IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI

Școala doctorală de Științe Biomedicale

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

STATUSUL LIPIDIC, METABOLOMIC, AL MICROBIOMULUI INTESTINAL ȘI AL SĂNĂTĂȚII ORALE LA PACIENȚII CARDIACI, SPITALIZAȚI PE TERMEN LUNG

Doctorand,

MOCANU IONICA (GRIGORE)

Conducător științific,

Prof. Univ. Dr. Habil. OANA ROXANA CIOBOTARU

Seria M: Medicină Nr. 55

GALAŢI

2026

IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI

Școala doctorală de Științe Biomedicale

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

STATUSUL LIPIDIC, METABOLOMIC, AL MICROBIOMULUI INTESTINAL ȘI AL SĂNĂTĂȚII ORALE LA PACIENȚII CARDIACI, SPITALIZAȚI PE TERMEN LUNG

Doctorand,

MOCANU IONICA (GRIGORE)

Președinte	**Prof univ. dr. habil. MATEI Mădălina-Nicoleta** Decan al Facultății de Medicină și Farmacie, Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați
Coordonator Științific	**Prof univ. dr. habil. CIOBOTARU Oana Roxana** Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați
Referent Științific	**Conf. univ. dr. habil. GUȚU Cristian** Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați
Referent Științific	**Conf. univ. dr. RIMBAȘ Roxana-Cristina** Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București
Referent Științific	**Prof univ. dr. habil. MITU Florin** Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” din Iași

Seria M: Medicină Nr.55

GALAŢI

2026

Seriile tezelor de doctorat susținute public în UDJG începând cu 1 octombrie 2013 sunt:

Domeniul fundamental ȘTIINȚE INGINEREȘTI

Seria I 1: **Biotehnologii**
Seria I 2: **Calculatoare și tehnologia informației**
Seria I 3: **Inginerie electrică**
Seria I 4: **Inginerie industrială**
Seria I 5: **Ingineria materialelor**
Seria I 6: **Inginerie mecanică**
Seria I 7: **Ingineria produselor alimentare**
Seria I 8: **Ingineria sistemelor**
Seria I 9: **Inginerie și management în agricultură și dezvoltare rurală**

Domeniul fundamental ȘTIINȚE SOCIALE

Seria E 1: **Economie**
Seria E 2: **Management**
Seria E 3: **Marketing**
Seria SSEF: **Știința sportului și educației fizice**

Domeniul fundamental ȘTIINȚE UMANISTE

Seria U 1: **Filologie- Engleză**
Seria U 2: **Filologie- Română**
Seria U 3: **Istorie**
Seria U 4: **Filologie – Franceză**

Domeniul fundamental MATEMATICĂ și ȘTIINȚE ALE NATURII

Seria C: **Chimie**

Domeniul fundamental ȘTIINȚE BIOMEDICALE

Seria M: **Medicină**
Seria F: **Farmacie**

CUPRINS

INTRODUCERE 7
PARTEA GENERALĂ 9
CAPITOLUL 1. Conceptul de spitalizare pe termen lung 9
1.1. Problema definiției: spitalizare pe termen lung vs. durată prelungită a internării 9
1.2. Determinanți ai spitalizării pe termen lung: un fenomen multifactorial 9
1.3. Consecințe clinice, bariere de externare și dimensiunea de calitate 9
CAPITOLUL 2. Cordul și patologia asociată 9
2.1. Considerente generale asupra caracteristicilor morfofuncționale ale cordului 9
2.2. Structura morfofuncțională: sarcomere, conducere electrică și perfuzie miocardică ... 10
2.3. Evaluarea clinică, paraclinică și relațiile funcționale sistemice ale cordului 10
CAPITOLUL 3. Concepte etiopatogenice în agravarea patologiei cardiace la pacienții spitalizați pe termen lung 10
3.1. Spitalizarea prelungită ca model biologic complex: de la context clinic la paradigmă sistemică 10
3.2. Metabolismul energetic: de la flexibilitate fiziologică la epuizare bioenergetică 10
3.3. Metabolomica, microbiomul și inflamația sistemică: expresia moleculară a dezechilibrului 11
CAPITOLUL 4. Metode de explorare și de prognostic al patologiilor cardiace în cadrul pacienților cu internare de lungă durată 11
4.1. Tehnici de explorare ale metabolomului cu implicații asupra funcției cardiace 11
4.2. Metode de explorare ale microbiomului și implicațiile acestuia asupra patologiei cardiovasculare 11
4.3. Modele de prognostic integrate și explorarea profilului lipidic 12
PARTEA PERSONALĂ 13
CAPITOLUL 5. Contextul și justificarea studiului 13
CAPITOLUL 6. Material și metode 13
6.1. Criterii de selecție a lotului de studiu și a metodologiei de lucru 13
6.2. Etapizarea metodologiei de lucru 14
6.3. Studiul metabolomic 14
6.4. Studiul microbiomului intestinal 14
6.5. Studiul impactului sănătății orale 15
6.6. Studiul profilului lipidic în evoluție, de la internare până la externare 15
CAPITOLUL 7. Rezultate 16
7.1. Rezultatele etapei de fundamentare teoretică și sinteză critică a literaturii 16
7.2. Rezultatele studiului metabolomic 16
7.3. Rezultatele studiului microbiomului intestinal 17
7.4. Rezultatele studiului asupra impactului sănătății orale asupra pacientului cardiac internat pe termen lung 19
7.5. Rezultatele studiului profilului lipidic 20

CAPITOLUL 8. Discuții 21
8.1. Interpretarea rezultatelor obținute în raport cu datele existente în literatură 21
8.2. Elaborarea unui protocol de predicție și management al pacienților cu spitalizare de lungă durată 21
CAPITOLUL 9. Concluzii finale. Contribuții originale. Perspective 26
9.1. Concluzii finale 26
9.2. Originalitatea și contribuția cercetării 27
9.3. Perspective de cercetare 28
LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE 30
BIBLIOGRAFIE 31

INTRODUCERE

Bolile cardiovasculare continuă să reprezinte principala cauză de morbiditate și mortalitate la nivel global, impunând o regândire continuă a paradigmelor diagnostice și terapeutice. Dincolo de progresele remarcabile înregistrate în ultimele decenii - de la tehnicile moderne de revascularizare la terapiile neuroumorale avansate - rămân numeroase aspecte ale fiziopatologiei cardiovasculare incomplet elucidate, cu precădere în ceea ce privește mecanismele biologice complexe care guvernează evoluția pacienților supuși unor perioade de spitalizare prelungite. Această categorie de pacienți nu poate fi caracterizată adecvat exclusiv prin prisma diagnosticului cardiovascular principal, întrucât tabloul lor biologic este modelat de o pleiadă de factori sistemici interdependenți, care acționează sinergic asupra multiplelor compartimente ale homeostaziei organismului [1, 3].

Spitalizarea prelungită - conceptualizată în literatura internațională sub denumirea de prolonged length of stay (PLOS) - nu trebuie privită exclusiv ca un marker al severității bolii subiacente, ci trebuie înțeleasă ca un context patogen activ, capabil să inducă modificări biologice progresive și cumulative. Mediul spitalicesc impune pacientului o serie de perturbări fiziologice - restricția activității fizice cu instalarea deconditionării neuromusculare, modificări ale regimului alimentar cu perturbarea echilibrului nutrițional, expunerea repetată la antibiotice cu consecințe directe asupra ecologiei microbiene, alterarea ritmului circadian, stresul psihologic și neuroendocrin - care, acționând sinergic, generează un fenotip biologic distinctiv al pacientului internat pe termen lung [7, 12].

Un rol de primă importanță în fiziopatologia spitalizării prelungite la pacientul cardiovascular revine microbiomului intestinal, recunoscut în prezent ca un veritabil organ metabolic și imunologic, participant activ la reglarea homeostaziei sistemice. Ecosistemul microbian intestinal, alcătuit din sute de specii bacteriene în echilibru dinamic cu gazda, produce o gamă largă de metaboliți bioactivi — acizi grași cu lanț scurt (SCFA), trimetilamina N-oxid (TMAO), derivați ai triptofanului, lipopolizaharide (LPS) — cu efecte demonstrate asupra metabolismului energetic, funcției endoteliale, statusului inflamator și homeostaziei cardiovasculare. Perturbarea acestui echilibru, fenomen cunoscut sub denumirea de disbioză, constituie un mecanism central al axei intestin-cord, a cărei relevanță în patogeneza și progresia bolilor cardiovasculare este din ce în ce mai bine documentată în literatura de specialitate [42, 84, 86].

Metabolomica, înțeleasă ca expresie moleculară globală a statusului funcțional al organismului, oferă o perspectivă integrativă unică asupra dezechilibrelor biochimice asociate bolii cardiovasculare și mediului spitalicesc. Prin identificarea unor semnaturi metabolomice specifice, această abordare permite caracterizarea stării bioenergetice a pacientului la o rezoluție care depășește cu mult posibilitățile metodelor clasice de evaluare. Modificările documentate în insuficiența cardiacă și în contextul spitalizării prelungite - depleția rezervelor de ATP și a fosfocreatinei, creșterea dependenței de corpuri cetonice ca substraturi energetice alternative, dezechilibrul aminoacidic cu scăderea BCAA și creșterea aminoacizilor aromatici, alterarea profilului acilcarnitinelor și fosfolipidelor - reflectă o reprogramare metabolică profundă, cu implicații directe asupra capacității funcționale cardiace și a prognosticului pacientului [17, 72].

Sănătatea orală reprezintă un domeniu relativ recent integrat în modelele de evaluare cardiovasculară, susținut de un corp crescând de evidențe privind relația sa bidirectională cu patologia sistemică. Inflamația parodontală, prin mecanisme de diseminare bacteriană hematogenă și activare imunologică sistemică, contribuie la amplificarea proceselor inflamatorii

vasculare și la creșterea riscului de evenimente cardiovasculare adverse. La pacienții spitalizați pe termen lung, deteriorarea progresivă a statusului oral — favorizată de reducerea capacității de autoîngrijire, xerostomia medicamentoasă, modificările dietetice și limitarea accesului la îngrijire stomatologică specializată — adaugă o sursă suplimentară de inflamație sistemică persistentă, cu impact potențial semnificativ asupra evoluției cardiovasculare [56, 129, 130].

Prezenta teză de doctorat propune o abordare integrativă și multidisciplinară a profilului biologic al pacientului cardiovascular spitalizat pe termen lung, prin evaluarea combinată și longitudinală a parametrilor metabolomici, a caracteristicilor microbiomului intestinal, a profilului lipidic și a statusului de sănătate orală. Obiectivul central al cercetării îl constituie identificarea unor markeri biologici cu valoare prognostică și elaborarea unui model predictiv integrativ, capabil să stratifice dinamic riscul pacientului și să ofere suport decizional pentru managementul individualizat.

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL 1. Conceptul de spitalizare pe termen lung

1.1. Problema definiției: spitalizare pe termen lung vs. durată prelungită a internării

Spitalizarea pe termen lung constituie un fenomen clinic și sistemic de o complexitate considerabilă, a cărei înțelegere adecvată depășește cu mult simpla cuantificare a intervalului de timp petrecut în unitatea spitalicească. Conceptul de prolonged length of stay (PLOS) nu beneficiază de o definiție universal acceptată în literatura internațională, pragurile utilizate variind în funcție de distribuția duratei de internare în cohorta analizată — cel mai frecvent percentila 90 sau 95 — sau de durata standard așteptată conform benchmarkurilor naționale pentru diagnosticul principal [1, 3, 4]. Această variabilitate definitorie impune prudență în compararea rezultatelor între studii și subliniază necesitatea utilizării atât a unei definiții funcționale, cât și a uneia operaționale, adaptate specificului populației și secției în care se desfășoară cercetarea.

1.2. Determinanți ai spitalizării pe termen lung: un fenomen multifactorial

Determinanții spitalizării prelungite sunt multipli, de natură clinică, organizațională și socială. Din perspectivă clinică, comorbiditatea ridicată, fragilitatea biologică, vârsta înaintată, complicațiile nosocomiale, statusul funcțional și cognitiv precar, precum și prezența unor boli inflamatorii sau metabolice concomitente constituie factori major asociați cu prelungirea internării [2, 5]. Fenomenul de decondiționare asociată spitalizării — un sindrom progresiv de declin fizic și cognitiv, caracterizat prin pierderea masei musculare, reducerea capacității oxidative, alterarea echilibrului și creșterea susceptibilității la delirium — reprezintă o consecință frecventă și deosebit de relevantă, cu impact persistent după externare [7, 8, 9]. Dimensiunea socială a spitalizării prelungite, exprimată prin conceptul de spitalizare socială — situația în care pacientul, deși clinic stabil, rămâne internat din cauza absenței resurselor comunitare sau a suportului post-spital — ilustrează complexitatea fenomenului și implicațiile sale etice și organizatorice [12].

1.3. Consecințe clinice, bariere de externare și dimensiunea de calitate

Din perspectiva cercetării prezentate, spitalizarea prelungită nu poate fi redusă la rolul de simplu indicator al severității bolii cardiovasculare. Ea trebuie înțeleasă ca un context patogen activ, în cadrul căruia interacțiunea dintre boala de bază, factorii de mediu spitalicesc și dezechilibrele biologice induse cumulativ generează un fenotip specific, caracterizat prin epuizare metabolică, disbioză intestinală, inflamație persistentă și deteriorare progresivă a sănătății orale. Această perspectivă sistemică constituie premisa conceptuală fundamentală a cercetării de față.

CAPITOLUL 2. Cordul și patologia asociată

2.1. Considerente generale asupra caracteristicilor morfofuncționale ale cordului

Cordul funcționează ca un nod central al unui sistem biologic de o complexitate remarcabilă, aflat în relație dinamică și bidirecțională cu toate aparatele și sistemele organismului. Abordarea modernă a patologiei cardiovasculare a depășit definitiv paradigma organ-centrică, integrând mecanisme hemodinamice, neuro-hormonale, metabolice, inflamatorii și imunologice

într-un model unitar, care recunoaște cordul nu doar ca pompă mecanică, ci ca organ endocrin, metabolic și imunologic activ [13, 14]. Această viziune integrativă are implicații practice directe pentru înțelegerea patologiei pacienților cardiaci internați pe termen lung, la care dezechilibrele unui sistem se propagă inevitabil în celelalte, amplificând vulnerabilitatea globală.

2.2. Structura morfofuncțională: sarcomere, conducere electrică și perfuzie miocardică

Morfofuncțional, miocardul reprezintă un sincitiu funcțional cu proprietăți electrice și mecanice remarcabil de adaptate nevoilor de performanță continuă. Cuplajul excitație-contracție, dependent de homeostazia calciului intracelular și de integritatea T-tubulilor, transformă semnalul electric în forță mecanică eficientă, iar orice perturbare a acestui mecanism — fie ea de natură ischemică, inflamatorie sau metabolică — se reflectă imediat în performanța cardiacă [21, 25]. Matricea extracelulară și fibroblastele cardiace, departe de a constitui simple elemente structurale, participă activ la remodelarea adaptativă sau maladaptativă a miocardului în condiții de stres cronic [22].

2.3. Evaluarea clinică, paraclinică și relațiile funcționale sistemice ale cordului

Evaluarea funcției cardiace în contextul spitalizării prelungite necesită o abordare multidimensională, care să integreze datele ecocardiografice, biomarkerii circulanți — peptide natriuretice, troponine de înaltă sensibilitate — și parametrii de laborator convenționali cu markeri biologici avansați, capabili să reflecte modificările dinamice induse de mediul spitalicesc [28, 29, 31, 32]. Relațiile funcționale ale cordului cu rinichiul, ficatul, plămânul, sistemul nervos autonom și microbiomul intestinal subliniază necesitatea unei evaluări sistemice, în care fiecare componentă biologică este monitorizată în contextul interdependențelor sale cu celelalte [37, 38, 42].

CAPITOLUL 3. Concepte etiopatogenice în agravarea patologiei cardiace la pacienții spitalizați pe termen lung

3.1. Spitalizarea prelungită ca model biologic complex: de la context clinic la paradigmă sistemică

Spitalizarea prelungită este asociată cu un mediu biologic distinct, caracterizat printr-o confluență de perturbări sistemice progresive care afectează simultan metabolismul energetic, ecosistemele microbiene și răspunsul inflamator. Această perspectivă — susținută de studii recente care documentează modificări biologice măsurabile corelate cu durata internării — impune reconceptualizarea spitalizării prelungite nu ca simplu marker pasiv al severității bolii, ci ca factor patogen activ, implicat în remodelarea biologică a pacientului [7, 12, 16].

3.2. Metabolismul energetic: de la flexibilitate fiziologică la epuizare bioenergetică

Metabolismul energetic miocardic suferă modificări caracteristice în contextul insuficienței cardiace și al stresului sistemic asociat spitalizării. Flexibilitatea metabolică fiziologică — capacitatea miocardului de a utiliza eficient acizi grași, glucoză, lactat sau corpuri cetonice în funcție de disponibilitate și necesar — este progresiv compromisă, instalându-se o stare de rigiditate metabolică (metabolic inflexibility) caracterizată prin reducerea nivelurilor de ATP și a raportului fosfocreatină/ATP, cu creșterea compensatorie, dar ineficientă pe termen lung, a dependenței de corpuri cetonice [17, 27]. Imobilizarea, deficitul nutrițional, inflamația sistemică și

disfuncția mitocondrială indusă de stresul oxidativ amplifică progresiv acest dezechilibru bioenergetic, contribuind la instalarea unui cerc vicios de deteriorare funcțională [62, 63].

3.3. Metabolomica, microbiomul și inflamația sistemică: expresia moleculară a dezechilibrului

Microbiomul intestinal reprezintă un element central al fiziopatologiei spitalizării prelungite prin mecanismele axei intestin-cord. Expunerea la antibiotice, modificările dietetice, imobilizarea și stresul fiziologic perturbă rapid și profund compoziția ecosistemului microbian intestinal, reducând diversitatea bacteriană, alterând raportul dintre filonele Firmicutes și Bacteroidetes și favorizând proliferarea speciilor potențial patogene din clasa Proteobacteria [53, 54, 55]. Disbioza indusă crește permeabilitatea barierei intestinale, favorizând translocarea bacteriană și eliberarea de LPS în circulație, cu activarea cascadei inflamatorii sistemice și producția de citokine proinflamatorii — IL-6, TNF-α, IL-1β — cu efecte directe asupra funcției miocardice și endoteliale [42, 52].

Inflamația sistemică de joasă intensitate, dar persistentă, reprezintă mecanismul transversal care conectează și amplifică toate aceste perturbări. Disbioza orală, prin diseminare bacteriană hematogenă, și disbioza intestinală contribuie sinergic la un mediu proinflamator cronic, care accelerează progresia patologiei cardiace și întârzie recuperarea pacientului [56, 57, 58]. Metabolomica, prin identificarea semnăturilor biochimice specifice acestor procese, oferă instrumentul esențial pentru caracterizarea lor în contextul clinic al spitalizării prelungite [64, 65].

CAPITOLUL 4. Metode de explorare și de prognostic al patologiilor cardiace în cadrul pacienților cu internare de lungă durată

4.1. Tehnici de explorare ale metabolomului cu implicații asupra funcției cardiace

Evaluarea modernă a pacientului cardiac cu internare de lungă durată a evoluat semnificativ dincolo de metodele clinice și imagistice convenționale, integrând tehnici avansate de biologie moleculară și analiză sistemică capabile să surprindă complexitatea biologică a acestei populații. Tehnicile metabolomice — cromatografia lichidă cuplată cu spectrometria de masă de înaltă rezoluție (LC-HRMS), cromatografia gazoasă (GC-MS) și spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară (NMR) — permit analiza globală sau țintită a metabolitilor circulanți, cu identificarea unor semnaturi biochimice asociate disfuncției cardiace, stresului metabolic și modificărilor induse de spitalizare [44, 47, 48, 76]. Metabolomica targetată asigură cuantificarea precisă a claselor de metaboliți de interes clinic — markeri ai metabolismului energetic, aminoacizi, acilcarnitine, fosfolipide — în timp ce metabolomica untargetată permite descoperirea unor biomarkeri neanticipați, cu potențial diagnostic și prognostic [73].

4.2. Metode de explorare ale microbiomului și implicațiile acestuia asupra patologiei cardiovasculare

Analiza microbiomului intestinal beneficiază de tehnici de secvențiere de generație nouă — secvențierea amplică a genei 16S ARNr pe platforma Illumina, procesată prin pipeline-uri bioinformatice standardizate precum QIIME2, și metagenomică shotgun pentru caracterizarea funcțională a ecosistemului microbian — completate de metode cantitative qRT-PCR pentru grupuri bacteriene selectate de interes clinic [88, 89]. Calculul indicilor de diversitate alfa (Shannon, Simpson) și beta (Bray-Curtis), determinarea indicelui disbiozei și analiza compoziției taxonomice permit o caracterizare comprehensivă a modificărilor microbiomului intestinal

asociate spitalizării prelungite. Evaluarea sănătății orale prin Indicele Parodontal Comunitar (CPI), instrument standardizat al Organizației Mondiale a Sănătății, oferă un marker clinic accesibil al statusului inflamator parodontal, cu valoare pentru monitorizarea longitudinală a deteriorării orale pe durata internării.

4.3. Modele de prognostic integrate și explorarea profilului lipidic

Modelele de prognostic integrate în patologia cardiovasculară au parcurs un traseu evolutiv de la scorurile clinice unidimensionale la abordări multi-omics de ultimă generație, care combină date metabolomice, microbiologice, proteomice și lipidomice într-un cadru unitar de evaluare a riscului [95, 96, 97]. Integrarea tehnicilor de inteligență artificială și machine learning în aceste modele — prin algoritmi capabili să identifice relații neliniare complexe în volume mari de date eterogene — deschide perspective fără precedent pentru medicina cardiovasculară personalizată [106, 107]. Explorarea profilului lipidic clasic, deși fundamentală pentru stratificarea riscului cardiovascular global conform ghidurilor ESC/EAS, prezintă limitări semnificative în capacitatea de a reflecta modificările biologice dinamice specifice spitalizării prelungite, valorile sale fiind profund influențate de intervențiile terapeutice concomitente [108, 110, 111].

PARTEA PERSONALĂ

CAPITOLUL 5. Contextul și justificarea studiului

Cercetarea de față a luat naștere din identificarea unei lacune semnificative în literatura de specialitate: absența studiilor integrative care să evalueze simultan, în mod longitudinal, modificările metabolomice, microbiologice, lipidice și ale sănătății orale în contextul specific al spitalizării prelungite la pacienții cardiaci. Marea majoritate a studiilor existente abordează aceste domenii separat, în studii cu design transversal, fără a evidenția interacțiunile sistemice dintre ele și fără a elabora modele predictive multidimensionale adaptate acestei populații particulare. Această fragmentare a cunoașterii limitează înțelegerea mecanismelor fiziopatologice complexe care definesc fenotipul biologic al pacientului cardiac cu spitalizare prelungită.

Ipotezele de lucru care au fundamentat designul cercetării au inclus: (1) existența unei semnaturi metabolomice distinctive la pacienții cu spitalizare prelungită, caracterizată prin depleție bioenergetică progresivă și alterări ale metabolismului aminoacidic și lipidic; (2) prezența unor modificări semnificative ale compoziției și diversității microbiomului intestinal, cu caracter dinamic și relație temporală specifică față de debutul internării; (3) deteriorarea progresivă, nelineară, a statusului parodontal pe durata spitalizării, cu o accelerare semnificativă după o perioadă de latență de aproximativ două săptămâni; și (4) posibilitatea integrării biomarkerilor proveniți din aceste domenii biologice disparate într-un model predictiv unitar, cu o potențială valoare clinică pentru stratificarea riscului și managementul pacienților cardiaci spitalizați pe termen lung.

Aceste ipoteze au determinat alegerea unui design longitudinal, cu recoltări seriale și evaluări repetate la momente temporale bine definite.

Scopul principal al cercetării constă în elaborarea unui model predictiv integrativ multidisciplinar, capabil să stratifice dinamic riscul pacienților cardiaci spitalizați pe termen lung și să ofere suport decizional pentru un management clinic individualizat, orientat spre identificarea precoce a vulnerabilității biologice și prevenirea complicațiilor asociate internării prelungite.

CAPITOLUL 6. Material și metode

6.1. Criterii de selecție a lotului de studiu și a metodologiei de lucru

Studiul a inclus pacienți cardiaci adulți consecutivi, internați în Spitalul Județean de Urgență Brăila, stratificați în două categorii pe baza duratei spitalizării: grupul de control, cu spitalizare de scurtă durată (3-24 zile), și grupul de studiu, cu spitalizare prelungită (≥25 zile). Valoarea-prag de 25 de zile a fost stabilită pe baza distribuției duratei de internare în cohorta studiată, reprezentând o definiție operațională cu relevanță clinică documentată în contextul specific al secției. Criteriile de includere au vizat prezența unui diagnostic cardiovascular principal documentat, capacitatea de a furniza consimțământ informat și disponibilitatea completă a datelor biologice necesare analizelor planificate. Au fost excluși pacienții cu boli inflamatorii intestinale cunoscute, terapie imunosupresoare, neoplazii active sau antibioterapie sistemică inițiată cu mai puțin de 30 de zile anterior internării, pentru a minimiza factorii de confuzie majori.

Prima cohortă, utilizată pentru analiza metabolomică și microbiologică extinsă prin secvențiere 16S ARNr, a inclus 92 de pacienți în analiza finală (41 în grupul de control, 51 în grupul cu spitalizare prelungită). Cohorta secundară, dedicată analizei suplimentare prin qRT-PCR a markerilor microbiologici intestinali și evaluării longitudinale detaliate a sănătății orale, a

cuprins 57 de pacienți (27 control, 30 spitalizare prelungită). Caracteristicile demografice și clinice inițiale sunt prezentate sintetic în Tabelul 7.3. Pacienții cu spitalizare prelungită s-au caracterizat printr-o vârstă medie semnificativ mai mare (71,8 ± 9,7 ani față de 65,2 ± 10,4 ani, p = 0,021) și o povară mai mare de comorbiditate, cu prevalențe mai mari ale diabetului zaharat și fibrilației atriale.

Tabelul 7.3. Caracteristici demografice, clinice și de sănătate orală la momentul inițial

Variabilă	**Spitalizare de scurtă durată (n = 27)**	**Spitalizare prelungită (n = 30)**	**Valoare p**
Vârsta (ani), medie ± SD	65.2 ± 10.4	71.8 ± 9.7	0.021
Sex masculin, n (%)	18 (66.7%)	21 (70.0%)	0.78
Scor CPI inițial, medie ± SD	1.81 ± 0.74	1.85 ± 0.66	0.83
Scor CPI inițial, mediană (IQR)	2 (1-2)	2 (1-2)	—
Bacteroides inițial (bacterii/g fecale)	$4.2 \times 10^7 \pm 1.1 \times 10^7$	$3.8 \times 10^7 \pm 9.5 \times 10^6$	0.31
Clostridium cluster XIVa (bacterii/g fecale)	$3.6 \times 10^7 \pm 1.0 \times 10^7$	$3.1 \times 10^7 \pm 8.8 \times 10^6$	0.27
Raport inițial XIVa/Bacteroides	0.86 ± 0.21	0.82 ± 0.19	0.44

6.2. Etapizarea metodologiei de lucru

Metodologia de cercetare a fost concepută ca un proces etapizat și progresiv, structurat în: etapă exploratorie retrospectivă cu analiza datelor clinice existente; etapă de fundamentare teoretică prin sinteză critică sistematică a literaturii; etapă de proiectare a studiilor originale cu definirea protocoalelor de recoltare; etapă de colectare longitudinală a datelor biologice; etapă de analiză de laborator; și etapă de integrare multidimensională a datelor cu elaborarea modelului predictiv. Caracterul longitudinal al evaluărilor — cu recoltări la admisie (primele 48 ore), la momente intermediare standardizate și la externare — constituie elementul metodologic fundamental care permite diferențierea modificărilor preexistente de cele induse de spitalizare.

6.3. Studiul metabolomic

Analiza metabolomică a utilizat tehnici targetate și untargetate prin LC-HRMS (cromatografie lichidă de ultra-înaltă performanță cuplată cu spectrometrie de masă în timp de zbor de înaltă rezoluție). Separarea cromatografică s-a realizat pe coloană C18 în fază inversă, cu achiziție în moduri de ionizare pozitiv și negativ. Panelul de metaboliți a inclus: markeri ai metabolismului energetic (ATP, fosfocreatină, lactat, corpuri cetonice), aminoacizi cu catenă ramificată (valină, leucină, izoleucină — BCAA) și aromatici (fenilalanină, tirozină, triptofan), acilcarnitine și fosfolipide. Identificarea metaboliților a fost realizată prin compararea masei exacte (toleranță ±5 ppm) și a timpului de retenție cu standarde chimice autentificate. Controlul calității a inclus injectarea periodică de probe QC la fiecare 8-10 rulări. Prelucrarea statistică a inclus comparații inter-grup (Mann-Whitney U sau t Student independent) și modele de regresie logistică multivariată.

6.4. Studiul microbiomului intestinal

Analiza microbiomului intestinal a combinat secvențierea amplică a genei 16S ARNr (platforma Illumina MiSeq, region V3-V4, pipeline bioinformatic QIIME2 cu clasificare taxonomică

prin baza de date SILVA) cu cuantificarea qRT-PCR a grupurilor bacteriene de interes — Bacteroides spp. și Clostridium cluster XIVa. Au fost calculați indicii de diversitate alfa (Shannon, Simpson) și de disimilaritate beta (distanța Bray-Curtis), indicele disbiozei și compoziția taxonomică la nivel de filon, clasă și gen. Recoltarea probelor fecale a urmat un protocol standardizat cu stabilizare imediată și stocare la -80°C până la analiză. Evaluările longitudinale în cohorta secundară au inclus momente temporale la admisie, săptămâna 1 și săptămâna 2 de spitalizare.

6.5. Studiul impactului sănătății orale

Statusul parodontal a fost evaluat prin Indicele Parodontal Comunitar (CPI), instrument standardizat al Organizației Mondiale a Sănătății, cu scoruri de la 0 (sănătate parodontală) la 4 (pungi parodontale profunde ≥6 mm). Evaluările au fost realizate la admisie, ziua 14 și ziua 21 pentru pacienții cu spitalizare prelungită, respectiv la admisie și externare pentru grupul de control. A fost verificată concordanța inter-examinator și s-a asigurat standardizarea criteriilor de evaluare prin sesiuni de calibrare.

6.6. Studiul profilului lipidic în evoluție, de la internare până la externare

Profilul lipidic — colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol și trigliceride — a fost determinat prin metode enzimatice standardizate de laborator, cu recoltări la admisie, la intervale regulate de 5 zile și la externare. Interpretarea valorilor a ținut cont obligatoriu de interferența terapeutică reprezentată de statine și alte terapii hipolipemiante, cu impact major și independent asupra parametrilor lipidici, care trebuie diferențiat de eventualele modificări biologice asociate spitalizării.

CAPITOLUL 7. Rezultate

7.1. Rezultatele etapei de fundamentare teoretică și sinteză critică a literaturii

Sinteza sistematică a literaturii a consolidat cadrul conceptual al cercetării și a permis identificarea principalelor direcții de interes. La nivelul metabolismului energetic, analiza dovezilor existente a confirmat că scăderea rezervelor de ATP și alterarea raportului fosfocreatină/ATP — indicatori ai disfuncției mitocondriale — reprezintă elemente centrale ale semnăturii biologice a bolilor cardiovasculare avansate, cu valoare prognostică demonstrată [17, 72, 75]. A fost documentată reprogramarea metabolică caracteristică insuficienței cardiace, cu pierderea flexibilității metabolice și creșterea dependenței de substraturi energetice alternative — în special corpuri cetonice — fenomen asociat cu prognostic nefavorabil [17, 81, 82, 83].

La nivelul microbiomului intestinal, sinteza literaturii a evidențiat rolul central al axei intestin-cord în patogeneza cardiovasculară, cu accent pe mecanismele moleculare implicate: producția de TMAO cu efecte proaterogene demonstrate, reducerea SCFA cu impact antiinflamator [42, 84, 86, 90, 91], creșterea permeabilității intestinale cu consecințe imunologice sistemice și modificările profilului metabolomic de natură microbiomică [88, 89]. A fost documentat caracterul dinamic al modificărilor microbiomului în contextul spitalizării și persistența disbiozei post-externare [53, 54, 55]. Evaluarea sistematică a calității dovezilor privind relația oral-cardiovasculară prin metodologia GRADE a arătat că asocierea dintre boala parodontală, inflamația sistemică și disfuncția endotelială prezintă un nivel de evidență înalt sau moderat, justificând integrarea evaluării orale în modelul predictiv al cercetării [56, 129, 130, 131, 132].

7.2. Rezultatele studiului metabolomic

Analizele metabolomice au evidențiat diferențe semnificative și consistente în profilul bioenergetic și aminoacidic între grupul de control și pacienții cu spitalizare prelungită, sintetizate în Tabelul 7.4. La nivelul metabolismului energetic, grupul cu spitalizare prelungită a prezentat niveluri reduse de ATP și raport fosfocreatină/ATP diminuat față de valorile de referință, asociate cu acumulare semnificativă de lactat și creștere a dependenței de corpuri cetonice ca substraturi energetice alternative — modificări compatibile cu instalarea stării de metabolic inflexibility descrise în literatura patologiei cardiovasculare avansate [119, 120].

Tabelul 7.4. Rezumatul diferențelor metabolomice între grupul de control și grupul cu spitalizare prelungită

Categoria de metaboliți	Control (3-24 zile)	Spitalizare prelungită (≥25 zile)	Direcția modificării
ATP	Interval de referință	↓ Scăzut semnificativ	↓
Raport fosfocreatină/ATP	Interval de referință	↓ Scăzut semnificativ	↓
Lactat	Normal	↑ Crescut	↑
Corpi cetonici	Scăzut	↑ Crescut semnificativ	↑
BCAA (Val, Leu, Ile)	Normal	↓ Scăzut	↓
Aminoacizi aromatici (Phe, Tyr, Trp)	Normal	↑ Crescut	↑
Acilcarnitine	Normal	↑ Modificate (acumulare)	↑

Fosfolipide	Normal	Profil alterat	±

Metabolismul aminoacidic a prezentat un pattern divergent caracteristic: BCAA (valină, leucină, izoleucină) reduși, reflectând catabolism accentuat, status nutrițional precar și consum crescut al acestora ca substraturi energetice în condiții de deficit, în timp ce aminoacizii aromatici (fenilalanină, tirozină, triptofan) au înregistrat valori crescute, asociate în literatura de specialitate cu disfuncție hepatică, microbiotă alterată și status proinflamator [72, 121]. Analiza longitudinală a demonstrat că modificările metabolomice urmează traiectorii progresive pe durata spitalizării prelungite, cu scădere graduală a ATP și creștere progresivă a dependenței de corpuri cetonice. O corelație negativă semnificativă a fost documentată între diversitatea Shannon a microbiomului și nivelurile de ATP ($\rho = -0,39$), sugerând o interdependență bidirecțională între statusul bioenergetic și compoziția microbiotei intestinale [123, 163].

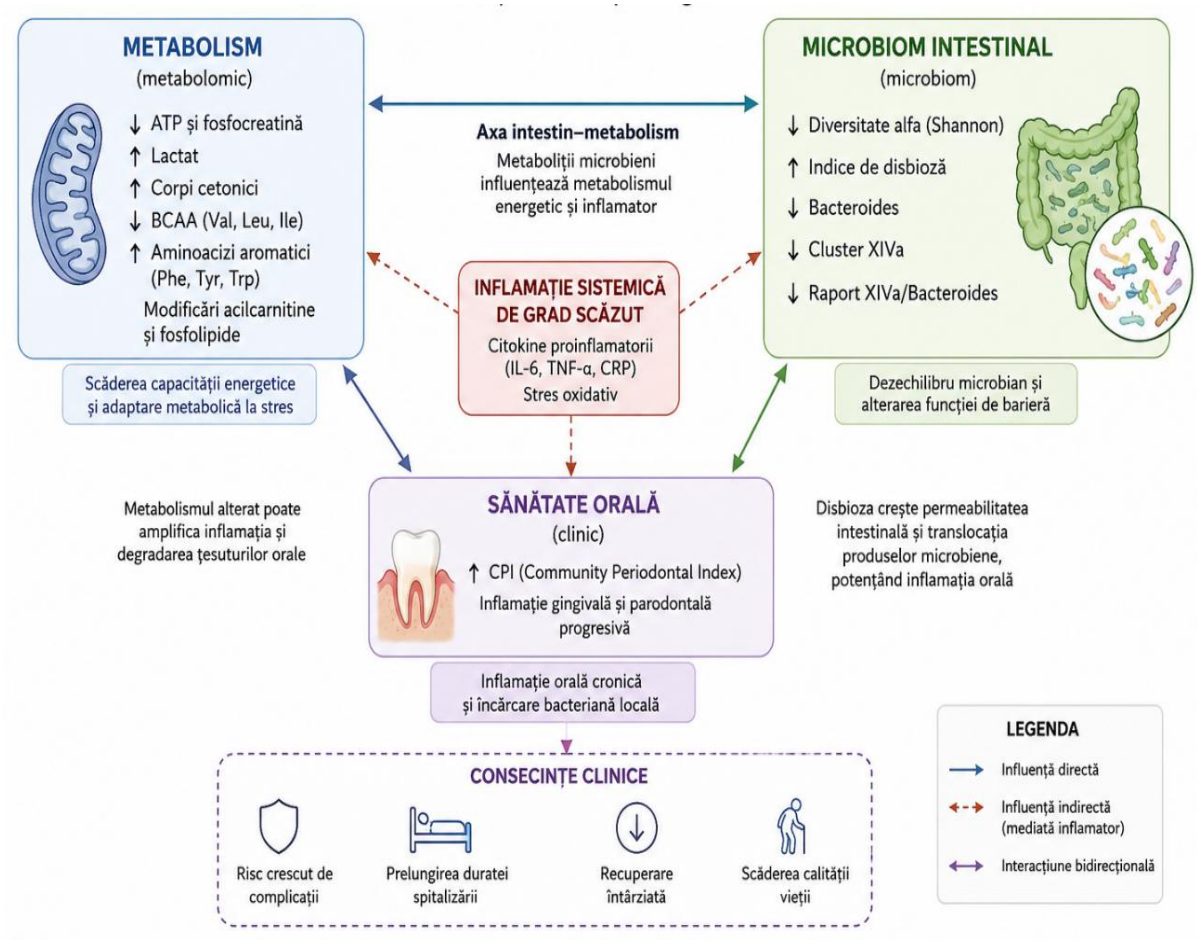


Figura 7.1. Evoluția etapizată a modificărilor biologice pe durata spitalizării prelungite

7.3. Rezultatele studiului microbiomului intestinal

Pacienții cu spitalizare prelungită au prezentat modificări semnificative și comprehensive ale microbiomului intestinal față de grupul de control, sintetizate în Tabelul 7.5. Reducerea semnificativă a diversității alfa — indicii Shannon și Simpson diminuați — și clusterizarea distinctă a beta-diversității (distanța Bray-Curtis), indicând o divergență compozițională netă față de grupul de control, au fost asociate cu creșterea indicelui disbiozei și cu modificări taxonomice caracteristice: scăderea abundenței filonelor Firmicutes și Bacteroidetes și creșterea

Proteobacteria și Enterococcus spp. Candida spp. a fost identificată în proporție semnificativ mai mare în grupul cu spitalizare prelungită, sugerând o perturbare a ecosistemului microbian cu suprareprezentarea oportuniștilor [122, 123].

Tabelul 7.5. Caracteristicile microbiomului intestinal în funcție de durata spitalizării

Parametru	**Control (3-24 zile)**	**Spitalizare prelungită (≥25 zile)**	**Direcția modificării**
Indicele de diversitate Shannon	Referință/normal	↓ Scăzut semnificativ	↓
Indicele Simpson	Referință/normal	↓ Scăzut semnificativ	↓
β-diversitate (Bray-Curtis)	În limite normale	Clusterizare distinctă	—
Indicele de disbioză	Scăzut-moderat	↑ Crescut	↑
Firmicutes (%)	Abundență normală	↓ Scăzut	↓
Bacteroidetes (%)	Abundență normală	↓ Scăzut	↓
Proteobacteria (%)	Abundență scăzută	↑ Crescut semnificativ	↑
Enterococcus spp.	Absent/rar	↑ Prezent	↑
Candida spp.	Rar	↑ Suprareprezentat	↑

Analiza longitudinală a raportului Clostridium cluster XIVa/Bacteroides — utilizat ca indicator compozițional al echilibrului microbian cu relevanță directă pentru producția de SCFA și pentru metabolismul gazdei — a evidențiat modificări progresive semnificative pe parcursul internării: de la 0,371 ± 0,446 la admisie, la 0,412 ± 0,489 la săptămâna 1, 0,435 ± 0,506 la săptămâna 2 și 0,428 ± 0,547 la săptămâna 3, reflectând o perturbarea cumulativă a echilibrului compozițional. Variabilitatea crescută a valorilor ilustrează heterogenitatea răspunsurilor individuale la factorii perturbatori ai mediului spitalicesc, subliniind că microbiomul intestinal este un sistem adaptativ complex, sensibil la multipli factori concomitenți [125-128].

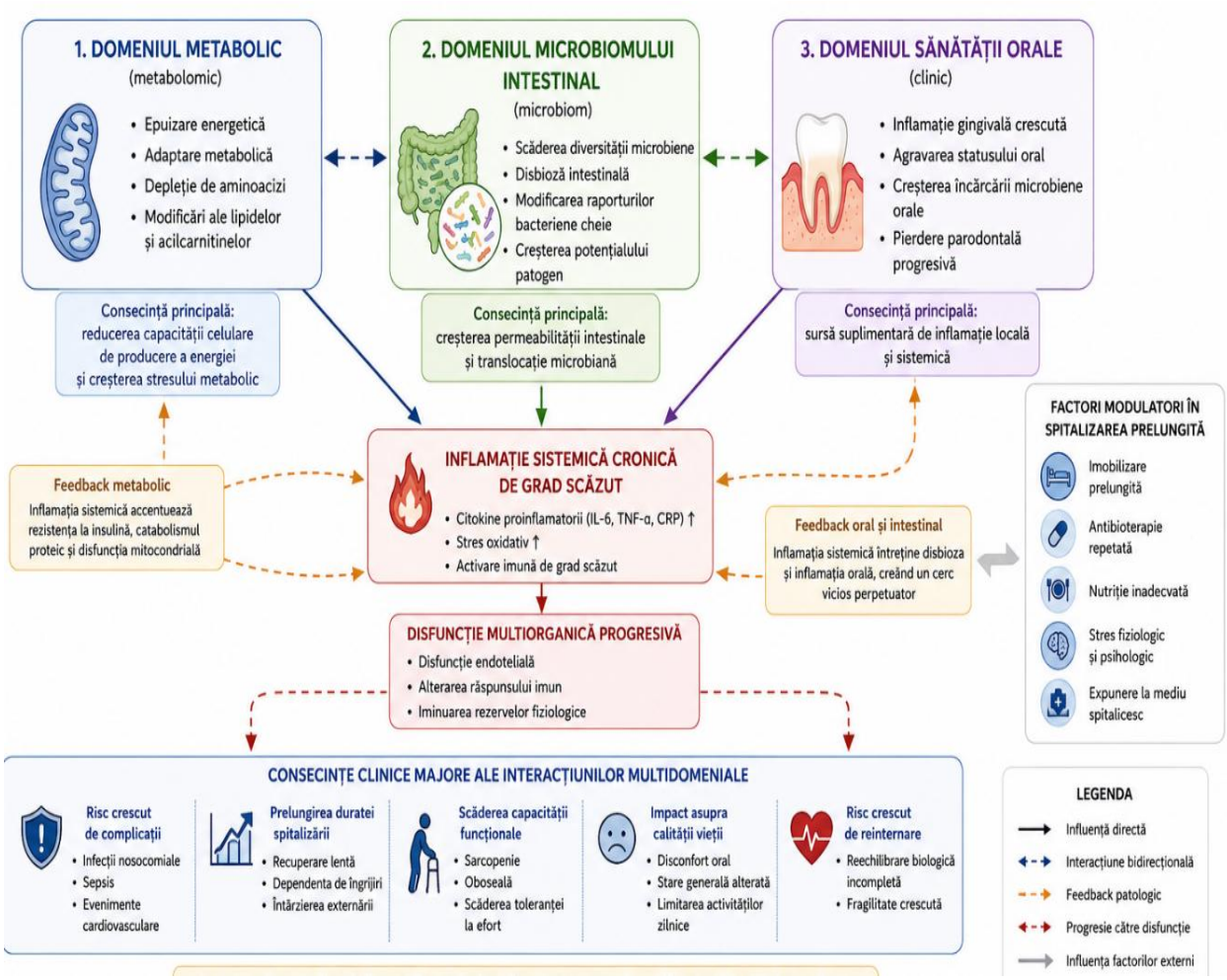


Figura 7.2. Model conceptual integrativ al progresiei biologice asociate spitalizării prelungite

7.4. Rezultatele studiului asupra impactului sănătății orale asupra pacientului cardiac internat pe termen lung

Evaluarea prin indicele CPI la momentul admisiei a relevat distribuții inițiale comparabile între cele două grupuri (medie 1,81 ± 0,74 în grupul de control față de 1,90 ± 0,73 în grupul cu spitalizare prelungită, p = 0,83), confirmând omogenitatea lor din perspectiva statusului parodontal inițial. Evoluția longitudinală a scorului CPI este prezentată în detaliu în Tabelul 7.12.

Tabelul 7.12. Distribuția CPI și modificarea longitudinală în funcție de durata spitalizării

Grup / Moment	CPI = 1	CPI = 2	CPI = 3	CPI = 4	Medie ± SD	Mediană
Spitalizare scurtă (n=27) — admisie	10	12	5	0	1.81 ± 0.74	2
Spitalizare scurtă — externare	10	12	5	0	1.81 ± 0.74	2
Spitalizare prelungită (n=30) — admisie	9	15	6	0	1.90 ± 0.73	2
Spitalizare prelungită — ziua 14	9	14	6	1	1.97 ± 0.85	2
Spitalizare prelungită — ziua 21	0	9	15	6	2.90 ± 0.73	3

Datele prezentate relevă o dinamică temporală bimodală a deteriorării orale la pacienții cu spitalizare prelungită: o perioadă de latență relativă în primele două săptămâni de internare, urmată de o accelerare semnificativă după ziua 14, cu redistribuirea masivă a pacienților spre categorii de severitate CPI superioară — zero pacienți cu CPI = 1 (față de 9 la admisie), 15 pacienți cu CPI = 3 și 6 pacienți cu CPI = 4 la ziua 21 (față de 6, respectiv 0 la admisie). Această evoluție neliniară sugerează existența unui prag biologic critic la aproximativ două săptămâni de internare, după care factorii cumulativi ai mediului spitalicesc — reducerea capacității de autoîngrijire, modificările dietetice, xerostomia, inflamația sistemică — depășesc capacitatea mecanismelor homeostatice locale, cu impact direct asupra momentului optim al intervențiilor preventive [133-136].

7.5. Rezultatele studiului profilului lipidic

Analiza profilului lipidic a evidențiat o variabilitate inter-individuală semnificativă în ambele grupuri, cu valori influențate preponderent de terapia hipolipemiantă administrată, în special de statine, care constituie un factor de confuzie major ce trebuie luat în considerare în interpretarea datelor (Tabelul 7.13). Colesterolul total a prezentat valori relativ similare între grupuri (137,6 ± 7,3 mg/dL control față de 142,7 ± 14,4 mg/dL spitalizare prelungită), în timp ce LDL-colesterolul a prezentat o reducere marcată în grupul cu spitalizare prelungită (66,4 ± 25,2 mg/dL față de 113,3 ± 8,6 mg/dL), ce reflectă cel mai probabil intensitatea terapiei hipolipemiante mai degrabă decât o modificare biologică intrinsecă.

Tabelul 7.13. Profilul lipidic al pacienților cardiaci în funcție de durata spitalizării

Variabilă	**Control (3-24 zile)**	**Spitalizare prelungită (≥25 zile)**
Colesterol total	137.6 ± 7.3 mg/dL (n = 3)	142.7 ± 14.4 mg/dL (n = 3)
Colesterol LDL	113.3 ± 8.6 mg/dL (n = 3)	66.4 ± 25.2 mg/dL (n = 2)
Colesterol HDL	57.1 mg/dL (n = 1)	61.6 mg/dL (n = 1)
Trigliceride	158.6 ± 113.0 mg/dL (n = 3)	62.8 mg/dL (n = 1)

Disponibilitatea limitată a determinărilor biochimice pentru anumiți parametri lipidici (n = 1-3 per grup) reprezintă o limitare metodologică importantă, ce impune prudență în interpretarea și generalizarea acestor rezultate. Comparativ cu markerii metabolomici și microbiologici, profilul lipidic clasic a demonstrat o capacitate net inferioară de a reflecta modificările biologice dinamice asociate spitalizării prelungite, subliniind importanța complementarității abordărilor: parametrii lipidici rămân relevanți pentru evaluarea riscului cardiovascular global [116, 117], dar necesită completare cu biomarkeri metabolomici avansați pentru caracterizarea adecvată a fenotipului biologic al pacientului internat pe termen lung [118].

CAPITOLUL 8. Discuții

8.1. Interpretarea rezultatelor obținute în raport cu datele existente în literatură

Ansamblul rezultatelor obținute permite conceptualizarea spitalizării prelungite nu ca un simplu interval temporal, ci ca o expunere biologică complexă, cumulativă și multidimensională, capabilă să inducă modificări sistemice profunde și persistente la pacienții cardiaci vulnerabili. Mediul spitalicesc generează un set specific de condiții perturbatoare — restricție nutrițională, antibioterapie repetată, imobilizare cu deconditionare neurosomatică, perturbarea ritmului circadian, stres neuroendocrin — care acționează sinergic, determinând o reorganizare progresivă a homeostaziei metabolice, a ecosistemului microbian intestinal și a statusului inflamator sistemic [114, 115].

Profilul metabolomic identificat — cu depleție energetică progresivă (ATP și fosfocreatină reduse), creșterea dependenței de corpuri cetonice, dezechilibru aminoacidic (BCAA reduși, aminoacizi aromatici crescuți) și alterări ale profilului acilcarnitinelor — este în perfectă concordanță cu conceptul de metabolic inflexibility descris în literatura patologiei cardiovasculare avansate și asociat în mod consistent cu prognostic nefavorabil [72, 119, 120, 121]. Modificările microbiomului intestinal documentate — reducerea diversității microbiene, creșterea indicelui de disbioză, modificările taxonomice caracteristice cu expansiunea Proteobacteria și Enterococcus spp. — sunt susținute de un corp substanțial de literature privind axa intestin-cord, care documentează rolul disbiozei în producerea de metaboliți proinflamatori, alterarea integrității barierei intestinale și activarea imunologică sistemică [122-124, 125-128]. Relația inversă semnificativă dintre diversitatea Shannon a microbiomului și nivelurile de ATP ($\rho = -0{,}39$), documentată în prezentul studiu, sugerează că microbiomul nu este un simplu spectator al perturbărilor metabolice, ci un participant activ în reglarea statusului bioenergetic al gazdei, prin producția de metaboliți ce influențează căile oxidative sistemice [163-167].

Deteriorarea parodontală progresivă observată — cu accelerare semnificativă după ziua 14 de internare — este susținută de literatura care descrie sănătatea orală ca marker dinamic al vulnerabilității biologice sistemice la pacienții spitalizați [129-132, 133-136]. Identificarea acestui prag temporal adaugă o dimensiune nouă față de studiile transversale existente, cu implicații directe și practice pentru planificarea momentului optim al intervențiilor preventive de igienă orală asistată.

Modelul integrativ propus — structurat pe trei axe biologice majore (metabolică, microbiomică și oral-sistemică) și pe un scor predictiv cu cinci domenii — este susținut de literatura multi-omics, care pledează pentru abordările integrative ca metodă superioară pentru înțelegerea mecanismelor complexe ale bolii cardiovasculare și pentru dezvoltarea unor instrumente predictive cu valoare clinică reală [142-147, 148-152, 153-157].

8.2. Elaborarea unui protocol de predicție și management al pacienților cu spitalizare de lungă durată

Pe baza rezultatelor obținute și a literaturii de specialitate, a fost elaborat un model predictiv integrativ multidimensional, conceput ca instrument clinic practic de identificare precoce a pacienților cardiaci cu risc crescut de deteriorare biologică asociată spitalizării prelungite. Modelul propune un scor integrativ calculat pe cinci domenii biologice — clinic, metabolic, al microbiomului intestinal, al sănătății orale și al expunerilor spitalicești modificabile — prezentat în Tabelul 8.1.

Tabelul 8.1. Scorul predictiv integrativ al riscului asociat spitalizării prelungite

Domeniu	Parametru	Punctaj
Clinic	vârstă >70 ani	1
Clinic	comorbidități majore (DZ, FA, IC avansată)	1
Metabolic	ATP/fosfocreatină scăzute	1
Metabolic	cetone/lactat crescute	1
Microbiom intestinal	disbioză (indice crescut)	1
Microbiom intestinal	raport XIVa/Bacteroides modificat	1
Sănătate orală	CPI ≥ 3	1
Sănătate orală	creștere CPI față de admisie	1
Expuneri spitalicești	antibiotice sistemice	1
Expuneri spitalicești	imobilizare prelungită	1
Expuneri spitalicești	durată internare >14 zile	1

Stratificarea riscului pe baza scorului obținut este prezentată în Tabelul 8.7. Un element esențial al modelului propus este caracterul său dinamic: scorul este conceput pentru recalculare periodică la intervale standardizate (ziua 7, ziua 14 și ziua 21 de spitalizare), permițând monitorizarea adaptativă a pacientului și ajustarea intervențiilor în funcție de evoluția biologică reală, în contrast cu modelele statice de stratificare a riscului.

Tabelul 8.7. Clasificarea nivelurilor de risc și semnificația clinică

Scor total	Nivel de risc	Semnificație clinică și conduită recomandată
0 – 4 puncte	Risc scăzut	Evoluție biologică stabilă; monitorizare standard; intervenții preventive de bază
5 – 8 puncte	Risc moderat	Risc de deteriorare biologică; monitorizare intensificată; intervenții proactive asupra factorilor modificabili
≥ 9 puncte	Risc crescut	Risc major de complicații cardiovasculare și sistemice; management intensiv multidisciplinar; reevaluare frecventă

Protocolul de management stratificat este organizat pe etape temporale bine definite ale spitalizării — admisie (ziua 0-1), etapa precoce (ziua 1-7), etapa intermediară (ziua 7-14), etapa tardivă (ziua 14-21) și etapa de risc major (>21 zile) — cu intervenții diferențiate pentru fiecare domeniu biologic în funcție de nivelul de risc identificat. Implementarea eficientă a modelului necesită colaborarea unei echipe multidisciplinare coordonate de cardiolog, care să includă nutriționist, specialist în boli infecțioase sau gastroenterolog, stomatolog și personal de îngrijire instruit, integrată într-un sistem digital de suport decizional cu calcul automat al scorului și generare de alerte clinice.

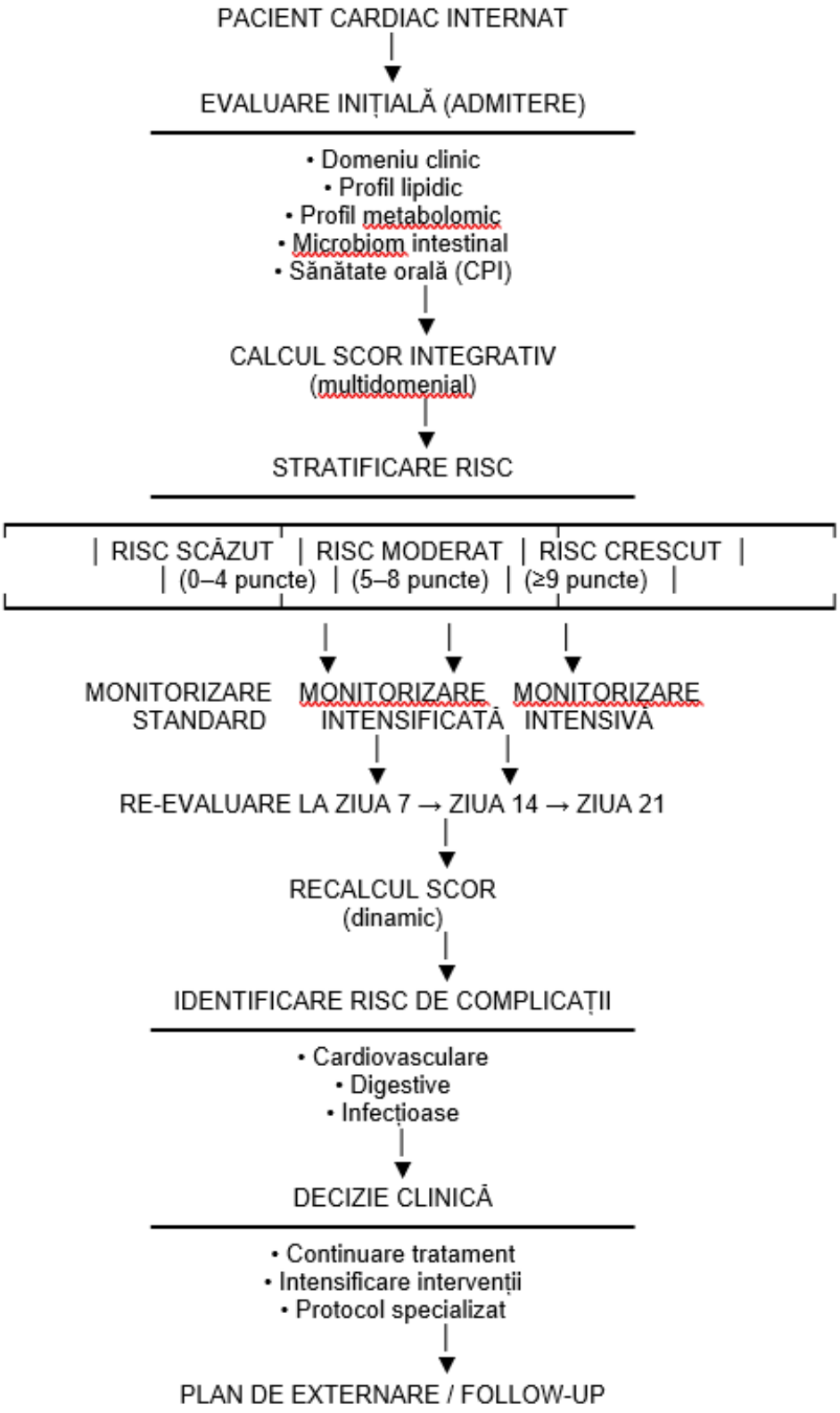


Figura 8.1. Algoritm de predicție a riscului în spitalizarea prelungită

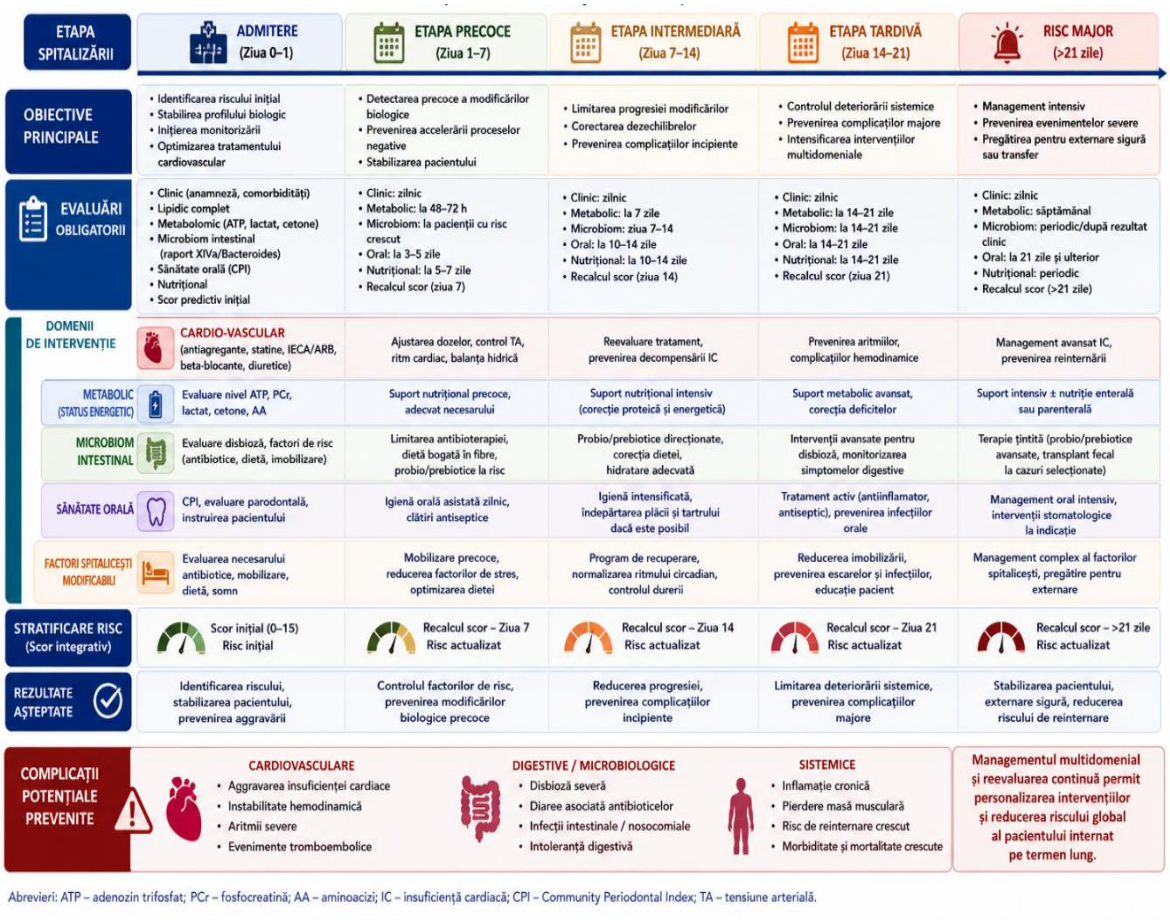


Figura 8.2. Protocol de management stratificat al pacientului cardiac în funcție de durata spitalizării și de nivelul de risc

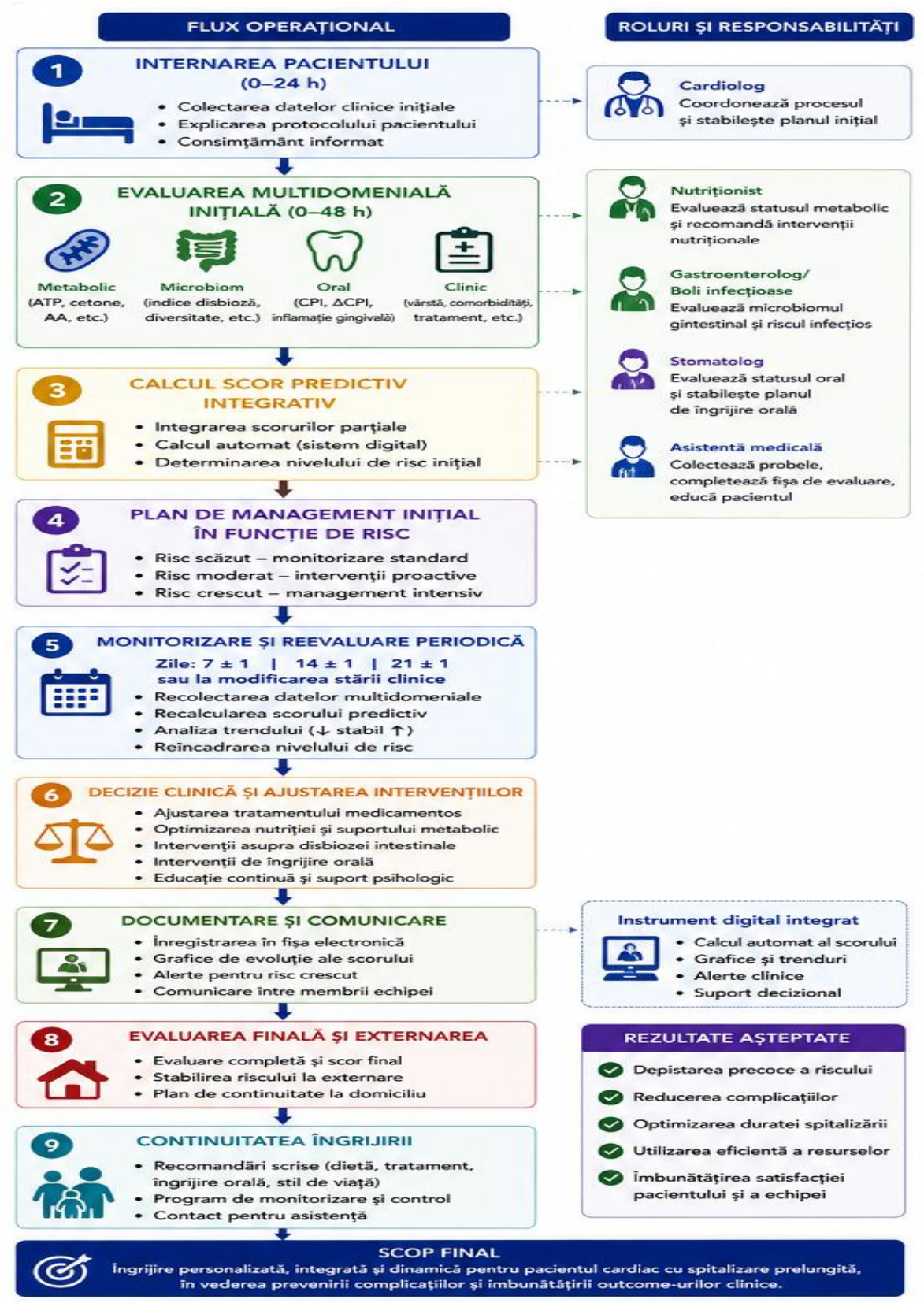


Figura 8.3. Implementarea clinică a modelului predictiv integrativ – flux operațional

CAPITOLUL 9. Concluzii finale. Contribuții originale. Perspective

9.1. Concluzii finale

Prezenta teză de doctorat a avut ca obiectiv principal dezvoltarea unui model integrativ pentru predicția, prevenția și managementul complicațiilor asociate spitalizării prelungite la pacientul cardiac, prin corelarea multidimensională a factorilor clinici, metabolici, microbiologici și ai sănătății orale.

Rezultatele obținute susțin caracterul complex și multifactorial al evoluției pacienților spitalizați pe termen lung, evidențiind că abordările tradiționale, centrate exclusiv pe parametrii clinici clasici, sunt insuficiente pentru o evaluare predictivă riguroasă.

Un prim rezultat major al studiului îl constituie evidențierea rolului semnificativ al disfuncției metabolice în apariția complicațiilor. Parametrii analizați au arătat o corelație consistentă cu durata spitalizării și cu riscul de evoluție nefavorabilă, subliniind importanța monitorizării metabolice continue și a intervențiilor precoce.

În același timp, analiza parametrilor asociati microbiomului intestinal a evidențiat existența unor dezechilibre (disbioze) asociate cu inflamația sistemică și cu creșterea susceptibilității la complicații infecțioase. Aceste rezultate confirmă rolul axei intestin–inimă ca element emergent în patologia cardiovasculară și deschid perspective pentru intervenții terapeutice țintite.

Un alt element inovator al tezei îl reprezintă integrarea sănătății orale în modelul predictiv. Datele obținute au evidențiat o asociere relevantă între statusul oral deficitar și riscul crescut de complicații, sugerând că patologia orală nu este un factor izolat, ci parte integrantă a ecosistemului biologic al pacientului.

Corelarea acestor trei dimensiuni cu parametrii clinici a permis dezvoltarea unui scor predictiv integrativ, capabil să stratifice pacienții în funcție de nivelul de risc și să ofere suport decizional în managementul individualizat. Modelul propus evidențiază potențial de utilitate practică, facilitând identificarea precoce a pacienților cu risc crescut și optimizarea intervențiilor terapeutice.

Rezultatele obținute în cadrul prezentei lucrări sunt orientate către optimizarea managementului pacientului cardiac cu spitalizare prelungită. Prin analiza multidimensională a datelor metabolice, microbiologice și clinice, a fost evidențiat caracterul complex și dinamic al proceselor biologice care însoțesc spitalizarea prelungită.

Modelul integrativ propus reprezintă o contribuție originală, care depășește abordările tradiționale prin integrarea mai multor domenii biologice și prin utilizarea unui sistem dinamic de evaluare a riscului. Prin combinarea evaluării inițiale, a stratificării riscului, a intervențiilor personalizate și a monitorizării continue, modelul oferă un instrument practic pentru managementul clinic.

Integrarea tehnologiilor moderne, inclusiv a inteligenței artificiale, deschide perspective noi pentru dezvoltarea unor sisteme predictive avansate, capabile să susțină deciziile clinice în timp real. În același timp, modelul propus subliniază importanța colaborării multidisciplinare și a abordării holistice a pacientului.

În ansamblu, rezultatele acestei lucrări și modelul dezvoltat contribuie la înțelegerea mecanismelor care stau la baza spitalizării prelungite și oferă un cadru pentru dezvoltarea unor strategii eficiente de prevenție și management. Aceste direcții pot constitui baza unor studii viitoare, orientate către validarea și implementarea pe scară largă a modelului integrativ.

Un aspect esențial evidențiat de studiu este caracterul dinamic al riscului, care necesită reevaluări periodice și ajustarea continuă a strategiilor de tratament. În acest context, implementarea unor sisteme digitale de suport decizional devine o direcție necesară pentru integrarea eficientă a volumului mare de date clinice și biologice.

Din perspectivă aplicativă, rezultatele tezei susțin necesitatea adoptării unei abordări multidisciplinare în managementul pacientului cardiac cu spitalizare prelungită, implicând cardiologi, microbiologi, specialiști în nutriție, stomatologi și experți în sănătate publică.

Limitările studiului includ dimensiunea lotului și caracterul unicentric, aspecte care pot influența generalizarea rezultatelor. De asemenea, anumite analize, în special cele legate de microbiomul intestinal, necesită validare suplimentară prin studii multicentrice, desfasurate pe loturi mai extinse si contexte clinice diferite.

Direcțiile viitoare de cercetare vizează extinderea modelului predictiv, integrarea biomarkerilor moleculari avansați, utilizarea inteligenței artificiale pentru rafinarea algoritmilor de predicție și evaluarea impactului intervențiilor personalizate asupra prognosticului pe termen lung.

În concluzie, teza propune un model integrativ inovator, cu aplicabilitate clinică reală, care contribuie la o mai bună înțelegere a mecanismelor implicate în complicațiile spitalizării prelungite și oferă un cadru practic pentru optimizarea managementului pacientului cardiac.

9.2. Originalitatea și contribuția cercetării

Originalitatea prezentei cercetări constă în abordarea integrativă a pacientului cardiovascular spitalizat pe termen lung, prin combinarea unor domenii emergente precum metabolomica și analiza microbiomului cu parametrii clasici de evaluare.

Majoritatea studiilor existente analizează aceste componente separat, fără a evidenția interacțiunile dintre ele. Prin integrarea acestor date, prezenta cercetare aduce o contribuție semnificativă la înțelegerea mecanismelor complexe implicate în evoluția pacientului.

Principalele contribuții originale ale prezentei teze sunt reprezentate de:

• realizarea unei evaluări multidimensionale integrate a pacientului cardiovascular spitalizat pe termen lung, prin integrarea parametrilor metabolici, microbiologici, lipidici și ai sănătății orale într-un cadru unitar de analiză;

• evidențierea relațiilor dintre modificările metabolice, alterările microbiomului intestinal, profilul lipidic și statusul oral în contextul spitalizării prelungite;

• identificarea unor asocieri între aceste modificări biologice și evoluția clinică a pacienților, cu relevanță pentru evaluarea prognosticului și stratificarea riscului;

• elaborarea unui model integrativ de evaluare a pacientului cardiovascular spitalizat pe termen lung, bazat pe corelarea informațiilor provenite din domenii biologice complementare;

• dezvoltarea unui scor predictiv și a unui protocol de management orientat către identificarea precoce a pacienților cu risc crescut de complicații și către individualizarea intervențiilor terapeutice;

• integrarea sănătății orale în modelul de evaluare a pacientului cardiovascular, aspect insuficient explorat în studiile dedicate spitalizării prelungite și rareori inclus în modelele predictive existente.

În plus, dezvoltarea unor modele prognostice integrate reprezintă un pas important către medicina personalizată, oferind posibilitatea adaptării tratamentului în funcție de profilul individual al pacientului.

Rezultatele acestei cercetări au implicații importante pentru practica clinică, deoarece pot contribui la îmbunătățirea evaluării și managementului pacienților cardiovasculari.

Analiza integrată a unor markeri biologici cu relevanță prognostică poate permite o stratificare mai precisă a riscului și poate ghida deciziile terapeutice. În același timp, înțelegerea mecanismelor implicate în evoluția pacientului poate conduce la dezvoltarea unor strategii terapeutice mai eficiente.

Integrarea acestor rezultate în practica clinică are potențialul de a contribui la îmbunătățirea evaluării prognostice, la optimizarea managementului terapeutic și, implicit, la creșterea calității îngrijirii pacienților cardiovasculari.

9.3. Perspective de cercetare

Rezultatele obținute în cadrul prezentei teze deschid multiple direcții de continuare a cercetării, atât din perspectivă clinică, cât și biologică, metodologică și translațională. Având în vedere caracterul multidomeniu al studiului, care a integrat profilul lipidic, metabolomic, microbiomul intestinal și sănătatea orală la pacienții cardiaci cu spitalizare prelungită, direcțiile viitoare trebuie să urmărească nu doar confirmarea rezultatelor obținute, ci și extinderea lor către modele predictive, protocoale de intervenție și strategii clinice aplicabile în practica spitalicească.

→ Validarea și extinderea modelului predictiv

Direcția de maximă prioritate o reprezintă validarea externă a modelului predictiv integrativ propus prin studii prospective multicentrice, cu cohorte mai largi, stratificate în funcție de diagnosticul cardiovascular principal, vârstă, sex, status nutrițional, comorbidități și expunere terapeutică. Aceste studii vor permite calibrarea scorului și evaluarea performanței predictive prin utilizarea metrici standardizate — sensibilitate, specificitate, valoare predictivă pozitivă și negativă, capacitatea de calibrare și aria de sub curba ROC — precum si compararea acestuia cu scorurile clinic validate si utilizate în practica medicală.

→ Extinderea metodologică

Din perspectiva metodologică, direcțiile prioritare includ: (1) extinderea panelului de metaboliți cu includerea acizilor grași cu lanț scurt, acizilor biliari, metaboliților derivați din triptofan și markerilor de stres oxidativ; (2) trecerea de la analiza microbiomică targetată prin qRT-PCR la secvențierea 16S ARNr completă și metagenomică shotgun, pentru caracterizarea comprehensivă a compoziției taxonomice și funcționale; (3) includerea evaluărilor pre-spitalizare și post-externare la 30, 60 și 90 de zile, pentru diferențierea vulnerabilității biologice preexistente de modificările induse de spitalizare; (4) integrarea markerilor inflamatori sistemici — CRP, IL-6, TNF-α, raport neutrofile/limfocite — ca punte biologică între domeniile studiate; și (5) includerea evaluărilor stomatologice complete, cu indici suplimentari față de CPI — indicele de placă, adâncimea pungilor parodontale, pierderea atașamentului clinic.

→ Direcții translaționale și intervenționale

Direcțiile translaționale de mare interes includ: testarea în studii clinice randomizate a unor intervenții structurate de igienă orală asistată, cu evaluarea impactului asupra scorului CPI și a markerilor inflamatori sistemici; modularea microbiomului intestinal prin probiotice, prebiotice și simbiotice, cu evaluarea efectelor asupra diversității microbiene, indicelui de disbioză și duratei de spitalizare; optimizarea nutrițională personalizată, cu suplimentarea BCAA și monitorizarea statusului energetic; și evaluarea fezabilității economice prin analize cost-eficiență, comparând costurile monitorizării multidomeniu cu reducerile generate prin prevenirea complicațiilor.

→ Digitalizare și inteligență artificială

Dezvoltarea unui model predictiv digital, integrat în fișa electronică a pacientului, cu calcul automat al scorului de risc, recalculare periodică standardizată și generare de alerte clinice în timp real, reprezintă o direcție cu aplicabilitate imediată. Integrarea inteligenței artificiale — prin algoritmi de machine learning (random forest, gradient boosting, rețele neuronale profunde) capabili să identifice relații neliniare complexe între variabilele biologice și să rafineze continuu predicția pe baza datelor acumulate — constituie direcția cu cel mai mare potențial transformativ pentru managementul clinic al pacientului cardiac cu spitalizare prelungită, în contextul unui model de medicină personalizată și predictivă.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

1. Grigore I., Ciobotaru O.R., Hînganu D., Gurău G., Stamate E., Tutunaru D., Gavril R.S., Ciobotaru O.C., Hînganu M.V. Lipid, Metabolomic and Gut Microbiome Profiles in Long-Term-Hospitalized Cardiac Patients — an Observational and Retrospective Study. Diagnostics, 2025, 15(22):2874. DOI: 10.3390/diagnostics15222874. WOS:001624562400001. ISI, IF 3,3. Prim autor (articol original).

2. Grigore I., Ciobotaru O.R., Hînganu D., Gurău G., Tutunaru D., Hînganu M.V. A Systemic Perspective of the Link between Microbiota and Cardiac Health: A Literature Review. Life-Basel, 2025, 15(8):1251. DOI: 10.3390/life15081251. WOS:001558640400001. ISI, IF 3,4. Prim autor (articol tip Review).

3. Grigore I., Hînganu D., Hînganu M.V., Grigore A.G., Voinescu D.C., Matei M.N., Guțu C., Daniel I.T.F., Amărieței O., Ciobotaru O.R. Oral Health and Gut-Targeted Microbial Marker Changes Associated with Prolonged Hospitalization in Cardiac Patients: An Integrative Risk Analysis. Life, 2026, 16(5):758. DOI: 10.3390/life16050758. ISI, IF 3,4. Prim autor (articol original).

BIBLIOGRAFIE

1. Fa R, Stoessel D, Artemova S, von Schenck U, Nowparast Rostami H, Madiot PE, et al. Prediction of prolonged length of stay from first 2 days of hospitalization data: a SHAP value-based variable selection method for a simplified model. Int J Qual Health Care. 2025;37(4).
2. Hirani R, Podder D, Stala O, Mohebpour R, Tiwari RK, Etienne M. Strategies to Reduce Hospital Length of Stay: Evidence and Challenges. Medicina. 2025;61(5):922.
3. Dehouche N, Viravan S, Santawat U, Torsuwan N, Taijan S, Intharakosum A, et al. Hospital length of stay: A cross-specialty analysis and Beta-geometric model. PLoS One. 2023;18(7):e0288239.
4. Duke GJ, Hirth S, Santamaria JD, Li Z, Read C, Hamilton A, et al. Promising solution for standardised length of hospital stay based on time-to-event models and contemporary Australian administrative data. BMJ Open. 2025;15(12):e108020.
5. Alshaikh R, AlKhalifah A, Fayed A, AlYousef S. Factors influencing the length of stay among patients admitted to a tertiary pediatric intensive care unit in Saudi Arabia. Front Pediatr. 2022;10:1093160.
6. Hughes AH, Horrocks D, Leung C, Richardson MB, Sheehy AM, Locke CFS. The increasing impact of length of stay “outliers” on length of stay at an urban academic hospital. BMC Health Services Research. 2021;21(1):940.
7. Bradley J, Tang F, Panzarella Z, Nanney J, Hammel I, Bryant B, et al. Persistent inpatient delirium associated with increased length of stay and mortality. PLoS One. 2025;20(9):e0331245.
8. Edwards JD. A Focused Review of Long-Stay Patients and the Ethical Imperative to Provide Inpatient Continuity. Semin Pediatr Neurol. 2023;45:101037.
9. Tesfaye Y, Davis CR, Hull MJ, Greaves D, du Preez J, Johns S, et al. Long-term clinical outcomes of delirium after hospital discharge: a systematic review and meta-analysis. Age Ageing. 2025;54(7).
10. Besa JJV, Masamayor EMI, Tamondong-Lachica DR, Palileo-Villanueva LM. Prevalence and predictors of prolonged length of stay among patients admitted under general internal medicine in a tertiary government hospital in Manila, Philippines: a retrospective cross-sectional study. BMC Health Serv Res. 2023;23(1):50.
11. Hao X, Zhang H, Zhao X, Peng X, Li K. Risk factors for hospitalization-associated disability among older patients: A systematic review and meta-analysis. Ageing Res Rev. 2024;101:102516.
12. Rodriguez-Lopez C, Mayordomo-Cava J, Zarralanga-Lasobras T, Romero-Estarlich V, Vidan MT, Ortiz-Alonso J, et al. Exercise Intervention and Hospital-Associated Disability: A Nonrandomized Controlled Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2024;7(2):e2355103.
13. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2023;147(8):e93-e621.
14. Boulet J, Sridhar VS, Bouabdallaoui N, Tardif JC, White M. Inflammation in heart failure: pathophysiology and therapeutic strategies. Inflamm Res. 2024;73(5):709-23.
15. Virani SS, Morris PB, Agarwala A, Ballantyne CM, Birtcher KK, Kris-Etherton PM, et al. 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of ASCVD Risk Reduction in Patients With Persistent Hypertriglyceridemia: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2021;78(9):960-93.
16. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. Nature. 2021;592(7855):524-33.
17. Maddox TM, Januzzi JL, Jr., Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A

Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2021;77(6):772-810.
18. Crocini C, Gotthardt M. Cardiac sarcomere mechanics in health and disease. Biophysical Reviews. 2021;13(5):637-52.
19. Fukuda N, Granzier H, Ishiwata S, Morimoto S. Editorial: Recent Advances on Myocardium Physiology. Front Physiol. 2021;12:697852.
20. Stroik D, Gregorich ZR, Raza F, Ge Y, Guo W. Titin: roles in cardiac function and diseases. Front Physiol. 2024;15:1385821.
21. Loh YH, Lv J, Goh Y, Sun X, Zhu X, Muheyati M, et al. Remodelling of T-Tubules and Associated Calcium Handling Dysfunction in Heart Failure: Mechanisms and Therapeutic Insights. Can J Cardiol. 2024;40(12):2569-88.
22. Liu S, Wang W, Yang Y, Huang Z. Ventricular ion channels and arrhythmias: an overview of physiology, pathophysiology and pharmacology. Medical Review. 2025;5:231-43.
23. Kawashima T, Sato F. In situ anatomy map provides a new scenario for conduction system pacing. Eur Heart J. 2023;44(28):2508-10.
24. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, Carbone S, Narula J, Lavie CJ, et al. Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2021;78(13):1352-71.
25. Rehan R, Yong A, Ng M, Weaver J, Puranik R. Coronary microvascular dysfunction: A review of recent progress and clinical implications. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1111721.
26. Harrington A, Moore-Morris T. Cardiac fibroblasts in heart failure and regeneration. Front Cell Dev Biol. 2024;12:1388378.
27. Van Linthout S, Matz I, González A, Davis J. Cardiac fibroblasts in myocardial injury and heart failure. Eur Heart J. 2025.
28. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726.
29. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 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. J Am Coll Cardiol. 2022;79(17):e263-e421.
30. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. ESC Heart Fail. 2014;1(1):4-25.
31. Zaidi A, Knight DS, Augustine DX, Harkness A, Oxborough D, Pearce K, et al. Echocardiographic assessment of the right heart in adults: a practical guideline from the British Society of Echocardiography. Echo Res Pract. 2020;7(1):G19-g41.
32. Chang KW, Fox S, Mojaver S, Maisel AS. Using biomarkers to guide heart failure management. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2017;15(10):729-41.
33. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021;42(14):1289-367.
34. Liquori ME, Christenson RH, Collinson PO, Defilippi CR. Cardiac biomarkers in heart failure. Clin Biochem. 2014;47(6):327-37.
35. Corrigendum to: 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021;42(19):1908.
36. Collet JP, Thiele H. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation and coexistent atrial fibrillation - Dual versus triple antithrombotic therapy. Eur Heart J. 2021;42(20):2020-1.

37. Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. Adv Chronic Kidney Dis. 2018;25(5):382-90.
38. Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, Thiele H, Desch S, Bauersachs J, et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2020;22(8):1315-41.
39. Cruz Rodriguez JB, Cu C, Siddiqui T. Narrative review in the current role of angiotensin receptor-neprilysin inhibitors. Ann Transl Med. 2021;9(6):518.
40. Alvarado AC, Pinsky MR. Cardiopulmonary interactions in left heart failure. Frontiers in Physiology. 2023;Volume 14 - 2023.
41. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. J Am Coll Cardiol. 2009;54(19):1747-62.
42. Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. Circ Res. 2017;120(7):1183-96.
43. Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation - Cause or Consequence of Heart Failure or Both? Curr Heart Fail Rep. 2017;14(4):251-65.
44. Liu S, Jin L, Zhang J, Zhang X, Shi Y, Tu Z, et al. Metabolic regulation for the treatment of ischemic heart disease with stem cells and extracellular vesicles. npj Cardiovascular Health. 2025;2(1):50.
45. McGranaghan P, Kirwan JA, Garcia-Rivera MA, Pieske B, Edelmann F, Blaschke F, et al. Lipid Metabolite Biomarkers in Cardiovascular Disease: Discovery and Biomechanism Translation from Human Studies. Metabolites. 2021;11(9).
46. Wolahan SM, Hirt D, Glenn TC. Frontiers in Neuroengineering
Translational Metabolomics of Head Injury: Exploring Dysfunctional Cerebral Metabolism with Ex Vivo NMR Spectroscopy-Based Metabolite Quantification. In: Kobeissy FH, editor. Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis
© 2015 by Taylor & Francis Group, LLC.; 2015.
47. Jansen VL, Gerdes VE, Middeldorp S, van Mens TE. Gut microbiota and their metabolites in cardiovascular disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2021;35(3):101492.
48. Culler KL, Sinha A, Filipp M, Giro P, Allen NB, Taylor KD, et al. Metabolomic profiling identifies novel metabolites associated with cardiac dysfunction. Scientific Reports. 2024;14(1):20694.
49. Müller J, Bertsch T, Volke J, Schmid A, Klingbeil R, Metodiev Y, et al. Narrative review of metabolomics in cardiovascular disease. J Thorac Dis. 2021;13(4):2532-50.
50. Surendran A, Zhang H, Stamenkovic A, Ravandi A. Lipidomics and cardiovascular disease. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease. 2025;1871:167806.
51. Joshi A, Rienks M, Theofilatos K, Mayr M. Systems biology in cardiovascular disease: a multiomics approach. Nat Rev Cardiol. 2021;18(5):313-30.
52. Morabito A, De Simone G, Pastorelli R, Brunelli L, Ferrario M. Algorithms and tools for data-driven omics integration to achieve multilayer biological insights: a narrative review. J Transl Med. 2025;23(1):425.
53. Acharya D, Mukhopadhyay A. A comprehensive review of machine learning techniques for multi-omics data integration: challenges and applications in precision oncology. Brief Funct Genomics. 2024;23(5):549-60.
54. Valles-Colomer M, Menni C, Berry SE, Valdes AM, Spector TD, Segata N. Cardiometabolic health, diet and the gut microbiome: a meta-omics perspective. Nat Med. 2023;29(3):551-61.

55. Chen X, Ma Y, Xie Y, Pu J. Aptamer-based applications for cardiovascular disease. Front Bioeng Biotechnol. 2022;10:1002285.
56. Bida FC, Curca FR, Lupusoru RV, Virvescu DI, Scurtu M, Rotundu G, et al. The Systemic Link Between Oral Health and Cardiovascular Disease: Contemporary Evidence, Mechanisms, and Risk Factor Implications. Diseases. 2025;13(11).
57. Cheng S, Shah SH, Corwin EJ, Fiehn O, Fitzgerald RL, Gerszten RE, et al. Potential Impact and Study Considerations of Metabolomics in Cardiovascular Health and Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circ Cardiovasc Genet. 2017;10(2).
58. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. Physiol Rev. 2019;99(4):1877-2013.
59. Nicholson N, Soane E, Fenton-O'Creevy M, Willman P. Personality and Domain-Specific Risk Taking. Journal of Risk Research. 2005;8.
60. Netala VR, Teertam SK, Li H, Zhang Z. A Comprehensive Review of Cardiovascular Disease Management: Cardiac Biomarkers, Imaging Modalities, Pharmacotherapy, Surgical Interventions, and Herbal Remedies. Cells. 2024;13(17).
61. Yan X, Hu Y, Wang B, Wang S, Zhang X. Metabolic Dysregulation Contributes to the Progression of Alzheimer's Disease. Front Neurosci. 2020;14:530219.
62. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. Physiol Rev. 2005;85(3):1093-129.
63. Nur Azan NI, Abdul Karim N, Sulaiman N, Ng MH, Najib AM, Hassan H, et al. Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Cardiovascular Aging: Current Insights and Therapeutic Advances. Biomedicines. 2026;14(1).
64. Begum S, Johnson BZ, Morillon AC, Yang R, Bong SH, Whiley L, et al. Systemic long-term metabolic effects of acute non-severe paediatric burn injury. Sci Rep. 2022;12(1):13043.
65. Johnson D, Deterding S, Kuhn KA, Staneva A, Stoyanov S, Hides L. Gamification for health and wellbeing: A systematic review of the literature. Internet Interv. 2016;6:89-106.
66. Koves TR, Ussher JR, Noland RC, Slentz D, Mosedale M, Ilkayeva O, et al. Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance. Cell Metab. 2008;7(1):45-56.
67. Sigurdsson MI, Kobayashi H, Amrein K, Nakahira K, Rogers AJ, Pinilla-Vera M, et al. Circulating N-formylmethionine and metabolic shift in critical illness: a multicohort metabolomics study. Crit Care. 2022;26(1):321.
68. Licordari R, Correale M, Bonanno S, Beltrami M, Ciccarelli M, Micari A, et al. Beyond Natriuretic Peptides: Unveiling the Power of Emerging Biomarkers in Heart Failure. Biomolecules. 2024;14(3).
69. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. [2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies]. G Ital Cardiol (Rome). 2023;24(11 Suppl 1):e1-e127.
70. Pezzini S, Daus F, Galli G, Farina A, Fragasso G, Spoladore R. Cardiac Magnetic Resonance in Heart Failure: Diagnostic and Prognostic Assessments. J Cardiovasc Dev Dis. 2025;12(6).
71. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2024;45(36):3415-537.
72. Neves LS, Saraiva F, Ferreira R, Leite-Moreira A, Barros AS, Diaz SO. Metabolomics and Cardiovascular Risk in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Mol Sci. 2024;25(11).

73. Zhang B, Schmidlin T. Recent advances in cardiovascular disease research driven by metabolomics technologies in the context of systems biology. NPJ Metab Health Dis. 2024;2(1):25.
74. Muttiah B, Abdullah NAH. Natural compounds in ovarian cancer: mechanistic insights and therapeutic potential. Front Pharmacol. 2025;16:1687805.
75. Peoples JN, Saraf A, Ghazal N, Pham TT, Kwong JQ. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease. Exp Mol Med. 2019;51(12):1-13.
76. Takase B, Ikeda T, Shimizu W, Abe H, Aiba T, Chinushi M, et al. JCS/JHRS 2022 Guideline on Diagnosis and Risk Assessment of Arrhythmia. J Arrhythm. 2024;40(4):655-752.
77. Bedi KC, Jr., Snyder NW, Brandimarto J, Aziz M, Mesaros C, Worth AJ, et al. Evidence for Intramyocardial Disruption of Lipid Metabolism and Increased Myocardial Ketone Utilization in Advanced Human Heart Failure. Circulation. 2016;133(8):706-16.
78. Ko D, Riles EM, Marcos EG, Magnani JW, Lubitz SA, Lin H, et al. Metabolomic Profiling in Relation to New-Onset Atrial Fibrillation (from the Framingham Heart Study). Am J Cardiol. 2016;118(10):1493-6.
79. Kornej J, Qadan MA, Alotaibi M, Van Wagoner DR, Watrous JD, Trinquart L, et al. The association between eicosanoids and incident atrial fibrillation in the Framingham Heart Study. Sci Rep. 2022;12(1):20218.
80. Zhou J, Sun L, Chen L, Liu S, Zhong L, Cui M. Comprehensive metabolomic and proteomic analyses reveal candidate biomarkers and related metabolic networks in atrial fibrillation. Metabolomics. 2019;15(7):96.
81. Dudink EA, Weijs B, Tull S, Luermans JG, Fabritz L, Chua W, et al. The Biomarkers NT-proBNP and CA-125 are Elevated in Patients with Idiopathic Atrial Fibrillation. J Atr Fibrillation. 2018;11(4):2058.
82. Dagogo-Jack S. Metabolomic Prediction of Diabetes and Cardiovascular Risk. Medical Principles and Practice. 2012;21(5):401-3.
83. Neubauer S. The failing heart--an engine out of fuel. N Engl J Med. 2007;356(11):1140-51.
84. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature. 2011;472(7341):57-63.
85. Bessonneau V, Gerona RR, Trowbridge J, Grashow R, Lin T, Buren H, et al. Gaussian graphical modeling of the serum exposome and metabolome reveals interactions between environmental chemicals and endogenous metabolites. Sci Rep. 2021;11(1):7607.
86. Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. N Engl J Med. 2013;368(17):1575-84.
87. Simó C, García-Cañas V. Dietary bioactive ingredients to modulate the gut microbiota-derived metabolite TMAO. New opportunities for functional food development. Food Funct. 2020;11(8):6745-76.
88. Romano KA, Vivas EI, Amador-Noguez D, Rey FE. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. mBio. 2015;6(2):e02481.
89. Kuka J, Liepinsh E, Makrecka-Kuka M, Liepins J, Cirule H, Gustina D, et al. Suppression of intestinal microbiota-dependent production of pro-atherogenic trimethylamine N-oxide by shifting L-carnitine microbial degradation. Life Sci. 2014;117(2):84-92.
90. Praveenraj SS, Sonali S, Anand N, Tousif HA, Vichitra C, Kalyan M, et al. The Role of a Gut Microbial-Derived Metabolite, Trimethylamine N-Oxide (TMAO), in Neurological Disorders. Mol Neurobiol. 2022;59(11):6684-700.

91. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. Cell. 2016;165(6):1332-45.
92. Li L, Ma L, Fu P. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and kidney diseases. Drug Des Devel Ther. 2017;11:3531-42.
93. Han M, Wang C, Liu P, Li D, Li Y, Ma X. Dietary Fiber Gap and Host Gut Microbiota. Protein Pept Lett. 2017;24(5):388-96.
94. Ratajczak W, Rył A, Mizerski A, Walczakiewicz K, Sipak O, Laszczyńska M. Immunomodulatory potential of gut microbiome-derived short-chain fatty acids (SCFAs). Acta Biochim Pol. 2019;66(1):1-12.
95. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. J Am Coll Cardiol. 2020;76(25):2982-3021.
96. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. Eur Heart J. 2013;34(19):1404-13.
97. Shen L, Claggett BL, Jhund PS, Abraham WT, Desai AS, Dickstein K, et al. Development and external validation of prognostic models to predict sudden and pump-failure death in patients with HFrEF from PARADIGM-HF and ATMOSPHERE. Clin Res Cardiol. 2021;110(8):1334-49.
98. Januzzi JL, Jr., Ahmad T, Mulder H, Coles A, Anstrom KJ, Adams KF, et al. Natriuretic Peptide Response and Outcomes in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. 2019;74(9):1205-17.
99. de Boer RA, Daniels LB, Maisel AS, Januzzi JL, Jr. State of the Art: Newer biomarkers in heart failure. Eur J Heart Fail. 2015;17(6):559-69.
100. Ghasempour P, Khanmohammadi S, Rezaei N. Association between Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-7 and Heart Failure. Curr Med Chem. 2025;32(42):9636-52.
101. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. Jama. 2013;309(9):896-908.
102. Nikolaidou C, Ormerod JOM, Ziakas A, Neubauer S, Karamitsos TD. The Role of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients with Cardiac Arrhythmias. Rev Cardiovasc Med. 2023;24(9):252.
103. Cavus E, Karakas M, Ojeda FM, Kontto J, Veronesi G, Ferrario MM, et al. Association of Circulating Metabolites With Risk of Coronary Heart Disease in a European Population: Results From the Biomarkers for Cardiovascular Risk Assessment in Europe (BiomarCaRE) Consortium. JAMA Cardiol. 2019;4(12):1270-9.
104. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. Nat Med. 2013;19(5):576-85.
105. Lin L, Xiang S, Chen Y, Liu Y, Shen D, Yu X, et al. Gut microbiota: Implications in pathogenesis and therapy to cardiovascular disease (Review). Exp Ther Med. 2024;28(5):427.
106. Krittanawong C, Johnson KW, Rosenson RS, Wang Z, Aydar M, Baber U, et al. Deep learning for cardiovascular medicine: a practical primer. Eur Heart J. 2019;40(25):2058-73.
107. Karako K, Tang W. Applications of and issues with machine learning in medicine: Bridging the gap with explainable AI. Biosci Trends. 2025;18(6):497-504.
108. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88.
109. Banach M, Reiner Ž, Surma S, Bajraktari G, Bielecka-Dabrowa A, Bunc M, et al. 2024 Recommendations on the Optimal Use of Lipid-Lowering Therapy in Established Atherosclerotic

Cardiovascular Disease and Following Acute Coronary Syndromes: A Position Paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). Drugs. 2024;84(12):1541-77.
110. Gragnano F, Calabrò P. Do we need a redefinition of the cardiovascular risk categories used in the 2019 ESC/EAS guidelines on dyslipidaemias? Eur Heart J. 2020;41(24):2332.
111. Ma Z, Zhong J, Tu W, Li S, Chen J. The functions of apolipoproteins and lipoproteins in health and disease. Mol Biomed. 2024;5(1):53.
112. Wang J, Sun Q, An Y, Liu J, Leng S, Wang G. The association of remnant cholesterol (RC) and interaction between RC and diabetes on the subsequent risk of hypertension. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:951635.
113. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis. 2011;217 Suppl 1:S1-44.
114. Singh P, Meenatchi R, Ahmed ZHT, Thacharodi A, M R, Kumar RRS, et al. Implications of the gut microbiome in cardiovascular diseases: Association of gut microbiome with cardiovascular diseases, therapeutic interventions and multi-omics approach for precision medicine. Medicine in Microecology. 2024;19:100096.
115. Trøseid M, Holter JC, Holm K, Vestad B, Sazonova T, Granerud BK, et al. Gut microbiota composition during hospitalization is associated with 60-day mortality after severe COVID-19. Crit Care. 2023;27(1):69.
116. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG. Consensus and guidelines on lipoprotein(a) - seeing the forest through the trees. Curr Opin Lipidol. 2022;33(6):342-52.
117. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Atherosclerosis. 2025;409:120479.
118. Li Y, Liu Y, Cui J, Zhu M, Wang W, Chen K, et al. Oral-gut microbial transmission promotes diabetic coronary heart disease. Cardiovasc Diabetol. 2024;23(1):123.
119. Hahn VS, Selvaraj S, Sharma K, Shah SH. Towards Metabolomic-Based Precision Approaches for Classifying and Treating Heart Failure. JACC Basic Transl Sci. 2024;9(9):1144-58.
120. Lv J, Pan C, Cai Y, Han X, Wang C, Ma J, et al. Plasma metabolomics reveals the shared and distinct metabolic disturbances associated with cardiovascular events in coronary artery disease. Nat Commun. 2024;15(1):5729.
121. Ottosson F, Engström G, Orho-Melander M, Melander O, Nilsson PM, Johansson M. Plasma Metabolome Predicts Aortic Stiffness and Future Risk of Coronary Artery Disease and Mortality After 23 Years of Follow-Up in the General Population. J Am Heart Assoc. 2024;13(9):e033442.
122. Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. Circ Res. 2020;127(4):553-70.
123. Rahman MM, Islam F, Or-Rashid MH, Mamun AA, Rahaman MS, Islam MM, et al. The Gut Microbiota (Microbiome) in Cardiovascular Disease and Its Therapeutic Regulation. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:903570.
124. Zhen J, Zhou Z, He M, Han HX, Lv EH, Wen PB, et al. The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and cardiovascular diseases. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1085041.
125. Zhao H, Shui B, Zhao Q, Hu Z, Shu Q, Su M, et al. Quantitative Metabolomics Reveals Heart Failure With Midrange Ejection Fraction as a Distinct Phenotype of Heart Failure. Can J Cardiol. 2021;37(2):300-9.

126. Taylor SL, Rogers GB, Papanicolas LE. Antibiotics with anaerobic coverage are associated with disproportionate gut microbiota disruption in ICU patients: a multi-centre, longitudinal observational study. Intensive Care Med. 2025;51(10):1940-3.
127. Buelow E, Bello González TDJ, Fuentes S, de Steenhuijsen Piters WAA, Lahti L, Bayjanov JR, et al. Comparative gut microbiota and resistome profiling of intensive care patients receiving selective digestive tract decontamination and healthy subjects. Microbiome. 2017;5(1):88.
128. Ito H, Okamura Y, Tomura Y, Oshida J, Fujita M, Kobayashi D. Effect of Antibiotics With Anaerobic Coverage on Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Transpl Infect Dis. 2025;27(4):e70049.
129. Gianos E, Jackson EA, Tejpal A, Aspry K, O'Keefe J, Aggarwal M, et al. Oral health and atherosclerotic cardiovascular disease: A review. Am J Prev Cardiol. 2021;7:100179.
130. Mahajan S, Grandhi GR, Valero-Elizondo J, Mszar R, Khera R, Acquah I, et al. Scope and Social Determinants of Food Insecurity Among Adults With Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the United States. J Am Heart Assoc. 2021;10(16):e020028.
131. Wong ND, Toth PP, Amsterdam EA. Most important advances in preventive cardiology during this past decade: Viewpoint from the American Society for Preventive Cardiology. Trends Cardiovasc Med. 2021;31(1):49-56.
132. Roberts C, Baxter DJ, Napierala D, Bezamat M. Higher dental caries rates and increased cardiovascular disease risk. Front Oral Health. 2025;6:1571148.
133. Winning L, Lundy FT, Blackwood B, McAuley DF, El Karim I. Oral health care for the critically ill: a narrative review. Crit Care. 2021;25(1):353.
134. Shi Z, Xie H, Wang P, Zhang Q, Wu Y, Chen E, et al. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. Cochrane Database Syst Rev. 2013(8):Cd008367.
135. Collins T, Plowright C, Gibson V, Stayt L, Clarke S, Caisley J, et al. British Association of Critical Care Nurses: Evidence-based consensus paper for oral care within adult critical care units. Nurs Crit Care. 2021;26(4):224-33.
136. Salehi A, Ebrahimzadeh F, Behzadfar A, Hashemi M, Yarahmadi S. Effect of probiotic colonization on oral hygiene and ventilator-associated pneumonia in ICU patients: a triple-blind randomized controlled trial. BMC Infect Dis. 2026;26(1).
137. Kunath BJ, De Rudder C, Laczny CC, Letellier E, Wilmes P. The oral-gut microbiome axis in health and disease. Nat Rev Microbiol. 2024;22(12):791-805.
138. Kitamoto S, Nagao-Kitamoto H, Hein R, Schmidt TM, Kamada N. The Bacterial Connection between the Oral Cavity and the Gut Diseases. J Dent Res. 2020;99(9):1021-9.
139. Zhang H, Lin Y, Li S, Bi J, Zeng J, Mo C, et al. Effects of bacterial extracellular vesicles derived from oral and gastrointestinal pathogens on systemic diseases. Microbiol Res. 2024;285:127788.
140. Tao K, Yuan Y, Xie Q, Dong Z. Relationship between human oral microbiome dysbiosis and neuropsychiatric diseases: An updated overview. Behav Brain Res. 2024;471:115111.
141. Chae YR, Lee YR, Kim YS, Park HY. Diet-Induced Gut Dysbiosis and Leaky Gut Syndrome. J Microbiol Biotechnol. 2024;34(4):747-56.
142. Wang RS, Maron BA, Loscalzo J. Multiomics Network Medicine Approaches to Precision Medicine and Therapeutics in Cardiovascular Diseases. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43(4):493-503.
143. Maiorino E, Loscalzo J. Phenomics and Robust Multiomics Data for Cardiovascular Disease Subtyping. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43(7):1111-23.

144. Jose A, Kulkarni P, Thilakan J, Munisamy M, Malhotra AG, Singh J, et al. Integration of pan-omics technologies and three-dimensional in vitro tumor models: an approach toward drug discovery and precision medicine. Mol Cancer. 2024;23(1):50.
145. Kiessling P, Kuppe C. Spatial multi-omics: novel tools to study the complexity of cardiovascular diseases. Genome Med. 2024;16(1):14.
146. Nordestgaard LT, Wolford BN, de Gonzalo-Calvo D, Sopić M, Devaux Y, Matic L, et al. Multiomics in atherosclerotic cardiovascular disease. Atherosclerosis. 2025;408:120414.
147. Ben-Aicha S, Srivastava P, Kararigas G, Devaux Y, Emanueli C, Sopic M. Harnessing multiomics technologies and machine learning for advancing personalized theranostic approaches in atherosclerosis. Pharmacol Rev. 2025;77(6):100091.
148. Nurmohamed NS, Kraaijenhof JM, Mayr M, Nicholls SJ, Koenig W, Catapano AL, et al. Proteomics and lipidomics in atherosclerotic cardiovascular disease risk prediction. Eur Heart J. 2023;44(18):1594-607.
149. Hahn VS, Petucci C, Kim MS, Bedi KC, Jr., Wang H, Mishra S, et al. Myocardial Metabolomics of Human Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2023;147(15):1147-61.
150. Zhang ZY, Feng XY, Wang ZH, Huang YZ, Yang WB, Zhang WJ, et al. [Similarities and differences of myocardial metabolic characteristics between HFpEF and HFrEF mice based on LC-MS/MS metabolomics]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2023;51(7):722-30.
151. Hunter WG, Kelly JP, McGarrah RW, 3rd, Khouri MG, Craig D, Haynes C, et al. Metabolomic Profiling Identifies Novel Circulating Biomarkers of Mitochondrial Dysfunction Differentially Elevated in Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction: Evidence for Shared Metabolic Impairments in Clinical Heart Failure. J Am Heart Assoc. 2016;5(8).
152. Hahn VS, Knutsdottir H, Luo X, Bedi K, Margulies KB, Haldar SM, et al. Myocardial Gene Expression Signatures in Human Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2021;143(2):120-34.
153. Saboktakin Rizi S, Stamenkovic A, Ravandi A. Integrative Omics Approaches in Cardiovascular Disease Research: Current Trends and Future Directions. Can J Cardiol. 2025;41(8):1642-5.
154. Leon-Mimila P, Wang J, Huertas-Vazquez A. Relevance of Multi-Omics Studies in Cardiovascular Diseases. Front Cardiovasc Med. 2019;6:91.
155. Agamah FE, Bayjanov JR, Niehues A, Njoku KF, Skelton M, Mazandu GK, et al. Computational approaches for network-based integrative multi-omics analysis. Front Mol Biosci. 2022;9:967205.
156. Arıkan M, Muth T. Integrated multi-omics analyses of microbial communities: a review of the current state and future directions. Mol Omics. 2023;19(8):607-23.
157. Wu L, Xu J, Wu C, Wang M, Chen T, Ji C, et al. Advances in Molecular Mechanisms and Precision Interventions of Cardiovascular Injuries Related to Glucose and Lipid Metabolism Disorders. Rev Cardiovasc Med. 2025;26(10):42406.
158. Fountoulakis PN, Theofilis P, Vlachakis PK, Karakasis P, Pamporis K, Sagris M, et al. Gut Microbiota in Heart Failure-The Role of Inflammation. Biomedicines. 2025;13(4).
159. Matacchione G, Piacenza F, Pimpini L, Rosati Y, Marcozzi S. The role of the gut microbiota in the onset and progression of heart failure: insights into epigenetic mechanisms and aging. Clin Epigenetics. 2024;16(1):175.
160. Sharma S, Tiwari N, Tanwar SS. The current findings on the gut-liver axis and the molecular basis of NAFLD/NASH associated with gut microbiome dysbiosis. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2025;398(9):11541-79.

161. Kaur N, Kumar P, Dhami M, Aran KR. Antibiotic-induced gut dysbiosis: unraveling the gut-heart axis and its impact on cardiovascular health. Mol Biol Rep. 2025;52(1):319.
162. Hatamnejad MR, Medzikovic L, Dehghanitafti A, Rahman B, Vadgama A, Eghbali M. Role of Gut Microbial Metabolites in Ischemic and Non-Ischemic Heart Failure. Int J Mol Sci. 2025;26(5).
163. Astudillo AA, Mayrovitz HN. The Gut Microbiome and Cardiovascular Disease. Cureus. 2021;13(4):e14519.
164. Abavisani M, Sajjadi SM, Ebadpour N, Karav S, Sahebkar A. Gut microbiota-cholesterol crosstalk in cardiovascular diseases: mechanisms, metabolites, and therapeutic modulation. Nutr Metab (Lond). 2025;23(1):4.
165. Luqman A, Hassan A, Ullah M, Naseem S, Ullah M, Zhang L, et al. Role of the intestinal microbiome and its therapeutic intervention in cardiovascular disorder. Front Immunol. 2024;15:1321395.
166. Wang Y, Bai M, Peng Q, Li L, Tian F, Guo Y, et al. Angiogenesis, a key point in the association of gut microbiota and its metabolites with disease. Eur J Med Res. 2024;29(1):614.
167. Qian S, Su Z, Lin J, Hou Q, Wang X, Li Y, et al. Inhibition of Farnesoid-x-receptor signaling during abdominal sepsis by dysbiosis exacerbates gut barrier dysfunction. Cell Commun Signal. 2025;23(1):236.
168. Lages V, Torres T, Nunes A, Mendes R, Prado júnior R. The impact of hospitalization on periodontal health status: an observational study. RGO - Revista Gaúcha de Odontologia. 2017;65:216-22.
169. Mostad IL, Reinan TK, Halgunset J, Thoresen L, Feuerherm AJ, Kolberg M. Oral health problems are associated with malnutrition in hospitalised adult patients. Clin Nutr ESPEN. 2023;57:527-36.
170. Lindmark U, Jansson H, Lannering C, Johansson L. Oral health matters for the nutritional status of older persons-A population-based study. J Clin Nurs. 2018;27(5-6):1143-52.
171. Cao J, Xu H, Li W, Guo Z, Lin Y, Shi Y, et al. Nutritional assessment and risk factors associated to malnutrition in patients with esophageal cancer. Curr Probl Cancer. 2021;45(1):100638.
172. Xia S, Wu Y, Wang Q, Wang L, Chen X. Oral frailty and nutritional appetite in older adults: a cross-sectional, moderated mediation model of oral self-efficacy and personal mastery. BMC Oral Health. 2025;25(1):1503.
173. Eto F, Nezu T, Nishi H, Aoki S, Tasaka S, Horikoshi S, et al. Oral condition at admission predicts functional outcomes and hospital-acquired pneumonia development among acute ischemic stroke patients. Clin Oral Investig. 2024;28(8):434.
174. Takagi S, Maeda K, Shimizu A, Yuasa H, Yamauchi K, Sakai H. Associations between oral health status and short-term functional outcomes in hospitalized patients aged over 65 years with acute ischemic stroke: a retrospective observational study. Clin Oral Investig. 2023;27(12):7635-42.