

# Tedavi Dekompense Kalp Yetersizliğinde Lipit Peroksidasyonunu Azaltmaz

Treatment Does Not Decrease Lipid Peroxidation In Decompensated Heart Failure

Emin Şavik<sup>1</sup>, Hatice Sezen<sup>1</sup>, Hasan Bilinç<sup>1</sup>, Musluhittin Emre Erkuş<sup>2</sup>, İbrahim Halil Altıparmak<sup>2</sup>, Yusuf Sezen<sup>2</sup>, Nurten Aksoy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya A.D., Şanlıurfa Türkiye

<sup>2</sup>Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji A.D., Şanlıurfa Türkiye

## Yazışma Adresi:

Emin Şavik; Harran Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Kliniği, Meteoroloji Cad 63300, Şanlıurfa, Türkiye.

Tel: 0 (414) 3183410, Faks: 0 (414) 315 11 81, Mobil: 0 (505) 826 53 00

E-mail adresi: eminsavik@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 20.06.2015

Kabul tarihi / Accepted: 08.07.2015

## Öz

### Giriş

Literatürde lipit peroksidasyonunun kalp yetersizliğinde (KY) arttığı gösterilmiş ancak dekompanse kalp yetersizliğinde (DKY) durumu hala açık değildir. Bu yüzden çalışmanın amacı, dekompanse kalp yetersizliğinde lipit hidroperoksit'in (LOOH) serum düzeyini ve tedavinin LOOH düzeyleri üzerine etkisini araştırmaktır.

### Materyal ve Metod

Bu amaçla 50 DKY nedeni ile koroner yoğun bakım ünitesine yatan ve sonrasında kompensasyon sağlanarak taburcu edilen hastalar (kompanse KY (KKY)) ve yaş ve cinsiyet özellikleri benzer kalp yetersizliği olmayan 50 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Örnekler hastaların ve sağlıklı kontrollerin her ikisinin kan damarlarından alındıktan sonra santrifüj edildi. Sonra, LOOH düzeyleri enzimatik bir metotla elde edilen serumlarda çalışıldı.

### Bulgular

En yüksek LOOH düzeyleri KKY grubunda en düşük LOOH düzeyleri kontrol grubunda idi. Ek olarak, LOOH düzeyleri, DKY grubunda kontrollere göre belirgin olarak yüksekti ( $p < 0,0001$ ) ve KKY grubunda DKY grubuna ve kontrollere göre de anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0,0001$ ). Korelasyon analizinde LOOH düzeyleri ile yaş, sistolik ve diastolik kan basıncı, serum glikozu ve troponin T düzeyleri, LV diastolik ve sistolik çapları ile mitral yetersizliği varlığı pozitif olarak, ejeksiyon fraksiyonu ile negatif bir şekilde ilişkili idi. Lineer regresyon analizi bu parametrelerden sadece açlık kan şekerinin LOOH'u bağımsız olarak etkilediğini gösterdi.

### Sonuç

Sonuç olarak akut DKY hastalarında LOOH yüksekti. Bu yükseklik hastaların yatırılarak kompensasyon sağlanmasına rağmen azalmamaktaydı.

**Anahtar Kelimeler:** Lipit Hidroperoksit, Oksidatif Stres, Kalp Dekompansasyonu

### Abstract

#### Background

In literature, increased lipid peroxidation in heart failure (HF) has been demonstrated, however, it is still not clear in the decompensated heart failure (DHF). The aim of this study, hence, is to investigate serum lipid hydroperoxide (LOOH) levels in the DHF patients and the effect of DHF treatment on serum LOOH levels.

#### Materials and Methods

For our experiment, 50 patients, who are DHF patients admitted to coroner intensive care unit and discharged patients providing compensation after their hospitalisation, and 50 healthy volunteers, whose age and gender are similar to the 50 patients, were included. After samples venopunctured from blood vessel of both these patients and healthy volunteers, they were centrifugated. Afterwards, LOOH levels were studied in the obtained serums using an enzymatical method.

#### Results

The highest LOOH levels were in CHF group, and the lowest LOOH levels were in the control group. Additionally, LOOH levels were significantly in DHF patients higher than in the controls ( $p < 0.0001$ ), and were significantly higher in the CHF group compared to both the DHF and control group ( $p < 0.0001$ ). In the correlation analyses, LOOH levels were positively correlated with the different parameters such as age, systolic and diastolic blood pressures, serum glucose and troponin T levels, the left ventricle diastolic and systolic diameters in the positive presence of mitral regurgitation, but negatively correlated with the ejection fraction. Linear regression analysis showed that only glucose level among these parameters affects the LOOH levels independently.

#### Conclusions

As a result, LOOH levels elevated in acute DHF patients. This elevation did not decrease after treatment, which provides compensation, of the hospitalized patients.

**Key Words:** Lipid Hydroperoxide, Oxidative Stress, Heart Decompensation

### Giriş

Kalp yetersizliği dünya çapında 23 milyon insanı etkilediği düşünülen majör bir halk sağlığı problemidir (1). Yařla insidans artar ve hastaların % 80'i 65 yaş üstündedir (2). Akut dekompanse kalp yetersizliği (DKY) mortalitenin en önemli belirleyicilerindedir (2,3). Hastalar stabil iken fazla tuz alımı, ilaçların bırakılması, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç alımı, enfeksiyon, ritim bozukluğu gibi sebeplerle dekompanse haline gelir ve hastanede diüretik, prelood afterloodu azaltan medikasyonlarla kompanse hale getirilirler (2,3). İnsidans fazla olmasa bile mortalitesi oldukça yüksektir (2,3). Yeni tanı konan hastalarda 1 aylık, 1 yıllık ve 5 yıllık

mortalite yüzdeleri sırası ile %10, %20–30, ve %45–60 tır. Bu nedenle pek çok kanserden daha öldürücü olduğu söylenebilir (4). Ülkemizde net istatistik veriler yoktur. ABD'de her 8 ölümden birinin kalp yetersizliği (KY) nedeni ile olduğu bilinmektedir (1). Tekrarlayan ve sık olan yatışlar mortaliteyi arttırır (5). Ayrıca hastaneye yatan hastalar arasında da hastane içi mortalite % 4,2 gibi yüksek bir orandadır (6). Hastaneye yatışların mortaliteyi neden azaltmadığı hatta arttırdığı net anlaşılamamıştır. Ayrıca kalp yetersizliğinde hücre hasarının ve ölümünün göstergesi olarak troponin yüksekliliği olabilir. Bu hücre hasarının gerçek nedeni bilinmemektedir.

Lipitlerin oksidatif yıkımına lipit peroksidasyonu

denir. Serbest radikaller özellikle hücre zarındaki lipitlerden elektron çalarak oksitlerler ve hücre hasarlanır. Bu durumda hücre zarındaki poliansature yağlar etkilenir. Sürecin sonunda pek çok madde ortaya çıkar (7). Sonuçta malondialdehit (MDA) ve 4-hydroxynonenal (HNE) gibi oksidatif stresi yükselten maddeler de oluşur. MDA proteinlere ve özellikle DNA'ya zarar verebilir (8). Bu süreç sonunda ortaya çıkan lipit hidroperoksit (LOOH) bu sürecin olduğunu ve yoğunluğunu gösteren bir markerdir. Endotelde ve korneada LOOH tarafından indüklenen Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF-alfa) kaynaklı apoptozis varlığı kanıtlanmıştır (2,7). KY'de troponin yüksekliğinin sebebi de LOOH'un indüklediği apoptozis olabilir.

Bu çalışmanın amacı DKY'de LOOH seviyelerinin belirlenmesi ile hospitalizasyon ve kompensasyon sağlanarak bunun değerinin nasıl değiştiğinin belirlenmesidir.

### Materyal ve Metot

Hastanemiz koroner yoğun bakım ünitesinde, dekompanse sistolik KY nedeni ile yatan ve kompanse durumda taburcu edilen 50 hasta ve benzer yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip kalp yetersizliği olmayan 50 hasta çalışmaya dâhil edildi. Akut enfeksiyon ya da inflamatuvar bir hastalık varlığı, kronik böbrek ve karaciğer yetersizliği, kanser ve kanser nedeniyle tedavi alan hastalar ve akut koroner sendrom hastaları çalışma dışı bırakıldı.

Gruplar aşağıdaki gibi oluşturuldu.

**Kontrol grubu:** KY olmayan 50 sağlıklı kişi

**DKY grubu:** Sistolik DKY nedeni ile hastaneye yatan 50 hasta

**KKY grubu:** DKY nedeni ile hastanede yatan ve kompanse fazda taburcu olan hastalar

Çalışma için lokal etik kurul onayı alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalar sözlü olarak

bilgilendirildi ve ardından yazılı onam formu alındı.

Hastalardan ilk hastaneye yatışta, taburculuk günü sabah 5 cc antekübital venden kan alındı. Santrifüj edilen kanın serum kısmı alınarak eppendorf tüplerine porsiyonlanarak -80 °C'de çalışma sonunda biyokimyasal analizler çalışılincaya kadar saklandı. Hastaların hastaneden çıkış günü alınan kan değerlerinin birbiri ile uyuşmaması nedeni ile biyokimyasal analizler yapılmadı. Dolayısı ile hastanın taburculuğunda sadece LOOH bakıldı.

### Biyokimyasal analizler

Serum açlık kan şekeri, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, trigliserit (TG), total kolesterol (TK) ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) enzimatik olarak ticari kitler (Abbott AEROSET system; Abbott Laboratories, USA) kullanılarak yapıldı. Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) Friedewald eşitliği kullanılarak hesaplandı (9). Bu eşitliğe göre; “LDL-K=TK - (HDL-K + TG/5)” formülü ile LDL-K hesaplaması yapıldı.

### Lipit Hidroperoksit Ölçümü

Serum LOOH düzeyleri, ferröz iyon oksidasyon-kisilenol orange ölçüm testi tarafından ölçüldü (10). Bu test ferröz iyonun değişik oksidanların oksidasyonu aracılığıyla ferrik iyona dönüşümünü temel alır ve ferrik iyon konsantrasyonu ksilenol orange kullanarak ölçüldü. LOOH, lipitler için spesifik bir indirgeyici olan triphenyl phosphine (TPP) tarafından indirgenir. Deney öncesi süreçlerdeki TPP'nin varlığı veya yokluğu LOOH düzeylerindeki sonuç farklılığını belirler. LOOH değeri µmol/L ile ifade edilir (10).

### Ekokardiyografik incelemeler:

Ekokardiyografik incelemeler parasternal uzun ve kısa aks ile apikal 4, 5 ve 2 boşluktan Aloka SSD

5000 ultrasoun cihazı (Aloka Inc., Tokyo, Japan) ve 2,5 MHz transuder kullanılarak yapıldı. Tüm ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Birliği Kılavuzu esas alınarak yapıldı (11). Parasternal uzun akstan M-mode ekokardiyografi ile sistolik ve diastolik sol ventrikül (LV) çapları alınarak Teicholz yöntemi ile Ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplandı (12). Mitral yetersizliği 0-4 arasında derecelendirildi (11).

### İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik programı ile yapıldı. P değeri 0,05'ten küçükse anlamlı kabul edildi. Sayısal veriler ortalama standart sapma olarak, kategorik değişkenler % olarak ifade edildi. Kolmogorov-Smirnov Testi ile sayısal verilerin dağılımı incelendi. Dağılımı normal olan değerlerin kontrol ve DKY grubu arasındaki karşılaştırması Independent sample T testi ile dağılımı normal olmayan parametreler Mann-Whitney U testi ile yapıldı. DKY ve KKY arasındaki karşılaştırma Wilcoxon Testi ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin kontrol ve DKY grupları arasındaki karşılaştırması Ki kare testi ile yapıldı. Serum LOOH düzeyi ile ilişkili parametrelerin varlığı Pearson ve Spearman korelasyon analizi ile araştırıldı. İlişkili parametreler arasından LOOH'u bağımsız olarak etkileyen parametrelerin varlığı Lineer regresyon analizi ile araştırıldı.

### Bulgular

Hastaların, demografik, klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir. Yaş, cinsiyet ve boy, kontrol ve DKY grupları arasında benzerdi ( $p>0,05$ ). Vücut ağırlığı DKY grubunda kontrol grubuna göre daha fazla idi ( $p<0,05$ ). Sistolik ve diastolik kan basınçları DKY grubunda belirgin olarak yüksekti ( $p<0,05$ ). Kardiyovasküler risk faktörleri açısından gruplar değerlendirildiğinde, diyabet ve

dislipidemi varlığı DKY grubunda kontrol grubuna göre yüksek ( $p<0,05$ ) iken Hipertansiyon (HT) varlığı ve sigara kullanımı benzerdi ( $p>0,05$ ). Biyokimyasal parametreler, sodyum ve troponin-T dışında DKY ve kontrol grupları arasında benzerdi ( $p>0,05$ ). Serum sodyumu DKY grubunda kontrol grubuna göre yüksekti ( $p=0,01$ ). Troponin-T ise KY grubunda belirgin yüksekti ( $p<0,0001$ ).

LOOH, DKY grubunda kontrollere göre belirgin olarak yüksekti ( $p<0,0001$ ; Tablo 1, Grafik). KKY grubunda DKY grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0,0001$ , Tablo 1, Grafik).

Yapılan korelasyon analizinde LOOH ile yaş, sistolik ve diastolik kan basıncı, serum glikozu, troponin T, sol ventrikül diastolik ve sistolik çapları ile mitral yetersizliği varlığı pozitif, ejeksiyon fraksiyonu ise negatif korele idi (Tablo 2). Lineer regresyon analizi bu parametrelerden sadece açlık kan şekerinin LOOH'u bağımsız olarak etkilediğini gösterdi (Tablo 2).

### Tartışma

Biz bu çalışma ile literatürde ilk defa DKY hastalarında kontrollere göre serum lipit hidroperoksit seviyesinin yüksek olduğunu, bu yüksekliğin özellikle ekokardiyografik parametreler ve troponin T ile ilişkili olduğunu ve tedavi ile kompanse hale getirilen hastalarda LOOH'un düşmediğini aksine daha da yükseldiğini gösterdik.

Lipit peroksidasyonu sonucunda, DNA ve proteinler başta olmak üzere pek çok yapısal moleküllere zarar veren LOOH, MDA ve 4-HNE gibi oksidan maddeler oluşur (1,7,13). Daha önceki çalışmalarda vasküler yapı, kolon, karaciğer ve eritrositlerde lipit peroksidasyon ürünlerinin apoptoza yol açarak zarar verdiği gösterilmiştir (8, 14-16). Kalp yetersizliği hastalarında da giderek artan bir apoptoz süreci mevcuttur. Bu özellikle iskemik kalp yetersizliği

hastalarında belirgindir (17,18). Kalpte akut koroner sendromlar hariç troponin artışı en sık kalp yetersizliğinde görülür (19,20). Troponin artışı, miyokard hasarı veya miyokard hücre membranının bütünlüğünün bozulması anlamına gelmektedir. Burada artışın en önemli sebebi sınırlı ve geri dönüşsüz miyofibriler dejenerasyon, miyosit hasarı ve ölümü veya hücre membran bütünlüğünün kaybolması sonucunda sitozolde bulunan troponinlerin serbest dolaşıma geçmesi olabilir. KY patofizyolojisinde apoptotik ve nekrotik miyosit ölümü nedeniyle olan hücre kaybı bilinmektedir (21-24). Kalp yetersizliğindeki miyosit hasarı ve hücre ölümünden sorumlu mekanizmalar arasında ise nörohormonal değişimler (renin-anjiyotensin-aldosteron, adrenerjik mekanizmalar ve endotelin gibi),  $Ca^{++}$  aracılı anormallikler, inflamatuvar sitokinler (IL-8, TNF- $\alpha$ ), nitrik oksit, mekanik ve oksidatif stres olarak özetlenebilir (25-28). Bu süreçte en önemli inflamatuvar sitokinlerden biri TNF- $\alpha$ 'dır. Nitekim TNF- $\alpha$ 'nın inhibe edilmesi apoptozu azaltmaktadır (25). Bu apoptozun KY hastalarında sadece kalpte olmadığı iskelet kasında da olduğu gösterilmiştir (26). Deneysel bir çalışmada ise LOOH ile fare kornea hücrelerinde TNF- $\alpha$  ve buna bağlı apoptoz indüklenmiş ve daha sonra TNF- $\alpha$  blokajı ile apoptozun azaldığı ve neovaskülarizasyonun arttığı gösterilmiştir (27). Bu durumda, LOOH kaynaklı apoptozun yaygın olduğu ve burada esas aracı molekülün LOOH'un indüklediği TNF- $\alpha$  yapımı olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda da troponin ve beraberinde LOOH'un arttığı ve dolayısı ile troponin artışının gösterdiği hücre ölümünün ana sebebinin LOOH gibi lipid peroksidasyon ürünleri olduğunu söyleyebiliriz. Daha önce yapılmış bir çalışmada da KY hastalarında diğer bir lipid peroksidasyon

ürünü olan MDA'nın arttığı gösterilmiştir (28). Yine başka bir çalışmada MDA ve lipid peroksinin, TNF- $\alpha$  reseptör 1 ve 2'nin arttığı gösterilmiş ve bu artış hastalığın varlığına bağlanmıştır (29). Ancak bu son çalışmada hastalar kompanse KY hastaları değildi.

Lipit peroksit ürünlerinin tek zararlı etkisi apoptoz olmayıp LOOH tarafından olmasa da diğer bir lipid peroksidasyon ürünü olan MDA artışı yoluyla DNA hasarına sebep olabilir (13). Dolayısı ile KY hastalarındaki troponinin yükselmesi, sadece membran hasarı ile olmayıp bunun yanında DNA hasarı ile apoptoza giden hücre kaynaklı da olabilir.

LOOH artışı, oksidatif stresin arttığı bir göstergesi de olabilir. Nitekim LOOH, artan serbest radikaller nedeni ile artar. Ayrıca kalp yetersizliğinde oksidatif stresin arttığı iyi bilinmektedir (30,31). Dolayısı ile KY hastalarında oksidatif stresin bir parçası ya da sonucu olarak ta artmış olabilir.

Sonuç olarak akut dekompanse KY hastalarında LOOH artmaktadır. Bu artış hastanın yatırılarak tedavi edilip kompanseye sağlanması ile azalmamaktaydı. Tam aksine artmaktadır. Çalışmamızda LOOH artışının hastanın ilk gelişindeki kan şekeri dışında demografik klinik ve biyokimyasal bir belirleyicisi de gözlenmemiştir. Dolayısı ile bu artış hastalığın kendisine bağlanmıştır. Ancak bu artışın daha spesifik ve detayları ile ortaya konulabilmesi için doku biyopsilerinin ve diğer lipid peroksidasyon parametrelerinin de ortaya konduğu daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

- Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):e46-e215.
- Heart failure in the 21st century: a cardiogeriatric syndrome. *Rich MW J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(2):M88-96.
- Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(18):1397-402.
- Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3(3):315-22.
- Fang J, Mensah GA, Croft JB, Keenan NL. Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(6):428-34.
- Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ, ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA*. 2005;293(5):572-80.
- Imai H. [Biological significance of lipid hydroperoxide and its reducing enzyme, phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase, in mammalian cells]. *Yakugaku Zasshi*. 2004;124(12):937-57.
- Marnett LJ. Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. *Mutat Res*. 1999;424(1-2):83-95.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
- Nourooz Zadeh J. Ferrous ion oxidation in presence of xylenol orange for detection of lipid hydroperoxides in plasma. *Methods Enzymol* 1999;300:58-62.
- ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. *Circulation*. 1997;95:1686-1744.
- Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976;37:7-11.
- Blair IA. Lipid hydroperoxide-mediated DNA damage. *Exp Gerontol*. 2001;36(9):1473-81.
- Wang TG, Gotoh Y, Jennings MH, Rhoads CA, Aw TY. Lipid hydroperoxide-induced apoptosis in human colonic CaCo-2 cells is associated with an early loss of cellular redox balance. *FASEB J*. 2000;14(11):1567-76.
- Yanagawa K, Takeda H, Egashira T, Sakai K, Takasaki M, Matsumiya T. Age-related changes in alpha-tocopherol dynamics with relation to lipid hydroperoxide content and fluidity of rat erythrocyte membrane. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1999;54(9):B379-83.
- Sugihara N, Arakawa T, Ohnishi M, Furuno K. Anti- and pro-oxidative effects of flavonoids on metal-induced lipid hydroperoxide-dependent lipid peroxidation in cultured hepatocytes loaded with alpha-linolenic acid. *Free Radic Biol Med*. 1999;27(11-12):1313-23.
- Montoro-García S, Shantsila E, Wrigley BJ, Tapp LD, Abellán Alemán J, Lip GY. Small-size Microparticles as Indicators of Acute Decompensated State in Ischemic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015 Mar 25.
- Hashem SI, Perry CN, Bauer M, Han S, Clegg SD, Ouyang K, Deacon DC, Spinharney M, Panopoulos AD, Izpisua Belmonte JC, Frazer KA, Chen J, Gong Q, Zhou Z, Chi NC, Adler ED. Oxidative Stress Mediates Cardiomyocyte Apoptosis in a Human Model of Danon Disease and Heart Failure. *Stem Cells*. 2015 Mar 31.
- La Vecchia L, Mezzena G, Zanolla L, Paccanaro M, Varotto L, Bonanno C, Ometto R. Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19(7):644-52.
- Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, Nagai K, Makiyama T, Okada H, Kataoka K, Ito H, Matsumori A, Sasayama S, Takatsu Y. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin-t in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation*. 2001;103(3):369-74.
- Cheng W, Li B, Kajstura J, Li P, Wolin MS, Sonnenblick EH, Hintze TH, Olivetti G, Anversa P. Stretch-induced programmed myocyte cell death. *J Clin Invest*. 1995;96(5):2247-59.
- Anversa P, Kajstura J. Myocyte cell death in the diseased heart. *Circ Res*. 1998;82(11):1231-3.
- Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J, Cheng W, Nitahara JA, Quaini E, Di Loreto C, Beltrami CA, Krajewski S, Reed JC, Anversa P. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med*. 1997;336(16):1131-41.
- Logeart D, Beyne P, Cusson C, Tokmakova M, Leban M, Guiti C, Bourgoin P, Solal AC. Evidence of cardiac myolysis in severe nonischemic heart failure and the potential role of increased wall strain. *Am Heart J*. 2001;141(2):247-53.
- Moe GW, Marin-Garcia J, Konig A, Goldenthal M, Lu X, Feng Q. In vivo TNF-alpha inhibition ameliorates cardiac mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and apoptosis in experimental heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287(4):H1813-20.
- Dalla Libera L, Sabbadini R, Renken C, Ravara B, Sandri M, Betto R, Angelini A, Vescovo G. Apoptosis in the skeletal muscle of rats with heart failure is associated with increased serum levels of TNF-alpha and sphingosine. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33(10):1871-8.
- Ueda T, Ueda T, Fukuda S, Browne R, Jenis E, Spengler R, Chou R, Buch P, Aljada A, Dandona P, Sasisekharan R, Dorey CK, Armstrong D. Lipid hydroperoxide-induced tumor necrosis factor (TNF)-alpha, vascular endothelial growth factor and neovascularization in the rabbit cornea: effect of TNF inhibition. *Angiogenesis*. 1998;1(2):174-184.
- Blair IA. Lipid hydroperoxide-mediated DNA damage. *Exp Gerontol*. 2001;36(9):1473-81.
- Campolo J, De Maria R, Caruso R, Accinni R, Turazza F, Parolini M, Roubina E, De Chiara B, Cighetti G, Frigerio M, Vitali E, Parodi O. Blood glutathione as independent marker of lipid peroxidation in heart failure. *Int J Cardiol*. 2007;117(1):45-50.
- Varga ZV, Giricz Z, Liaudet L, Haskó G, Ferdinandy P, Pacher P. Interplay of oxidative, nitrosative/nitrative stress, inflammation, cell death and autophagy in diabetic cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(2):232-42.
- Pall ML. The NO/ONOO-cycle as the central cause of heart failure. *Int J Mol Sci*. 2013;14(11):2274-330.