

Los niveles plasmáticos de citocinas inflamatorias están elevados en pacientes con insuficiencia cardiaca

Luis Gerardo Briceño¹, Anna Beatriz Alfieri², Amanda Beatriz Briceño³ y Gabriele Fagasso⁴

¹Doctor en Ciencias Fisiológicas, Profesor Asociado, Escuela de Medicina "JM Vargas", Universidad Central de Venezuela

²Doctor en Farmacología, Profesora Titular, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela

³Università degli Studi di Milano, Facultad de Medicina, Milano, Italia

⁴MD, especialista en Cardiología, Jefe de la Unidad de Insuficiencia Cardiaca, Ospedale San Raffaele, Milano, Italia.

Autor de Correspondencia: Luis G. Briceño: lbriceñozoppi@gmail.com

Parcialmente Financiado por: Proyecto FONACIT LAB G2000001530 y LOCTI P935015 (de LGB) y CDCH 06-00-6247-2008, CDCH PG06-00-7273-2008 y LOCTI-FF 003 (de ABA).

Recibido: 13 /08/ 2009

Aceptado:18 /08/2009

Resumen

En el presente estudio evaluamos si los niveles de IL-18, IL-17, IL-10, PCR y ADMA están alterados en los pacientes con IC y si la etiología de la IC (isquémica o no-isquémica) determina alguna diferencia. Se incluyeron 113 pacientes con IC isquémica, hipertensiva o idiopática, junto con 97 sujetos sanos. Hubo aprobación por Comité de Bioética y se obtuvieron consentimientos informados. Se cuantificaron niveles plasmáticos de mediadores y se realizaron ecografía en reposo y en esfuerzo, angiografía coronaria y prueba de caminata 6min. Los síntomas de IC se categorizaron mediante la escala NYHA. Los pacientes con IC tuvieron mayor concentración sanguínea de IL-18, IL-17, PCR ($p < 0.0001$) y menor concentración de IL-10 ($p < 0.001$). Observamos diferencias significativas en niveles de IL-17 y PCR entre pacientes con IC-Isquémica vs. aquellos con IC-No Isquémica. **Conclusión:** Los pacientes con IC tienen un balance inflamatorio incrementado; la etiología isquémica de la IC se asoció con mayores niveles de algunas citocinas inflamatorias.

Palabras claves: Insuficiencia Cardiaca, citocinas, ADMA.

Abstract

In the present study we assessed whether the levels of IL-18, IL-17, IL-10, RCP and ADMA are altered in patients with HF and if the etiology of HF (ischemic or non-ischemic) could induce difference. We included 113 patients with ischemic, hypertensive or idiopathic HF, along with 97 healthy subjects. The study was approved by the Bioethics Committee and informed consents were obtained. We quantified plasma levels of mediators and an ultrasound test was performed at rest and under stress, a coronary angiography and a 6min-walk test. The symptoms of HF were categorized using the NYHA scale. Patients with HF had higher blood concentration of IL-18, IL-17, RCP ($p < 0.0001$) and lower concentration of IL-10 ($p < 0.001$). We observed significant differences in levels of IL-17 and RCP in patients with Ischemic-HF vs. Non-ischemic-HF. **Conclusion:** Patients with HF have an increased inflammatory balance; the ischemic etiology of HF was associated with higher levels of some inflammatory cytokines.

Key words: Heart failure, cytokines, ADMA.

La insuficiencia cardiaca (IC) ya no es concebida como una condición en donde solo existe una falla en la capacidad del corazón de bombear sangre; actualmente es considerada una enfermedad compleja, donde existe un continuo desequilibrio entre el sistema neurohormonal y el inmunológico^{1,2}. Entre los marcadores inmunológicos más estudiados se encuentran las citocinas; algunas de las cuales han sido implicadas en la patogénesis de la IC, con acciones que incluyen depresión miocárdica, hipertrofia cardiaca y apoptosis de miocitos³. Se ha hipotetizado que la IC progresa, al menos en parte, como consecuencia de los efectos deletéreos ejercidos por citocinas endógenas sobre el corazón y la circulación periférica³. Algunos estudios han analizado el valor predictivo de diferentes marcadores inflamatorios en diversas condiciones cardiovasculares^{4,5}; sin embargo, la utilidad clínica de estos marcadores en pacientes con IC crónica estable, y su relación con la etiología, con el estado funcional y con la fracción de eyección han sido poco estudiados. En el caso específico de la IC de origen isquémico, la misma está asociada a aterosclerosis e inflamación, y diversas citocinas inflamatorias han sido encontradas significativamente elevadas⁶.

Entre las citocinas más estudiadas como posibles marcadores de severidad y pronóstico cardiovascular encontramos a la PCR. Se considera que niveles moderadamente elevados de PCR (3-10 mg/dl), sostenidos en el tiempo, son un signo inequívoco de la activación del sistemas inflamatorio⁷. Sin embargo, debido a la inconsistencia en los resultados clínicos obtenidos en estudios recientes, su valor predictivo específico de riesgo cardiovascular ha sido puesto en duda, por lo cual mas estudios son necesarios⁸. Otra de las citocinas involucradas en diversas patologías cardiacas es la interleucina 18 (IL-18), un mediador soluble de la familia de la IL-1, capaz de estimular la respuesta inmune mediada por linfocitos Th1⁹. En pacientes con IC se han reportado niveles elevados de IL-18, los cuales se han correlacionado con la clase funcional de la patología¹⁰. Recientemente, gran interés se ha sido dirigido hacia una familia de citocinas inflamatorias e inmunomoduladoras, la familia de la IL-17, asociándola a un papel relevante en diversas enfermedades cardiovasculares y, autoinmunes, entre otras¹¹. Se ha demostrado que la IL-17 es capaz de estimular macrófagos y células estromales para secretar otras citocinas proinflamatorias, tales como la proteína C reactiva (PCR), la IL-6 y la IL-8¹⁰. La mayoría de los miembros de la familia de la IL-17 se expresan en diferentes tejidos, a menudo se correlacionan con un aumento de la respuesta inmune y del estado inflamatorio¹². En un modelo animal de IC inducida por isoproterenol, se demostró que la IL-17 es capaz de inducir fibrosis mediante la inducción de sistemas de proteínas intermediarias y de segundos mensajeros tales como el RANKL/OPG (Receptor Activador del ligando para el Factor Nuclear $\kappa\beta$), y el MMP/TIMP, (metaloproteasas de la matriz/inhibidor de

metaloproteasas de tejido). Para el primer sistema se han descrito funciones en el sistema inmune y se expresa en las células T cooperadoras y para el segundo, actividad para procesar moléculas bioactivas y en la liberación de quimiocinas y citocinas, jugando un papel fundamental en adhesión, proliferación celular, angiogénesis y apoptosis. Su valor predictivo en IC no ha sido establecido¹³.

En contraposición, ciertas citocinas anti-inflamatorias, como IL-10, también han demostrado tener un rol en el sistema cardiovascular. La reducción de los niveles séricos de IL-10 se ha asociado con mal pronóstico después de un evento isquémico, asociado o no con IC¹⁴. Además, el aumento de los niveles sericos de IL-10 se asocia con un mejor sistema de vasoreactividad endotelial en pacientes con niveles elevados de PCR, lo que sugiere la importancia del equilibrio pro/anti-inflamatorio en la función endotelial¹⁵. Este equilibrio pro/antiinflamatorio se ha asociado con la severidad y la evolución de diferentes enfermedades cardiovasculares, incluyendo síndromes coronarios agudos, donde el aumento de los niveles séricos de IL-18 y la reducción de las concentraciones de IL-10 han estado asociados a una peor evolución¹⁶, reforzando el concepto establecido a partir de datos experimentales que el equilibrio entre las citocinas pro- y anti-inflamatorias es un marcador importante de la salud cardiovascular.

Junto con las citocinas, otros mediadores también han demostrado una función reguladora en el sistema cardiovascular, entre ellos el óxido nítrico (NO). El NO sintetizado por el endotelio por acción de la óxido nítrico sintasa (eNOS) media muchas funciones de protección, tales como la reducción de la expresión de moléculas de adhesión y de citocinas proinflamatorias. Se ha descrito que la vasodilatación dependiente del NO está alterada en pacientes con IC, colaborando con el aumento de la resistencia periférica¹⁷. La producción alterada de NO puede deberse a diversos factores, entre los que se han descrito la supresión de la eNOS¹⁸, o como consecuencia de la síntesis incrementada de antagonistas de dicha enzima, como la NG, NG'-dimetilarginina o dimetilarginina asimétrica (ADMA, en inglés)¹⁹. El ADMA puede actuar como un inhibidor endógeno de la enzima y contribuyendo significativamente a la producción de disfunción endotelial²⁰. La evidencia experimental indica que, en pacientes con factores de riesgo cardiovascular y renal, los niveles circulantes de ADMA se encuentran elevados y se asocian con la presencia de disfunción endotelial²¹. Varios ensayos clínicos demuestran que el ADMA debe ser considerado como un poderoso factor de riesgo cardiovascular²².

El objetivo del presente estudio prospectivo abierto fue analizar si los niveles de diversas citocinas (IL-18, IL-17, IL-10 y PCR), y del marcador de función endotelial, ADMA, están alterados en los pacientes con IC crónica, en comparación con un grupo de sujetos sanos. También se evaluaron posibles diferencias en los niveles de dichos mediadores dependiendo de la etiología IC (etiología isquémica o no-isquémica), y se correlacionaron con la fracción de eyección y la sintomatología de los pacientes.

Pacientes: Ciento trece pacientes, edad media 67.7 ± 6 años (87 varones) con IC congestiva de origen isquémico ($n=65$), hipertensivo ($n=44$) o idiopático ($n=4$), y con una fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) $<45\%$ fueron consecutivamente seleccionados al momento de su diagnóstico, en la consulta de Insuficiencia Cardíaca en el Hospital San Raffaele, Milán, Italia. El protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética de la mencionada institución.

Los criterios de exclusión de los pacientes fueron angina de pecho inestable, infarto agudo de miocardio o revascularización miocárdica dentro de los tres meses anteriores, historia del abuso del alcohol dentro de los seis meses anteriores, IC congestiva descompensada, insuficiencia renal (creatinina sérica $>2,2$ mg/dl), lesiones coronarias adecuadas para la revascularización, aneurisma de ventrículo izquierdo, enfermedad neoplásica, inflamatoria o infecciosa activa, trastornos ortopédicos o cualquier enfermedad neurológica que limitara al paciente para hacer ejercicio.

Con la finalidad de establecer el diagnóstico de la IC y su etiología, a todos los sujetos se les realizó una ecografía en reposo y en esfuerzo; en caso de resultados positivos, se realizó una angiografía coronaria, y esto permitió establecer con claridad el origen isquémico o no isquémico de la IC. Después de obtener la firma del consentimiento informado, a los pacientes se les tomó una muestra de sangre venosa, se les realizó una ecocardiografía Doppler transtorácica y una prueba de caminata 6 minutos. Se utilizó la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) para la categorizar los síntomas de la IC.

En el estudio también fueron incluidos como controles 97 sujetos sanos (79 varones), con una edad media de 64.5 ± 5 . Los criterios de inclusión para los controles fueron los siguientes: ECG normal, presión arterial, perfil lipídico y de creatinina normales, así como también la ausencia de antecedentes cardiovasculares familiares. Los criterios de exclusión fueron historia del abuso del alcohol o haber sido fumador durante de los seis meses previos, presencia de enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal (creatinina sérica $> 2,2$ mg/dl), o patología neoplásica, inflamatoria o infecciosa activa.

Ensayos plasmáticos. A cada sujeto del estudio (pacientes y controles) se le extrajo de la vena antecubital una muestra de sangre de 16 ml, utilizando tubos con ácido etilendiaminotetracético o heparinizados. El plasma fue separado de inmediato mediante centrifugación, se dividió en alícuotas y se almacenó a -70°C hasta el momento del ensayo.

Los niveles plasmáticos de PCR, IL-18 y de ADMA fueron medidos usando kits inmunoenzimáticos de Bender Med-System (Austria) para las citocinas y de DLD Diagnostika (Alemania) para el ADMA; la IL-10 y la IL-17 se analizaron utilizando un sistema Bio-plex para múltiples citocinas (laboratorios BioRad, Hercules, Ca, USA). En todos los ensayos, las muestras fueron procesadas por duplicado y de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

Estudio Ecocardiográfico: El ecocardiograma fue realizado a los pacientes con IC utilizando un equipo HP SONOS 5500 (Hewlett Packard, Andover, Ma, USA) y se utilizó transductor de frecuencia de 12 MHz, con las imágenes obtenidas con profundidad de 2 cm. Las imágenes fueron grabadas en cintas de video para su posterior análisis. Se utilizaron las ventanas paraesternal izquierda (corte longitudinal y transversal) y apical (4 y 2 cámaras). Las mediciones lineares, realizadas en las imágenes obtenidas por el modo-M, fueron las siguientes: diámetros del ventrículo izquierdo (VI) al final de la diástole y luego de la sístole, y el diámetro anteroposterior de la aurícula izquierda (AI). La función sistólica se evaluó por la fracción de eyección (FE). Los volúmenes ventriculares diastólico y sistólico del VI se obtuvieron por el método de Simpsons biplano (apical, 4 y 2 cámaras). Por su parte, la función diastólica se analizó por medio de los índices derivados de la curva de velocidad de flujo diastólico mitral obtenidos por la técnica del Doppler pulsátil. La curva de velocidad del flujo diastólico se obtuvo a partir de la imagen apical 4 cámaras.

Prueba de la caminata de seis minutos: Esta prueba se realizó en los pacientes con IC usando una ruta plana de 108 m de longitud. Los pacientes utilizaron sus ayudas habituales para deambular (bastones, andaderas) y recibieron estímulos verbales periódicos para completar la prueba. Se registraron la distancia total recorrida, el ritmo cardíaco y la presión arterial basal, al pico del ejercicio y a los 5 minutos después de finalizada la prueba.

Etiología de la IC: La causa de la IC fue establecida mediante la historia clínica, la ecocardiografía y la corroboración angiográfica de aquellos casos positivos en el ecocardiograma. Con base a esto, se conformaron 2 subgrupos: aquellos con IC isquémica (IC-I) y aquellos con IC no-isquémica (IC-NI) (hipertensivas e idiopáticas). **Estadística:** Los datos se muestran como porcentaje (%) para las variables categóricas o como media \pm desviación estándar (DE) para las variables continuas. Las diferencias entre los grupos fueron evaluadas mediante pruebas de t de Student, pareadas y no pareadas. Para las variables con distribución no normal, se utilizaron la prueba de Mann-Whitney o la prueba de Wilcoxon, según el caso. Las comparaciones de variables categóricas entre las diferentes clases de pacientes se realizaron por medio de la prueba de Chi cuadrado. Un valor de p de 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

De 113 pacientes estudiados, 65 tenía una etiología isquémica (60%), determinada mediante estudio ecocardiográfico y angiografía. En la Tabla 1 se muestran datos de los pacientes con IC y de los sujetos controles sanos. Los pacientes con IC, en comparación con los controles sanos, tuvieron mayor concentración sanguínea de IL-18, IL-17, PCR ($p < 0.0001$) y menor concentración de la citosina anti-inflamatoria IL-10 ($p < 0.001$) (Tabla 1); no se detectaron dife-

rencias significativas en los niveles plasmáticos de ADMA entre sanos y pacientes.

Cuando los pacientes fueron sub-clasificados según la etiología de su IC, se pudo observar una diferencia significativa en los niveles de IL-17 y PCR entre los pacientes con IC-I vs aquellos con IC-NI (Tabla 2). Los niveles de IL-17 mostraron una fuerte correlación positiva con la PCR ($R^2=0.47$). No se observaron diferencias entre los dos sub-grupos en cuanto a la capacidad de deambular (evaluado por la prueba de la caminata de 6 min), en la FEVI y la sintomatología asociada (evaluada mediante la escala de la NYHA).

Tabla 1: Mediciones funcionales y sanguíneas en pacientes con IC y en controles cardiovascularmente sanos.

	Controles sanos (N=97)	Pacientes con IC (N=113)
Edad (años)	64.5±5	67.6±7
Hombres (%)	80	77
Mediciones Funcionales		
FEVI (%)	-	36±7.4
Clase NYHA	-	2.06±0.71
Distancia máxima recorrida en caminata de 6 min (m)	-	558±71
Mediciones Plasmáticas		
IL-18 (pg/mL)	196± 168	367±236***
IL-10 (pg/mL)	2.35± 2.83	1.02 ±0.79***
IL-17 (pg/mL)	1.08 ±1.6	4.42±2.3**
PCR (mg/dL)	1.8±1.3	6.9±0.98***
ADMA (umol/L)	0.74±0.17	0.87±0.2

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo; ADMA: Dimetilarginina asimétrica. Los valores son media± ES

***P<0.001 **p<0.005 *p<0.05 vs controles sanos

Tabla 2: Mediciones funcionales y sanguíneas en pacientes con IC de origen isquémico y de origen no-isquémico

	Pacientes con IC isquémica (N=65)(57%)	Pacientes con IC no-isquémica (N=48)(43%)
Edad (años)	68.6±9	65.9±9
Hombres (%)	78	75
Mediciones Funcionales		
FEVI (%)	36.9±8	37.3±10
Clase NYHA	2.3±1	2.6±1
Distancia máxima recorrida en caminata de 6 min (m)	478±30	589±26
Mediciones Plasmáticas		
IL-18 (pg/mL)	417±294	334±123
IL-10 (pg/mL)	1.04± 0.73	0.90 ±0.7
IL-17(pg/mL)	5.83±3.1	3.2±0.75***
PCR (mg/dL)	8.85±0.3	3.54±0.2**
ADMA (umol/L)	0.85±0.2	0.88±0.1

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo; ADMA: Dimetilarginina asimétrica. Los valores son media± ES

***P<0.001 **p<0.005 *p<0.05 de IC isquémica.

En los últimos años ha habido un creciente interés por estudiar el posible papel de diversos mediadores de inflamación en la IC; a pesar de esto, existen poco estudios sobre el rol de diferentes citocinas inflamatorias en dicha patología, en particular la de origen isquémico, en la cual existen lesiones ateroscleróticas en coronarias, lo cual se asociaría a una mayor actividad inflamatoria¹⁻⁴.

En el presente estudio, demostramos que, en comparación con sujetos sanos de similar edad, los pacientes con IC presentan niveles significativamente menores de la citocina anti-inflamatoria IL-10, junto con mayores niveles de las citocinas pro-inflamatorias IL-17, IL-18, y PCR (Tabla 1). Estos resultados indican que el promedio de los pacientes con IC, existe un balance inflamatorio incrementado. Estudios anteriores han sugerido que el incremento de la relación sérica de IL-18/IL-10 es un predictor independiente de eventos cardiovasculares adversos^{15,16,24}. Se sabe que la IL-18 puede agravar la respuesta proinflamatoria en el miocardio por su capacidad para aumentar la producción, en endotelio de moléculas de adhesión y otros mediadores proinflamatorios; además, se ha demostrado que la expresión de ligando Fas en cardiomiocitos, está regulada por la IL-18; la expresión de este ligando parece estar asociada a la apoptosis de cardiomiocitos. Esas importantes observaciones podrían explicar por qué el promedio de los pacientes con IC pueden tener niveles elevados de IL-18, tal como describimos en el presente estudio.

Cuando los pacientes con IC de nuestro estudio fueron agrupados según el origen de su patología, se observó que los pacientes con IC-I (corroborado por ecocardiografía y angiografía) presentaron niveles significativamente mayores de IL-17 y PCR en comparación con aquellos pacientes insuficientes no isquémicos. Se sabe que la IC de origen isquémico se acompaña de aterosclerosis de coronarias, lo cual se asocia a inflamación y daño endotelial; de hecho, la inflamación de la pared vascular constituye un importante factor en el desarrollo de la aterosclerosis. En este subgrupo de pacientes, la concentración plasmática de la IL-17 se correlacionó positivamente con las concentraciones plasmáticas de PCR lo que sugiere, además, un papel como un potencial marcador inflamatorio en IC-I.

En concordancia con nuestros resultados, otros estudios han vinculado a la IL-17 con aterosclerosis. Se ha demostrado que la IL-17 participa en la atracción y activación de macrófagos en lesiones ateroscleróticas, con un posible efecto local en la pared vascular debido a la sobreexpresión de su receptor²⁵. Adicionalmente, es importante destacar que la producción vascular de la IL-17 parece aumentar varias veces en condiciones pro aterogénicas, tales como el envejecimiento²⁶. El aumento vascular IL-17 y otros mediadores inflamatorios podrían actuar sinérgicamente para crear un microambiente proinflamatorio y promover el desarrollo y la progresión de la enfermedad

vascular aterosclerótica involucrada en la génesis de la IC-I. Adicionalmente, se ha demostrado que la síntesis y degradación del colágeno en el miocardio esta regulada en parte por un balance entre las MMPs y los TIMP y que diversas citocinas pueden afectar este balance contribuyendo a la fibrosis del miocardio¹³. En este sentido, la IL17, actúa como un potente inductor de la expresión de MMP-1, de manera independiente de las citocinas IL-1 β , IL-6 y TNF α ²⁷ y podría contribuir significativamente el proceso de remodelación en el grupo de pacientes con IC-I.

La observación de que la sintomatología y la FEVI es similar en los 2 subgrupos de pacientes parece indicar que la inflamación puede ser independiente de la función del ventrículo izquierdo. Por lo tanto, en esta subpoblación de pacientes con IC, la inflamación, la función endotelial y la función ventricular no parecen estar estrictamente relacionadas.

Conclusiones

Nuestros resultados y los de otros grupos^{1,3} evidencian que la inflamación desempeña un papel fundamental en la IC, pero cabe preguntarse si ese efecto es igualmente importante en todos los casos. El análisis adicional con base en la etiología de la IC demostró que los pacientes con IC-I tienen un patrón inflamatorio más pronunciado y podrían beneficiarse más con tratamientos que ataquen el mencionado proceso. Recientemente se ha iniciado a utilizar fármacos antagonistas de citocinas inflamatorias con la finalidad de modular la patología inmune asociada a condiciones tales como la artritis reumatoidea, obteniéndose resultados variables²⁸. Por lo tanto, la identificación de incrementos de estas citocinas en enfermedades cardiovasculares abre una posibilidad terapéutica para el tratamiento de patologías como la IC-I. Sin embargo, la forma en que dicha terapéutica puede influir en la progresión de la IC es todavía difícil de predecir.

Referencias

- Blum A. Heart failure--new insights. *Isr Med Assoc J*. 2009 11(2):105-111.
- Novo G, Amoroso GR, Fazio G, Sutera F, Novo S. Biomarkers in heart failure. *Front Biosci*. 2009;14:2484-2493.
- Blum A, Miller H. Role of cytokines in heart failure¹. *Am Heart J* 1998; 135: 181-186.
- Seta Y, Shan K, Bozkurt BI. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. *J Card Fail*. 1996; 2:243-249.
- Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ Res*. 2002;91:988-998.
- Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A. Cardiovascular diabetology in the core of a novel interleukins classification: the bad, the good and the aloof. *Cardiovasc Diabetol*. 2003; 2:11-16.
- Chen TH, Gona P, Sutherland PA, Benjamin EJ, Wilson PW, Larson MG, Vasan RS, Robins SJ. Long-term C-reactive protein variability and prediction of metabolic risk. *Am J Med*. 2009; 122(1):53-61.
- Hingorani AD, Shah T, Casas JP, Humphries SE, Talmud PJ. C-reactive protein and coronary heart disease: predictive test or therapeutic target? *Clin Chem*. 2009; 55(2):239-255.
- Naito Y, Tsujino T, Fujioka Y, Ohyanagi M, Okamura H, Iwasaki T. Increased circulating interleukin-18 in patients with congestive heart failure. *Heart*. 2002;88(3):296-297.
- Mallat Z, Heymes C, Corbaz A, Logeart D, Alouani S, Cohen-Solal A, Seidler T, Hasenfuss G, Chvatchko Y, Shah AM, Tedgui A. Evidence for altered interleukin 18 (IL)-18 pathway in human heart failure. *FASEB J*. 2004;18(14):1752-1754.
- Steinman L A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat Med*. 2007 Feb;13(2):139-145.
- Starnes T, Broxmeyer HE, Hromas R. Cutting edge: IL-17D, a novel member of the IL-17 family, stimulates cytokine production and inhibits hemopoiesis. *J Immunol*. 2002;169:642-646.
- Feng W, Li W, Liu W, Wang F, Li Y, Yan W. IL-17 induces myocardial fibrosis and enhances RANKL/OPG and MMP/TIMP signaling in isoproterenol-induced heart failure. *Exp Mol Pathol*. 2009 (publicado on-line antes de su impresión).
- Kaur K, Sharma AK, Singal PK. Significance of changes in TNF-alpha and IL-10 levels in the progression of heart failure subsequent to myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 291:106-113.
- Tziakas DN, Chalikias GK, Kaski JC. Inflammatory and anti-inflammatory variable clusters and risk prediction in acute coronary syndrome patients: A factor analysis approach. *Atherosclerosis*. 2007;193:196-203.
- Chalikias GK, Tziakas DN, Kaski JC. Interleukin-18/interleukin-10 ratio is an independent predictor of recurrent coronary events during a 1-year follow-up in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2007;117:333-339.
- Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2005; 111:310-314.
- Hooper WC. The relationship between inflammation and the anticoagulant pathway: the emerging role of endothelial nitric oxide synthase (eNOS). *Curr Pharm Des*. 2004;10(8):923-927.
- Chang JW, Lee EK, Kim TH, Min WK, Chun S, Lee KU, Kim SB, Park JS. Effects of alpha-lipoic acid on the plasma levels of asymmetric dimethylarginine in diabetic end-stage renal disease patients on hemodialysis: a pilot study. *Am J Nephrol*. 2007; 27(1):70-74.
- Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2032-2037.
- Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, et al. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circ Res*. 2005; 97: e53-59.
- Szuba A, Podgorski M. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) a novel cardiovascular risk factor - evidence from epidemiological and prospective clinical trials. *Pharmacol Rep*. 2006; 58:16-20.
- Fernandes VR, Cheng S, Lima JA. Atherosclerosis imaging and heart failure. *Heart Fail Rev*. 2006;11(4):279-88.
- Chalikias GK, Tziakas DN, Kaski JC, Hatzinikolaou EI, Stakos DA, Tentas IK, Kortsaris A, Hatseras DI. Interleukin-18: interleukin-10 ratio and in-hospital adverse events in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2005; 182(1):135-43.
- Cheng X, Yu X, Ding YJ, Fu QQ, Xie JJ, Tang TT, Yao R, Chen Y, Liao YH. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome. *Clin Immunol*. 2008 127(1):89-97.
- Miyoshi N, Oubrahim H, Chock PB, Stadtman ER. Age-dependent cell death and the role of ATP in hydrogen peroxide-induced apoptosis and necrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(6):1727-31.
- Cortez DM, Feldman MD, Mummidu S, Valente AJ, Steffensen B, Vincenti M, Barnes JL, Chandrasekar B. IL-17 stimulates MMP-1 expression in primary human cardiac fibroblasts via p38 MAPK- and ERK1/2-dependent C/EBP, NF-B, and AP-1 activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H3356-H3365.
- Damás JA, Gullestad L, Aukrust P. Cytokines as new treatment targets in chronic heart failure. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2001; 2(6): 271-277.