikas D., Böger R.H., Sandmann J., Bode-Böger S.M., Frölich J.C. Endogenous nitric oxide synthase inhibitors are responsible for the L-arginine paradox. FEBS Lett. 2000;478:1–3. doi: 10.1016/S0014-5793(00)01686-0
9. Blanc R.S., Richard S. Arginine Methylation: The Coming of Age. Mol. Cell. 2017;65:8–24. doi: 10.1016/j.molcel.2016.11.003
10. Blanc R.S., Richard S. Regenerating muscle with arginine methylation. Transcription. 2017;8:175–178. doi: 10.1080/21541264.2017.1291083
11. Peng C., Wong C.C. The story of protein arginine methylation: Characterization, regulation, and function. Expert Rev. Proteomics. 2017;14:157–170. doi: 10.1080/14789450.2017.1275573
12. Wada K, Inoue K, Hagiwara M. Identification of methylated proteins by protein arginine N-methyltransferase 1, PRMT 1, with a new expression cloning strategy. Biochim Biophys Acta. 2002;1591:1–10. doi: 10.1016/s0167-4889(02)00202-1

13. Leiper J., Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. Cardiovasc. Res. 1999;43:542–548. doi: 10.1016/S0008-6363(99)00162-5
14. Tsikas D. Does the inhibitory action of asymmetric dimethylarginine (ADMA) on the endothelial nitric oxide synthase activity explain its importance in the cardiovascular system? The ADMA paradox. J. Controversies Biomed. Res. 2017;3:16–22. doi: 10.15586/jcbmr.2017.22
15. Tsikas D., Bollenbach A., Hanff E., Kayacelebi A.A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA) and homoarginine (hArg): The ADMA, SDMA and hArg paradoxes. Cardiovasc. Diabetol. 2018;17:1. doi: 10.1186/s12933-017-0656-x
16. Leiper J., Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. Cardiovasc. Res. 1999;43:542–548. doi: 10.1016/S0008-6363(99)00162-5
17. Boger R.H., Bode-Böger S.M., Szuba A., Tsao P.S., Chan J.R., Tangphao O., Blaschke T.F., Cooke J.P. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk factor for endothelial dysfunction: Its role in hypercholesterolemia. Circulation. 1998;98:1842–1847. doi: 10.1161/01.CIR.98.18.1842
18. Abbasi F., Asagmi T., Cooke J.P., Lamendola C., McLaughlin T., Reaven G.M., Stuehlinger M., Tsao P.S. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. Am. J. Cardiol. 2001;88:1201–1203. doi: 10.1016/S0002-9149(01)02063-X
19. Closs E.I., Basha F.Z., Habermeier A., Förstermann U. Interference of l-arginine analogues with l-arginine transport mediated by the y+ carrier hCAT-2B. Nitric Oxide. 1997;1:65–73. doi: 10.1006/niox.1996.0106
20. Closs E.I., Basha F.Z., Habermeier A., Förstermann U. Interference of l-arginine analogues with l-arginine transport mediated by the y+ carrier hCAT-2B. Nitric Oxide. 1997;1:65–73. doi: 10.1006/niox.1996.0106
21. Leone A., Moncada S., Vallance P., Calver A., Collier J. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. Lancet. 1992;339:572–575. doi: 10.1016/0140-6736(92)90865-Z
22. Zoccali C., Bode-Böger S.M., Mallamaci F., Benedetto F.A., Tripepi G., Malatino L.S., Cataliotti A., Bellanuova I., Fermo I., Frölich J.C., et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: A prospective study. Lancet. 2001;358:2113–2117. doi: 10.1016/S0140-6736(01)07217-8
23. Vanholder R., De Smet R., Glorieux G., Argilés A., Baurmeister U., Brunet P., Clark W., Cohen G., De Deyn P.P., Deppisch R., et al. Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability. Kidney Int. 2003;63:1934–1943. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00924.x
24. Leiper J.M. The DDAH-ADMA-NOS pathway. Ther. Drug. Monit. 2005;27:744–746. doi: 10.1097/01.ftd.0000179849.42395.11

25. Leiper J., Nandi M., Torondel B., Murray-Rust J., Malaki M., O'Hara B., Rossiter S., Anthony S., Madhani M., Selwood D., et al. Disruption of methylarginine metabolism impairs vascular homeostasis. Nat. Med. 2007;13:198–203. doi: 10.1038/nm1543
26. Ogawa T., Kimoto M., Sasaoka K. Occurrence of a new enzyme catalyzing the direct conversion of NG, NG-dimethyl-L-arginine to L-Citrulline in rats. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1987;148:671–677. doi: 10.1016/0006-291X(87)90929-6
27. Speer T., Rohrer L., Blyszczuk P., Shroff R., Kuschnerus K., Kränkel N., Kania G., Zewinger S., Akhmedov A., Shi Y., et al. Abnormal High-Density Lipoprotein Induces Endothelial Dysfunction via Activation of Toll-like Receptor-2. Immunity. 2013;38:754–768. doi: 10.1016/j.immuni.2013.02.009
28. Scalera F., Kielstein J.T., Martens-Lobenhoffer J., Postel S.C., Täger M., Bode-Böger S.M. Erythropoietin Increases Asymmetric Dimethylarginine in Endothelial Cells: Role of Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase. J. Am. Soc. Nephrol. 2005;16:892–898. doi: 10.1681/ASN.2004090735.
29. Jiang J.-L., Wang S., Li N.-S., Zhang X.-H., Deng H.-W., Li Y.-J. The inhibitory effect of simvastatin on the ADMA-induced inflammatory reaction is mediated by MAPK pathways in endothelial cells. Biochem. Cell Boil. 2007;85:66–77. doi: 10.1139/o06-146
30. Krzyzanowska K., Mittermayer F., Wolzt M., Schernthaner G. Asymmetric Dimethylarginine Predicts Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2007;30:1834–1839. doi: 10.2337/dc07-0019
31. Gibbs BB, Hergenroeder AL, Katzmarzyk PT, Lee IM, Jakicic JM. Definition, measurement, and health risks associated with sedentary behavior. Med Sci Sports Exerc. 2015;47:1295–1300. doi: 10.1249/MSS.0000000000000517
32. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. Diabetes. 2007;56:2655–2667. doi: 10.2337/db07-0882
33. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, Lindley R, Robinson T, Lavados P, Neal B, Hata J, Arima H, Parsons M, Li Y, Wang J, Heritier S, Li Q, Woodward M, Simes RJ, Davis SM, Chalmers J; INTERACT2 Investigators. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med. 2013 Jun 20;368(25):2355-65. doi: 10.1056/NEJMoa1214609. Epub 2013 May 29. PMID: 23713578.
34. Cheon EJ. Hypertension and cognitive dysfunction: a narrative review. J Yeungnam Med Sci. 2023 Jul;40(3):225-232. doi: 10.12701/jyms.2022.00605. Epub 2022 Nov 29. PMID: 36443940; PMCID: PMC10390283.
35. Tsivgoulis G, Alexandrov AV, Wadley VG, Unverzagt FW, Go RC, Moy CS, Kissela B, Howard G. Association of higher diastolic blood pressure levels with cognitive impairment. Neurology. 2009 Aug 25;73(8):589-95. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b38969. PMID: 19704077; PMCID: PMC2731621.
36. Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, Alonso A, Bandeen-Roche K, Coker L, Coresh J, Knopman D, Power MC, Rawlings A, Sharrett AR, Wruck LM, Mosley TH. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities

neurocognitive study. JAMA Neurol. 2014 Oct;71(10):1218-27. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1646. PMID: 25090106; PMCID: PMC4226067.
37. Taylor C, Tillin T, Chaturvedi N, Dewey M, Ferri CP, Hughes A, Prince M, Richards M, Shah A, Stewart R. Midlife hypertensive status and cognitive function 20 years later: the Southall and Brent revisited study. J Am Geriatr Soc. 2013 Sep;61(9):1489-98. doi: 10.1111/jgs.12416. Epub 2013 Aug 26. PMID: 24028355; PMCID: PMC3902992.
38. Lee CJ, Lee JY, Han K, Kim DH, Cho H, Kim KJ, Kang ES, Cha BS, Lee YH, Park S. Blood Pressure Levels and Risks of Dementia: a Nationwide Study of 4.5 Million People. Hypertension. 2022 Jan;79(1):218-229. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17283. Epub 2021 Nov 15. PMID: 34775786.
39. Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, Wolf PA, D'Agostino RB. Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003 Feb;27(2):260-8. doi: 10.1038/sj.ijo.802225. PMID: 12587008.
40. Sierra C. Hypertension and the Risk of Dementia. Front Cardiovasc Med. 2020 Jan 31;7:5. doi: 10.3389/fcvm.2020.00005. PMID: 32083095; PMCID: PMC7005583.
41. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. Lancet Neurol. 2005 Aug;4(8):487-99. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70141-1. PMID: 16033691.
42. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, Creager MA, Eckel RH, Elkind MS, Fornage M, Goldstein LB, Greenberg SM, Horvath SE, Iadecola C, Jauch EC, Moore WS, Wilson JA; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014 Dec;45(12):3754-832. doi: 10.1161/STR.0000000000000046. Epub 2014 Oct 28. PMID: 25355838; PMCID: PMC5020564.
43. Lind L. Systolic and diastolic hypertension impair endothelial vasodilatory function in different types of vessels in the elderly: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. J Hypertens. 2006 Jul;24(7):1319-27. doi: 10.1097/01.hjh.0000234112.38863.6f. PMID: 16794481.
44. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhäger WH. Essential hypertension. Lancet. 2003 May 10;361(9369):1629-41. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13302-8. PMID: 12747893.
45. Zhang DY, Huang JF, Kang YY, Dou Y, Su YL, Zhang LJ, Cheng YB, Guo QH, Huang QF, Li Y, Wang JG. The prevalence of masked hypertension in relation to cigarette smoking in a Chinese male population. J Hypertens. 2020;38(6):1056–1063. doi: 10.1097/HJH.0000000000002392
46. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and Management of High Blood Pressure in adults: executive summary: a report of the American College of

Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. Hypertension. 2018;71(6):1269–1324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066
47. Xie K, Bao L, Jiang X, Ye Z, Bing J, Dong Y, Gao D, Ji X, Jiang T, Li J, Li Y, Luo S, Mao W, Peng D, Qu P, Song S, Wang H, Wang Z, Xu B, Yin X, Yu Z, Zhang X, Zhang Z, Zhu Z, Gao X, Li Y. The association of metabolic syndrome components and chronic kidney disease in patients with hypertension. Lipids Health Dis. 2019;18(1):229. doi: 10.1186/s12944-019-1121-5
48. Cho SMJ, Lee H, Kim HC. Differences in prevalence of hypertension subtypes according to the 2018 Korean Society of Hypertension and 2017 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2017 (KNHANES IV-VII). Clin Hypertens. 2019;25:26. doi.org/10.1186/s40885-019-0129-5
49. Orias M, Tabares AH, Peixoto AJ. Hypothesis: it is time to reconsider phenotypes in hypertension J Clin Hypertens (Greenwich). 2010;12(5):350–6; doi: 10.1111/j.1751-7176.2010.00266.x
50. Fox K, Borer JS, Camm AJ, et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2007;50:823–830. doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.079
51. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur Heart J. 2005;26:967–974. doi: 10.1093/eurheartj/ehi190
52. Anselmino M, Ohrvik J, Ryden L. Resting heart rate in patients with stable coronary artery disease and diabetes: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. Eur Heart J. 2010;31:3040–3045. doi: 10.1093/eurheartj/ehq368
53. Matheus AS, Tannus LR, Cobas RA, Palma CC, Negrato CA, Gomes MB. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. Int J Hypertens 2013; 2013:653789, doi: 10.1155/2013/653789
54. Chronic hyperuricemia, uric acid deposit and cardiovascular risk. Grassi D, Ferri L, Desideri G, et al. Curr Pharm Des. 2013;19:2432–2438. doi: 10.2174/1381612811319130011
55. Gout: an old disease in new perspective - a review. Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. J Adv Res. 2017;8:495–511. doi: 10.1016/j.jare.2017.04.008
56. Uric acid and cardiovascular disease: an update. Muiesan ML, Agabiti-Rosei C, Paini A, Salvetti M. Eur Cardiol. 2016;11:54–59. doi: 10.15420/ecr.2016:4:2
57. Glassock RJ, Rule AD. The implications of anatomical and functional changes of the ageing kidney: with emphasis on the glomeruli. Kidney Int. 2012;82:270–277. doi: 10.1038/ki.2012.65
58. Fogo A, Ichikawa I. Evidence for a pathogenetic link between glomerular hypertrophy and sclerosis. Am J Kidney Dis. 1991;17:666–669. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80347-7
59. Marcantoni C, Ma LJ, Federspeil C, et al. Hypertensive nephrosclerosis in African Americans versus Caucasians. Kidney Int. 2002;62:172–180. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00420

60. Hill GS. Hypertensive nephrosclerosis. Curr Opinions Nephrol Hypertens. 2008;17:266–270. doi: 10.1097/MNH.0b013e3282f88a1f
61. Touyz RM. Molecular and cellular mechanisms in vascular injury in hypertension: Role of angiotensin II. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2005;14:125–131. doi: 10.1097/00041552-200503000-00007
62. Grosman-Rimon L., Billia F., Wright E., Carasso S., Elbaz-Greener G., Kachel E., Rao V., Cherney D. Neurohormones, inflammatory mediators, and cardiovascular injury in the setting of heart failure. Heart Fail. Rev. 2020;25:685–701. doi: 10.1007/s10741-019-09860-8
63. Nägele M.P., Barthelmes J., Kreysing L., Haider T., Nebunu D., Ruschitzka F., Sudano I., Flammer A.J. Endocrine hormone imbalance in heart failure with reduced ejection fraction: A cross-sectional study. Health Sci. Rep. 2022;5:e880. doi: 10.1002/hsr2.880
64. Antoniades C. Shirodaria C. Leeson P. Antonopoulos A. Warrick N. Van-Assche T. Cunnington C. Tousoulis D. Pillai R. Ratnatunga C. Stefanadis C. Channon KM. Association of plasma asymmetrical dimethylarginine (ADMA) with elevated vascular superoxide production and endothelial nitric oxide synthase uncoupling: implications for endothelial function in human atherosclerosis. Eur Heart J. 2009;30:1142–1150. doi: 10.1093/eurheartj/ehp061
65. Edes I. Gasior Z. Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. Eur J Heart Failure. 2005;7:631–639. doi: 10.1016/j.ejheart.2004.10.015
66. Heitzer T. Schlinzig T. Krohn K. Meinertz T. Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. Circulation. 2001;104:2673–2678. doi: 10.1161/hc4601.099485
67. van Haperen R. de Waard M. van Deel E. Mees B. Kutryk M. van Aken T. Hamming J. Grosveld F. Duncker DJ. de Crom R. Reduction of blood pressure, plasma cholesterol, and atherosclerosis by elevated endothelial nitric oxide. J Biol Chem. 2002;277:48803–48807. doi: 10.1074/jbc.M209477200
68. Sharma K., Kass D.A. Heart failure with preserved ejection fraction: Mechanisms, clinical features, and therapies. Circ. Res. 2014;115:79–96. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.302922
69. Lee D.-Y., Chiu J.-J. Atherosclerosis and flow: Roles of epigenetic modulation in vascular endothelium. J. Biomed. Sci. 2019;26:56. doi: 10.1186/s12929-019-0551-8
70. Gao W., Liu H., Yuan J., Wu C., Huang D., Ma Y., Zhu J., Ma L., Guo J., Shi H., et al. Exosomes derived from mature dendritic cells increase endothelial inflammation and atherosclerosis via membrane TNF-alpha mediated NF-kappaB pathway. J. Cell. Mol. Med. 2016;20:2318–2327. doi: 10.1111/jcmm.12923
71. Sun H.-J., Wu Z.-Y., Nie X.-W., Bian J.-S. Role of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: The link between inflammation and hydrogen sulfide. Front. Pharmacol. 2019;10:1568. doi: 10.3389/fphar.2019.01568
72. Dimitroulas T., Sandoo A., Kitas G.D. Asymmetric dimethylarginine as a surrogate marker of endothelial dysfunction and cardiovascular risk in patients with systemic

rheumatic diseases. Int. J. Mol. Sci. 2012;13:12315–12335. doi: 10.3390/ijms131012315
73. Dimitroulas T., Giannakoulas G., Papadopoulou K., Sfetsios T., Karvounis H., Dimitroula H., Parcharidou D., Koliakos G., Garyfallos A., Styliadis I., et al. Left atrial volume and N-terminal pro-B type natriuretic peptide are associated with elevated pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis. Clin. Rheumatol. 2010;29:957–964. doi: 10.1007/s10067-010-1494-3
74. Surdacki A., Nowicki M., Sandmann J., Tsikas D., Boeger R.H., Bode-Boeger S.M., Kruszelnicka-Kwiatkowska O., Kokot F., Dubiel J.S., Froelich J.C. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1999;33:652–658. doi: 10.1097/00005344-199904000-00020
75. Lundman P., Eriksson M.J., Stühlinger M., Cooke J.P., Hamsten A., Tornvall P. Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine. J. Am. Coll. Cardiol. 2001;38:111–116. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01318-3
76. Abbasi F., Asagmi T., Cooke J.P., Lamendola C., McLaughlin T., Reaven G.M., Stuehlinger M., Tsao P.S. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. Am. J. Cardiol. 2001;88:1201–1203. doi: 10.1016/S0002-9149(01)02063-X
77. Dowsett L., Higgins E., Alanazi S., Alshuwayer N.A., Leiper F.C., Leiper J. ADMA: A Key Player in the Relationship between Vascular Dysfunction and Inflammation in Atherosclerosis. J. Clin. Med. 2020;9:3026. doi: 10.3390/jcm9093026
78. Mangiacapra F., Conte M., Demartini C., Muller O., Delrue L., Dierickx K., Di Sciascio G., Trimarco B., De Bruyne B., Wijns W., et al. Relationship of asymmetric dimethylarginine (ADMA) with extent and functional severity of coronary atherosclerosis.Int.J. Cardiol. 2016;220:629–633. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.254
79. Abbasi F., Asagmi T., Cooke J.P., Lamendola C., McLaughlin T., Reaven G.M., Stuehlinger M., Tsao P.S. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. Am. J. Cardiol. 2001;88:1201–1203. doi: 10.1016/S0002-9149(01)02063-X
80. Pitti RM, Marsters SA, Ruppert S, Donahue CJ, Moore A, Ashkenazi A. Induction of apoptosis by Apo-2 ligand, a new member of the tumor necrosis factor cytokine family. The Journal of biological chemistry. 1996;271(22):12687–90, doi: 10.1074/jbc.271.22.12687
81. Betriu A, Martinez-Alonso M, Arcidiacono MV, Cannata-Andia J, Pascual J, Valdivielso JM, Fernández E; Investigators from the NEFRONA Study. Prevalence of subclinical atheromatosis and associated risk factors in chronic kidney disease: the NEFRONA study. Nephrol Dial Transplant. 2014 Jul;29(7):1415-22. doi: 10.1093/ndt/gfu038. Epub 2014 Feb 28. PMID: 24586070.
82. Arcidiacono MV, Rimondi E, Maietti E, Melloni E, Tisato V, Gallo S, et al. (2018) Relationship between low levels of circulating TRAIL and atheromatosis progression

in patients with chronic kidney disease. PLoS ONE 13(9): e0203716. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203716
83. Corallini F, Celeghini C, Rizzardi C et al (2007) Insulin down-regulates TRAIL expression in vascular smooth muscle cells both in vivo and in vitro. J Cell Physiol 212:89–95, DOI: 10.1002/jcp.21006
84. Fruman DA, Meyers RE, Cantley LC. Phosphoinositide kinases. Annu Rev Biochem. 1998; 67: 481–507, doi: 10.1146/annurev.biochem.67.1.481
85. Forde H, Harper E, Rochfort KD, Wallace RG, Davenport C, Smith D, Cummins PM. TRAIL inhibits oxidative stress in human aortic endothelial cells exposed to pro-inflammatory stimuli. Physiol Rep. 2020 Oct;8(20):e14612. doi: 10.14814/phy2.14612
86. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. Nature Medicine. 2000 Apr;6(4):389-395. DOI: 10.1038/74651
87. Jones RG, Elford AR, Parsons MJ, Wu L, Krawczyk CM, Yeh WC, Hakem R, Rottapel R, Woodgett JR, Ohashi PS. CD28-dependent activation of protein kinase B/Akt blocks Fas-mediated apoptosis by preventing death-inducing signaling complex assembly. J Exp Med. 2002 Aug 5;196(3):335-48. doi: 10.1084/jem.20020307. PMID: 12163562; PMCID: PMC2193932.
88. Yu Y, Sato JD. MAP kinases, phosphatidylinositol 3-kinase, and p70 S6 kinase mediate the mitogenic response of human endothelial cells to vascular endothelial growth factor. J Cell Physiol. 1999 Feb;178(2):235-46. doi: 10.1002/(SICI)1097-4652(199902)178:2<235::AID-JCP13>3.0.CO;2-S. PMID: 10048588.
89. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. Nat Med. 2000 Apr;6(4):389-95. doi: 10.1038/74651. PMID: 10742145
90. Jakubowski A, Browning B, Lukashev M, Sizing I, Thompson JS, Benjamin CD, Hsu YM, Ambrose C, Zheng TS, Burkly LC. Dual role for TWEAK in angiogenic regulation. J Cell Sci. 2002 Jan 15;115(Pt 2):267-74. doi: 10.1242/jcs.115.2.267. PMID: 11839778.
91. Li JH, Kirkiles-Smith NC, McNiff JM, Pober JS. TRAIL induces apoptosis and inflammatory gene expression in human endothelial cells. J Immunol. 2003 Aug 1;171(3):1526-33. doi: 10.4049/jimmunol.171.3.1526. PMID: 12874246.
92. Gochuico BR, Zhang J, Ma BY, Marshak-Rothstein A, Fine A. TRAIL expression in vascular smooth muscle. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2000 May;278(5):L1045-50. doi: 10.1152/ajplung.2000.278.5.L1045. PMID: 10781437
93. Osmancik P, Teringova E, Tousek P, Paulu P, Widimsky P. Prognostic value of TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) in acute coronary syndrome patients. PLoS One. 2013;8(2):e53860. doi: 10.1371/journal.pone.0053860. Epub 2013 Feb 18. PMID: 23441146; PMCID: PMC3575326
94. Osmancik P, Teringova E, Tousek P, Paulu P, Widimsky P. Prognostic value of TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) in acute coronary syndrome patients. PLoS One. 2013;8(2):e53860. doi: 10.1371/journal.pone.0053860. Epub 2013 Feb 18. PMID: 23441146; PMCID: PMC3575326
95. Niessner A, Hohensinner PJ, Rychli K, Neuhold S, Zorn G, Richter B, Hülsmann M, Berger R, Mörtl D, Huber K, Wojta J, Pacher R. Prognostic value of apoptosis markers

in advanced heart failure patients. Eur Heart J. 2009 Apr;30(7):789-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehp004. Epub 2009 Feb 4. PMID: 19196721

96. Volpato S, Ferrucci L, Secchiero P, Corallini F, Zuliani G, Fellin R, Guralnik JM, Bandinelli S, Zauli G. Association of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand with total and cardiovascular mortality in older adults. Atherosclerosis. 2011 Apr;215(2):452-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.004. Epub 2010 Nov 11. PMID: 21122855; PMCID: PMC3070040.
97. Sibal L, Agarwal SC, Home PD, Boger RH. The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease. Curr Cardiol Rev. 2010 May;6(2):82-90. doi: 10.2174/157340310791162659. PMID: 21532773; PMCID: PMC2892080.
98. Nakamura K, Miyoshi T, Yoshida M, Akagi S, Saito Y, Ejiri K, Matsuo N, Ichikawa K, Iwasaki K, Naito T, Namba Y, Yoshida M, Sugiyama H, Ito H. Pathophysiology and Treatment of Diabetic Cardiomyopathy and Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 2022 Mar 25;23(7):3587. doi: 10.3390/ijms23073587. PMID: 35408946; PMCID: PMC8999085.
99. Barlek MH, Rouan JR, Wyatt TG, Helenowski I, Kibbe MR. The Persistence of Sex Bias in High-Impact Clinical Research. J Surg Res. 2022 Oct;278:364-374. doi: 10.1016/j.jss.2022.04.077. Epub 2022 Jun 7. PMID: 35687931.
100. Zairis MN, Patsourakos NG, Tsiaousis GZ, Theodossis Georgilas A, Melidonis A, Makrygiannis SS, Velissaris D, Batika PC, Argyrakis KS, Tzerefos SP, Prekates AA, Foussas SG. Plasma asymmetric dimethylarginine and mortality in patients with acute decompensation of chronic heart failure. Heart. 2012 Jun;98(11):860-4. doi: 10.1136/heartjnl-2011-301372. Epub 2012 Mar 15. PMID: 22422591.
101. Guo X, Xing Y, Jin W. Role of ADMA in the pathogenesis of microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Apr 21;14:1183586. doi: 10.3389/fendo.2023.1183586. PMID: 37152974; PMCID: PMC10160678.
102. Dückelmann C, Mittermayer F, Haider DG, Altenberger J, Eichinger J, Wolzt M. Asymmetric dimethylarginine enhances cardiovascular risk prediction in patients with chronic heart failure. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007 Sep;27(9):2037-42. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.147595. Epub 2007 Jun 14. PMID: 17569878.
103. Papageorgiou N, Theofilis P, Oikonomou E, Lazaros G, Sagris M, Tousoulis D. Asymmetric Dimethylarginine as a Biomarker in Coronary Artery Disease. Curr Top Med Chem. 2023;23(6):470-480. doi: 10.2174/1568026623666221213085917. PMID: 36515020.
104. Zoccali C, Mallamaci F, Adamczak M, de Oliveira RB, Massy ZA, Sarafidis P, Agarwal R, Mark PB, Kotanko P, Ferro CJ, Wanner C, Burnier M, Vanholder R, Wiecek A. Cardiovascular complications in chronic kidney disease: a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association. Cardiovasc Res. 2023 Sep 5;119(11):2017-2032. doi: 10.1093/cvr/cvad083. PMID: 37249051; PMCID: PMC10478756.
105. Maryam, Varghese TP, B T. Unraveling the complex pathophysiology of heart failure: insights into the role of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and sympathetic nervous system (SNS). Curr Probl Cardiol. 2024 Apr;49(4):102411. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102411. Epub 2024 Jan 19. PMID: 38246316.

106. Oliva-Damaso E, Oliva-Damaso N, Rodriguez-Esparragon F, Payan J, Baamonde-Laborda E, Gonzalez-Cabrera F, Santana-Estupiñan R, Rodriguez-Perez JC. Asymmetric (ADMA) and Symmetric (SDMA) Dimethylarginines in Chronic Kidney Disease: A Clinical Approach. Int J Mol Sci. 2019 Jul 26;20(15):3668. doi: 10.3390/ijms20153668. PMID: 31357472; PMCID: PMC6696355.
107. Prowle JR, Kolic I, Purdell-Lewis J, Taylor R, Pearse RM, Kirwan CJ. Serum creatinine changes associated with critical illness and detection of persistent renal dysfunction after AKI. Clin J Am Soc Nephrol. 2014 Jun 6;9(6):1015-23. doi: 10.2215/CJN.11141113. Epub 2014 Apr 17. PMID: 24742481; PMCID: PMC4046736.
108. Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Elevated blood urea nitrogen level as a predictor of mortality in patients admitted for decompensated heart failure. Am J Med. 2004 Apr 1;116(7):466-73. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.11.014. PMID: 15047036.
109. Filippatos G, Rossi J, Lloyd-Jones DM, Stough WG, Ouyang J, Shin DD, O'connor C, Adams KF, Orlandi C, Gheorghiade M. Prognostic value of blood urea nitrogen in patients hospitalized with worsening heart failure: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) study. J Card Fail. 2007 Jun;13(5):360-4. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.02.005. PMID: 17602982.
110. Georgiopoulou VV, Tang WHW, Giamouzis G, Li S, Deka A, Dunbar SB, Butler J, Kalogeropoulos AP. Renal biomarkers and outcomes in outpatients with heart failure: The Atlanta cardiomyopathy consortium. Int J Cardiol. 2016 Sep 1;218:136-143. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.05.041. Epub 2016 May 13. PMID: 27232925.
111. Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. Nat Rev Immunol. 2015 Feb;15(2):104-16. doi: 10.1038/nri3793. PMID: 25614320; PMCID: PMC4669071.
112. Liu C, Dhindsa D, Almuwaqqat Z, Ko YA, Mehta A, Alkhoder AA, Alras Z, Desai SR, Patel KJ, Hooda A, Wehbe M, Sperling LS, Sun YV, Quyyumi AA. Association Between High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Adverse Cardiovascular Outcomes in High-risk Populations. JAMA Cardiol. 2022 Jul 1;7(7):672-680. doi: 10.1001/jamacardio.2022.0912. PMID: 35583863; PMCID: PMC9118072.
113. Trimarco V, Izzo R, Morisco C, Mone P, Virginia Manzi M, Falco A, Pacella D, Gallo P, Lembo M, Santulli G, Trimarco B. High HDL (High-Density Lipoprotein) Cholesterol Increases Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients. Hypertension.2022Oct;79(10):2355-2363.doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19912. Epub 2022 Aug 15
114. Sim J, Lewis M. The size of a pilot study for a clinical trial should be calculated in relation to considerations of precision and efficiency. J Clin Epidemiol. 2012 Mar;65(3):301-8. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.07.011. Epub 2011 Dec 9. PMID: 22169081.
115. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. Lancet. 2012 Aug 25;380(9843):756-66. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61454-2. Epub 2012 May 21. PMID: 22617274.
116. Popețiu RO, Donath-Miklos I, Borta SM, Rus LA, Vîlcea A, Nica DV, Puşchiţă M. Serum YKL-40 Levels, Leukocyte Profiles, and Acute Exacerbations of Advanced COPD. J Clin Med. 2023 Sep 21;12(18):6106. doi: 10.3390/jcm12186106. PMID: 37763047; PMCID: PMC10532402.

117. Vîlcea A, Borta SM, Popețiu RO, Alexandra RL, Pilat L, Nica DV, Pușchiță M. High ADMA Is Associated with Worse Health Profile in Heart Failure Patients Hospitalized for Episodes of Acute Decompensation. Medicina (Kaunas). 2024 May 15;60(5):813. doi: 10.3390/medicina60050813. PMID: 38792995; PMCID: PMC11122814.
118. Korppi M, Nuolivirta K. Exploratory and confirmatory studies have different targets and both are needed in clinical research. Acta Paediatr. 2018 May;107(5):734-735. doi: 10.1111/apa.14197. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29272050.
119. Kakareko K, Rydzewska-Rosołowska A, Zbroch E, Hryszko T. TRAIL and Cardiovascular Disease-A Risk Factor or Risk Marker: A Systematic Review. J Clin Med. 2021 Mar 18;10(6):1252. doi: 10.3390/jcm10061252. PMID: 33803523; PMCID: PMC8002847.
120. Niessner A, Sato K, Chaikof EL, Colmegna I, Goronzy JJ, Weyand CM. Pathogen-sensing plasmacytoid dendritic cells stimulate cytotoxic T-cell function in the atherosclerotic plaque through interferon-alpha. Circulation. 2006 Dec 5;114(23):2482-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642801. Epub 2006 Nov 20. PMID: 17116765.
121. Zhou C, Long Y, Yang H, Zhu C, Ma Q, Zhang Y. TRAIL Is Decreased Before 20 Weeks Gestation in Women with Hypertensive Disorders of Pregnancy. PLoS One. 2015 Jun 1;10(6):e0128425. doi: 10.1371/journal.pone.0128425. PMID: 26030414; PMCID: PMC4451764.
122. Varounis C, Katsi V, Nihoyannopoulos P, Lekakis J, Tousoulis D. Cardiovascular Hypertensive Crisis: Recent Evidence and Review of the Literature. Front Cardiovasc Med. 2017 Jan 10;3:51. doi: 10.3389/fcvm.2016.00051. PMID: 28119918; PMCID: PMC5222786.
123. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nnacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022 May 3;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063
124. Arnold AC, Ng J, Lei L, Raj SR. Autonomic Dysfunction in Cardiology: Pathophysiology, Investigation, and Management. Can J Cardiol. 2017 Dec;33(12):1524-1534. doi: 10.1016/j.cjca.2017.09.008. Epub 2017 Sep 14. PMID: 29102451; PMCID: PMC5705288.
125. Zhirov IV, Nasonova SN, Tereshchenko SN. [Acute decompensation of heart failure: state of the problem]. Ter Arkh. 2022 Oct 24;94(9):1047-1051. Russian. doi: 10.26442/00403660.2022.09.201839. PMID: 36286753.
126. Griendling KK, Camargo LL, Rios FJ, Alves-Lopes R, Montezano AC, Touyz RM. Oxidative Stress and Hypertension. Circ Res. 2021 Apr 2;128(7):993-1020. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318063. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33793335; PMCID: PMC8293920.
127. Khoo K, Lew J, Neef P, Kearney L, Churilov L, Robbins R, Tan A, Hachem M, Owen-Jones L, Lam Q, Hart GK, Wilson A, Sumithran P, Johnson D, Srivastava PM, Farouque O, Burrell LM, Zajac JD, Ekinci EI. Routine use of HbA1c amongst inpatients hospitalised with decompensated heart failure and the association of dysglycaemia with outcomes. Sci Rep. 2018 Sep 10;8(1):13564. doi: 10.1038/s41598-018-31473-8. PMID: 30202020; PMCID: PMC6131544.

128. Mullens W, Nijst P. Cardiac Output and Renal Dysfunction: Definitely More Than Impaired Flow. J Am Coll Cardiol. 2016 May 17;67(19):2209-2212. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.537. PMID: 27173031.
129. Hong C, Zhu H, Zhou X, Zhai X, Li S, Ma W, Liu K, Shirai K, Sheerah HA, Cao J. Association of Blood Urea Nitrogen with Cardiovascular Diseases and All-Cause Mortality in USA Adults: Results from NHANES 1999-2006. Nutrients. 2023 Jan 16;15(2):461. doi: 10.3390/nu15020461. PMID: 36678332; PMCID: PMC9865447.
130. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, Antonopoulos AS, Siasos G, Tsioufis C, Tousoulis D. Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. Biomedicines. 2021 Jul 6;9(7):781. doi: 10.3390/biomedicines9070781. PMID: 34356845; PMCID: PMC8301477.
131. Masoudkabir F, Sarrafzadegan N. The interplay of endothelial dysfunction, cardiovascular disease, and cancer: What we should know beyond inflammation and oxidative stress. Eur J Prev Cardiol. 2020 Dec;27(19):2075-2076. doi: 10.1177/2047487319895415. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31852299.
132. Su D, Guo Q, Gao Y, Han J, Yan B, Peng L, Song A, Zhou F, Wang G. The relationship between red blood cell distribution width and blood pressure abnormal dipping in patients with essential hypertension: a cross-sectional study. BMJ Open. 2016 Feb 23;6(2):e010456. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010456. PMID: 26908530; PMCID: PMC4769385.
133. Song J, Yu T, Yan Q, Zhang Q, Wang L. Association of Hemoglobin to Red Blood Cell Distribution Width-Standard Deviation (RDW-SD) Ratio and 3-Month Readmission in Elderly Chinese Patients with Heart Failure: A Retrospective Cohort Study. Int J Gen Med. 2023 Jan 24;16:303-315. doi: 10.2147/IJGM.S396805. PMID: 36718147; PMCID: PMC9883988.
134. Verbrugge FH, Steels P, Grieten L, Nijst P, Tang WH, Mullens W. Hyponatremia in acute decompensated heart failure: depletion versus dilution. J Am Coll Cardiol. 2015 Feb 10;65(5):480-92. doi: 10.1016/j.jacc.2014.12.010. PMID: 25660927.
135. Sato N, Gheorghiade M, Kajimoto K, Munakata R, Minami Y, Mizuno M, Aokage T, Asai K, Sakata Y, Yumino D, Mizuno K, Takano T; ATTEND Investigators. Hyponatremia and in-hospital mortality in patients admitted for heart failure (from the ATTEND registry). Am J Cardiol. 2013 Apr 1;111(7):1019-25. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.019. Epub 2013 Jan 9. PMID: 23312128.
136. Habib SS, Kurdi MI, Al Aseri Z, Suriya MO. CRP levels are higher in patients with ST elevation than non-ST elevation acute coronary syndrome. Arq Bras Cardiol. 2011 Jan;96(1):13-7. English, Portuguese, Spanish. doi: 10.1590/s0066-782x2010005000161. Epub 2010 Dec 3. PMID: 21152699.
137. DuBrock HM, AbouEzzeddine OF, Redfield MM. High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction. PLoS One. 2018 Aug 16;13(8):e0201836. doi: 10.1371/journal.pone.0201836. PMID: 30114262; PMCID: PMC6095520.
138. Vîlcea, A.; Borta, S.M.; Pop Moldovan, A.; Osser, G.; Dărăbanțiu, D.; Bănățean-Dunea, I.; Pușchiță, M. Serum Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand and the Cardiovascular Disease Continuum: Insights from Hypertensive

Urgencies and Acute Heart Failure Events. Appl. Sci. **2024**, 14, 5890. https://doi.org/10.3390/app14135