

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" DIN TIMIȘOARA
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**



TEZĂ DE ABILITARE

CONTRIBUȚII LA STUDIUL AFECTĂRII VASCULARE ÎN BOLILE REUMATISMALE INFLAMATORII

R E Z U M A T

Conf. Univ. Dr. ALEXANDRU CARABA

Departamentul VII – Medicină Internă II
Disciplina de Medicină Internă III, Diabet, Nutriție,
Boli Metabolice și Reumatologie Sistemică

**Timișoara
2025**

CUPRINS

REZUMAT	5
ABSTRACT	14
1. ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ	23
1.1. Introducere.....	23
1.2. Afectarea macrovasculară în afecțiunile reumatismale inflamatorii.....	26
1.2.1. Afectarea macrovasculară în afecțiunile reumatismale inflamatorii.....	26
1.2.2. Metode pentru evidențierea afectării macrovasculare	28
1.2.2.1. Vasodilatația mediată de flux	28
1.2.2.2. Evaluarea rigidității arteriale	30
1.2.2.2.1. Fotopletismografia	31
1.2.2.2.2. Velocitatea undei de puls și creșterea rigidității arteriale.....	31
1.2.2.3. Markerii serici.....	32
1.2.2.4. Grosimea intimă-medie și prezența plăcilor de aterom carotidiene	32
1.3. Afectarea microvasculară în afecțiunile reumatismale inflamatorii.....	33
1.4. Cercetarea riscului cardiovascular în afecțiunile reumatismale inflamatorii	38
1.5. Sclerodermia sistemică.....	40
1.6. Lupusul eritematos sistemic.....	62
1.7. Sindromul antifosfolipidic	70
1.8. Artrita reumatoidă	73
1.9. Sindromul Sjögren	87
1.10. Artrita psoriazică	96
1.11. Studiul afectării vasculare în alte afecțiuni medicale.....	101

2. PERSPECTIVE ACADEMICE, PROFESIONALE ȘI ȘTIINȚIFICE	111
2.1 ACTIVITATE PROFESIONALĂ	112
2.2 PERFORMANȚĂ ACADEMICĂ	115
2.3 ACTIVITATE DE CERCETARE ȘTIINȚIFICĂ ȘI PUBLICISTICĂ.....	116
2.4 PERSPECTIVE ACADEMICE ȘI ȘTIINȚIFICE	121
BIBLIOGRAFIE	126
LISTA TITLURILOR CELOR 10 LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE REPREZENTATIVE	138

REZUMAT

Afecțiunile reumatismale inflamatorii sunt boli cu etiologie neprecizată, dar cu patogeneză autoimună, în care factorii genetici se întrepătrund cu cei de mediu, determinând pierderea toleranței imune, cu amorsarea proceselor autoimune și cu apariția inflamației și consecutiv, a manifestărilor clinice. Afectează aproximativ 5% din populația generală. Aceste afecțiuni se asociază cu morbiditate și mortalitate crescute, generate în principal de activitatea ridicată a acestor boli, infecții (în perioada precoce a evoluției), respectiv de patologia cardiovasculară (în fazele tardive ale evoluției). Morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară a pacienților cu boli reumatismale inflamatorii sunt de 2-3 ori mai mari decât în populația generală, reducând speranța de viață a acestora cu până la 5 ani, afectându-le totodată calitatea vieții.

Afectarea vasculară asociată bolilor reumatismale inflamatorii a generat un nou domeniu de cercetare, denumit vasculo-reumatologie ("vascular rheumatology"), care cuprinde atât afectarea macrovasculară, cât și pe cea microvasculară. Afectarea vasculară este o trăsătură comună bolilor reumatismale inflamatorii, disfuncția celulelor endoteliale având un rol important atât în patogeneză, cât și în manifestările clinice ale acestora. Disfuncția endotelială reprezintă primul pas în procesul aterogenezei.

Începând cu anul 2004 am început studierea vascularizației în bolile reumatismale inflamatorii, utilizând ultrasonografia vasculară (pentru afectarea macrovasculară) și capilaroscopia periunghială (pentru afectarea microvasculară).

Creșterile incidenței și prevalenței bolilor cardiovasculare aterosclerotice la pacienții cu suferințe reumatismale inflamatorii nu pot fi explicate doar prin creșterea prevalenței factorilor tradiționali de risc cardiovascular printre aceștia. Activarea imună și inflamația cronică reprezintă noi factori, care explică legătura dintre bolile reumatologice inflamatorii și patologia cardiovasculară asociată, inflamația cronică fiind implicată în toate stadiile aterogenezei. Dar pe lângă inflamație, în procesul aterogenezei intervine și deficitul vitaminei D, frecvent întâlnit la pacienții cu boli reumatismale inflamatorii. Vitamina D își exercită efectele fiziologice prin intermediul receptorilor specifici, identificați nu numai la nivel osos, dar și în alte țesuturi

(mușchiul striat scheletic și celulele endoteliale vasculare). Studiile recente au demonstrat faptul că nivelurile serice reduse ale vitaminei D sunt asociate cu patologia cardiovasculară. Deficitul vitaminei D se corelează cu prezența disfuncției endoteliale, evaluată prin intermediul vasodilatației mediate de flux la nivelul arterei brahiale.

Afectarea macrovasculară în afecțiunile reumatismale inflamatorii îmbracă aspectul aterosclerozei cu caracter accelerat, extensiv și cu debut precoce. Procesul aterogenetic are inițial caracter subclinic, ulterior, apărând simptomatologia în diferite teritorii vasculare. Primul pas în procesul aterogenezei este reprezentat de disfuncția endotelială, evaluată uzual prin intermediul vasodilatației mediate de flux (FMD-flow mediated dilation), fiind urmată de creșterea rigidității arteriale (evaluată prin viteza undei de puls; PWV-pulse wave velocity) și apariția plăcilor de aterom la nivelul pereților arteriali (evaluate prin intermediul ultrasonografiei vasculare). Dezvoltarea și progresia aterosclerozei asociată bolilor reumatismale inflamatorii, începând de la disfuncția endotelială până la sindroamele clinice generate de plăcile de aterom, este strâns legată de inflamația sistemică.

Afectarea macrovasculară este rezultatul acțiunii factorilor tradiționali de risc cardiovascular împreună cu cei netradiționali, legați de patologia reumatică inflamatorie, asupra endoteliului vascular. Factorii tradiționali de risc cardiovascular au o prevalență crescută printre acești pacienți, fiind reprezentați de: stilul de viață sedentar, insulinorezistența, sindromul metabolic, dislipidemia, obezitatea, hipertensiunea arterială, fumatul, pe când cei netradiționali, legați de afecțiunile reumatismale inflamatorii sunt: statusul proinflamator cronic (proteina C reactivă, fibrinogenul), statusul protrombotic, citokinele (IL-1, IL-6, TNF-alfa), chemokinele, factorii de creștere, moleculele de adeziune (molecule de adeziune intercelulară (ICAM-1), celular-vasculară (VCAM-1), E-selectina), adipokinele (leptina, rezistina, adiponectina), complementul, anticorpii anti-celule endoteliale, terapiile utilizate (antiinflamatoare nonsteroidiene, corticoizii, unele imunosupresoare). Acești factori de risc asociați afecțiunilor reumatismale acționează asupra celor tradiționali, augmentând acțiunea acestora (insulinorezistență, dislipidemie, obezitate).

Metodele prin care se poate evidenția afectarea macrovasculară sunt: vasodilatația mediată de flux, pletismografia, viteza undei de puls și creșterea rigidității arteriale, determinarea markerilor serici asociați disfuncției endoteliale, ultrasonografia carotidiană (grosimea intimă-medie și prezența plăcilor de aterom).

Microcirculația este afectată în numeroase afecțiuni reumatismale inflamatorii: sclerodermia sistemică, boala mixtă de țesut conjunctiv, lupusul eritematos sistemic, sindromul Sjögren, poli-/dermatomiozita, respectiv artrita reumatoidă. În unele dintre aceste afecțiuni (sclerodermie sistemică, boală mixtă de țesut conjunctiv, poli-/dermatomiozită), microvasculopatia reprezintă evenimentul patogenetic inițial, care este urmată de inflamație și, ulterior, de fibroză. Anomaliile microvascularizației contribuie la tabloul clinic al pacienților cu unele afecțiuni reumatismale inflamatorii, determinând apariția fenomenului Raynaud, ulcerelor digitale, respectiv hipertensiunii pulmonare.

Capilaroscopia periunghială este metoda de „aur” pentru investigarea microcirculației, ieftină, non-invazivă și repetabilă, fiind oglinda microcirculației din întreg organismul. Este indispensabilă în reumatologie, atât pentru stabilirea diagnosticului, cât și pentru urmărirea evoluției și predicția dezvoltării unor complicații. Procedura poate fi efectuată prin utilizarea: oftalmoscopului, dermatoscopului, microscopului USB, stereomicroscopului, videocapilaroscopului.

Capilaroscopic, sunt descrise trei pattern-uri: normal, nespecific și „scleroderma-like”. Aspectul capilaroscopic normal este definit prin: densitate capilară: 9-13/mm liniar, dispoziție regulată, paralelă cu tegumentul, formă de U sau „ac de păr”, raportul ansă eferentă/aferentă $< 2/1$, plex venos subpapilar vizibil (în general) și diametrul capilarelor $< 20 \mu\text{m}$.

Aspectul capilaroscopic nespecific este definit prin: tortuozitate capilară, încrucișări simple sau multiple (meandering), aspect cuticular (evocator de psoriazis), ectazii capilare (diametrul capilar cuprins între 20 și 50 μm), precum și prin prezența capilarelor bizare.

Aspectul „scleroderma-like”, întâlnit în sclerodermia sistemică, poli-/dermatomiozită și boala mixtă de țesut conjunctiv, este definit prin: dezorganizarea rețelei capilare, prezența megacapilarelor (diametrul capilar peste 50 μm), microhemoragiilor, pierderilor capilare (cu apariția zonelor avasculare), precum și a neoangiogenezei.

Pentru această teză de abilitare, am selectat lucrările care au vizat afectarea macro- și microvasculară în câteva boli reumatismale inflamatorii: sclerodermia sistemică, lupusul eritematos sistemic, sindromul antifosfolipidic, artrita reumatoidă, sindromul Sjögren, artrita psoriazică.

Sclerodermia sistemică (SSc) este o afecțiune autoimună, caracterizată prin vasculopatie (inițial funcțională, ulterior organică), autoimunitate, inflamație și fibroză cutanată și a organelor interne. În funcție de gradul afectării cutanate se disting următoarele tipuri: SSc limitată, difuză, sine scleroderma, precum și sindroame de suprapunere între SSc și alte boli de țesut vasculo-conjunctiv. Manifestările clinice, precum și severitatea acestora au o variabilitate deosebită în rândul pacienților. Afectarea vasculară din SSc implică atât macro- cât și microcirculația.

Disfuncția endotelială a fost cercetată într-un studiu pilot, efectuat pe 10 pacienți cu SSc (**A. Caraba, Cristina Florea, R. Timar, Andreea Munteanu, Corina Șerban, Diana Nicoară, I. Romoșan. Endothelial dysfunction in systemic sclerosis. Ann Rom Soc Cell Biol 2012; Vol. XVII, Issue 2: 159-163**). Studiul a evidențiat prezența disfuncției endoteliale, la apariția acesteia având o contribuție deosebit de importantă factorii asociați SSc.

Având în vedere asocierea dintre SSc și fenomenul Raynaud, am publicat în revista Medicina Internă un articol legat de modalitățile de diagnostic pozitiv și diferențial ale acestuia (**Alexandru Caraba, Viorica Crișan, Andreea Munteanu, Ioan Romoșan. Strategia diagnostică în fenomenul Raynaud. Medicina Internă 2015; XII (98): 71-80**).

Vascularizația intrarenală la pacienții cu SSc a fost studiată, stabilind corelații inverse semnificative din punct de vedere statistic între parametri capilaroscopici (în special densitatea capilară) și indicele de rezistență (RI), respectiv de pulsilitate (PI) la nivelul arterelor interlobare renale. Studiul a fost prezentat sub formă de poster la Congresul Internațional de Nefrologie ERA-EDTA, Londra, 2015 (**Caraba Alexandru, Șerban Corina, Timar Romulus, Romoșan Ioan. Intrarenal vascularization in systemic sclerosis; correlation with nailfold capillaroscopy. Nephrol Dial Transplant 2015; 30 (suppl. 3): iii437**). Ulterior, aprofundarea cercetării a dus la publicarea rezultatelor în Romanian Journal of Rheumatology (**Alexandru Caraba, Viorica Crișan, Andreea Munteanu, Ioan Romoșan. Assessment of intrarenal vascularization in diffuse systemic sclerosis. Rom J Rheumatol 2015; XXIV (3): 160-165**). La pacienții cu sclerodermie sistemică, vascularizația intrarenală și rata filtrării glomerulare se corelează cu modificările capilaroscopice, dovedindu-se caracterul generalizat al vasculopatiei sclerodermice.

Afectarea pulmonară constituie o cauză importantă de morbiditate și mortalitate la pacienții cu SSc. Am evidențiat existența corelațiilor dintre

modificările capilaroscopice și funcția pulmonară, respectiv gradul hipertensiunii pulmonare (**A. Caraba, I. Romoșan, C. Borza, D. Muntean, L. Noveanu. A nailfold capillaroscopy study in patients with systemic sclerosis and pulmonary hypertension. European Journal of Clinical Investigation 2015; 45 (suppl. 2): 62).**

Afectarea cardiacă la pacienții cu SSc a fost studiată prin intermediul examenului electrocardiografic (**Alexandru Caraba, Andreea Munteanu, Flavia Corina Babalic, Mihaela Nicolin. Corrected QT Interval in Systemic Sclerosis Patients. Arch Rheum & Arthritis Res. 1(1): 2019. ARAR.MS.ID.000501. DOI: 10.33552/ARAR.2019.01.00050**), respectiv ultrasonografic (**Alexandru Caraba, Andreea Munteanu, Daniela Jianu, Diana Nicoară, Flavia Corina Babalić, Dinu Valentin Bălănescu, Denisa Predețeanu. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in systemic sclerosis patients: correlation with nailfold capillaroscopic findings. Rom J Rheumatol 2019; XXVIII (1): 23-29; Munteanu A, Kundnani NR, Caraba A. Nailfold capillaroscopy abnormalities and pulmonary hypertension in mixed connective tissue disease and systemic sclerosis patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2024; 28(4): 1314-1326. doi: 10.26355/eurev_202402_35453**). S-a evidențiat faptul că pacienții cu SSc prezintă alungirea intervalului QTc, corelată cu densitatea capilarelor periunghiale, chiar în absența simptomelor cardiace, ceea ce îi predispune la apariția unor aritmii potențial amenințătoare de viață. Densitatea capilarelor/mm liniar reprezintă o oglindă a circulației pulmonare la pacienții cu SSc. La aceștia s-au identificat corelații semnificative între NT-proBNP și PSAP, respectiv densitatea capilarelor periunghiale. Pacienții cu SSc formă cutanată difuză care au dezvoltat hipertensiune pulmonară au fost mai tineri, au avut o evoluție mai scurtă a bolii și au prezentat reducerea capacității vitale forțate. La pacienții cu SSc formă cutanată limitată, hipertensiunea pulmonară a apărut izolată, pe când la pacienții cu formă cutanată difuză, aceasta a fost asociată cu boala pulmonară interstițială.

Lupusul eritematos sistemic (LES), prototipul bolii sistemice autoimune, este afecțiunea caracterizată prin pierderea toleranței față de self, cu producerea unei largi game de autoanticorpi, urmată de formarea și depunerea la nivel tisular a complexelor imune, cu apariția fenomenelor inflamatorii cronice. Manifestările clinice sunt deosebit de polimorfe, de la forme de boală ușoară (cu manifestări tegumentare și articulare) până la manifestări severe, amenințătoare de viață (lupus renal sau

neurologic). Evoluția LES este ondulantă, cu remisiuni și recăderi. Înainte de introducerea cortizonului în arsenalul terapeutic, LES era considerat drept o boală rapid fatală. Corticoterapia și, ulterior, medicația imunosupresoare au contribuit la creșterea duratei de supraviețuire a acestor pacienți, dar a dat posibilitatea apariției complicațiilor vasculare.

În primul studiu care a vizat prezența disfuncției endoteliale în LES, au fost selectați pacienți cu LES, fără afectare renală (**A. Caraba, Germaine Săvoiu, Viorica Crișan, Corina Gorun, Iuliana Zvarici, I. Romoșan. Endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus. Romanian Journal of Biophysics 2008; 18(3): 237-244**). Concluzia studiului a fost aceea că disfuncția endotelială este prezentă la pacienții cu LES, chiar și în absența factorilor tradiționali de risc cardiovascular, fiind puternic asociată cu activitatea bolii. Ulterior a fost evaluată disfuncția endotelială la pacienți cu LES și afectare renală (nefrită lupică) (**Andreea Munteanu, A. Caraba, I. Romoșan. Endothelial dysfunction in lupus nephritis. Annals of the Romanian Society for Cell Biology 2013; vol XVIII(2): 86-90, ISSN: 2067-8282**). Studiul a evidențiat faptul că nefrita lupică reprezintă un factor de risc suplimentar pentru apariția disfuncției endoteliale la pacienții cu LES.

Ateroscleroza subclinică asociată LES a fost evaluată prin intermediul ultrasonografiei carotidiene, fiind caracterizată prin intermediul doi parametri: grosimea intimă-medie (GIM) și prezența plăcilor de aterom (**A. Caraba, Viorica Crișan, I. Romoșan. Ateroscleroza subclinică în lupusul eritematos sistemic. Medicina Modernă 2008; 6: 282-287**). Analiza statistică a arătat că la pacientele cu LES, GIM, dar și prezența plăcilor de aterom s-au corelat puternic cu SLICC/ACR, cu durata de evoluție a bolii, cu valorile tensiunii arteriale sistolice. Corelații medii s-au înregistrat între GIM și tensiunea arterială diastolică, numărul recăderilor, precum și cu valoarea colesterolului total.

Sindromul antifosfolipidic este o boală autoimună sistemică, definită printr-un spectru larg de manifestări vasculare și obstetricale, în prezența anticorpilor antifosfolipidici (aPL).

Sindromul antifosfolipidic poate fi: primar (în absența altor afecțiuni) sau secundar (asociat cu alte afecțiuni: lupus eritematos sistemic, cel mai frecvent asociat, urmat de alte boli autoimune, neoplazice, infecțioase). Pe lângă manifestările trombotice, pacienții cu sindrom antifosfolipidic primar sunt predispuși la ateroscleroza accelerată, neexplicată doar prin intervenția factorilor tradiționali de

risc cardiovascular. La un grup de pacienți cu sindrom antifosfolipidic primar a fost studiată prezența disfuncției endoteliale (**Alexandru Caraba, Cristina Florea, Ingrid Deak, Rodica Mihăescu, Ioan Romoșan. Endothelial dysfunction in antiphospholipid syndrome. 16th International Meeting of Danubian League against Thrombosis and Haemorrhagic Disorders, Timișoara, 19-21 mai 2011**), valoarea vasodilatației mediate de flux fiind corelată cu titrurile anticorpilor antifosfolipidici (în cazul sindromului antifosfolipidic primar), respectiv cu titrurile anticorpilor antifosfolipidici și cu indicele SLEDAI (în cazul sindromului antifosfolipidic asociat LES).

Ateroscleroza subclinică asociată sindromului antifosfolipidic a fost investigată prin intermediul ultrasonografiei carotidiene (**A. Caraba, Corina Șerban, Rodica Mihăescu, I. Romoșan. Subclinical atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome. Annals of the Romanian Society for Cell Biology 2010; Vol. XV, Issue 1: 293-298**). La pacienții cu sindrom antifosfolipidic, GIM carotidiană a fost semnificativ mai crescută comparativ cu subiecții sănătoși. Incidența plăcilor de aterom carotidiene a fost semnificativ crescută printre pacienții cu sindrom antifosfolipidic. GIM carotidiană s-a corelat cu titrul anticorpilor antifosfolipidici, cu valorile colesterolului total, precum și cu vârsta pacienților.

O altă patologie frecvent întâlnită în practica reumatologică este artrita reumatoidă (AR), suferință caracterizată printr-o sinovită cronică localizată la nivelul articulațiilor diartrodiale, având potențial distructiv ireversibil. Dar AR determină și afectare extra-musculo-scheletală, cea cardiovasculară având un impact deosebit asupra speranței și calității vieții acestor pacienți.

Am studiat prezența disfuncției endoteliale atât la nivel macrovascular, cât și microvascular. Inflamația are o importanță deosebită în apariția disfuncției endoteliale în AR (**A. Caraba, Viorica Crișan, I. Romoșan. Disfuncția endotelială în poliartrita reumatoidă. Congresul Național de Reumatologie, Brașov, 18-21 octombrie 2006**). Reducerea vasodilatației mediate de flux la pacienții cu AR s-a corelat cu valorile fibrinogenului, ale proteinei C reactive, respectiv ale factorului reumatoid.

Scopul unei alte lucrări legate de disfuncția endotelială în AR a fost reprezentat de cercetarea acesteia la un grup de pacienți cu AR în puseu evolutiv, precum și corelarea acesteia cu vascularizația sinovialei, precum și cu insulinosensibilitatea (**Alexandru Caraba, Viorica Crișan, Ioan Romoșan.**

Disfuncția endotelială în poliartrita reumatoidă-corelații cu vascularizația sinovială și insulinosensibilitatea. 22th National Congress of Rheumatology, Bucharest, 23-26 september 2015, Rom J Rheumatol 2015; XXIV (suppl. 2): 40-41). Reducerea insulinosensibilității și disfuncția endotelială s-au evidențiat la toți pacienții cu AR aflată în puseu evolutiv, fiind prezente corelațiile dintre acestea și vascularizația sinovialei inflamate.

Impactul deficitului vitaminei D asupra funcției endoteliale la pacienții cu AR a constituit un alt subiect de studiu (**Caraba Alexandru, Crisan Viorica, Romosan Ioan, Mozos Ioana, Murariu Marius. Vitamin D Status, Disease Activity, and Endothelial Dysfunction in Early Rheumatoid Arthritis Patients. Dis Markers, vol. 2017, Article ID 5241012, 7 pages, 2017).** Concluzia acestui studiu a fost aceea că la pacienții cu AR precoce cu activitate moderată și ridicată, nivelurile serice scăzute de vitamina D au fost asociate cu activitatea bolii, rezistență crescută la insulină și disfuncție endotelială.

Pacienții cu AR prezintă disfuncție endotelială nu doar la nivel macrovascular, ci și la nivel microvascular (**Caraba A, Stancu O, Crișan V, Georgescu D. Anti TNF-Alpha Treatment Improves Microvascular Endothelial Dysfunction in Rheumatoid Arthritis Patients. Int J Mol Sci 2024; 25: 9925. doi.org/10.3390/ijms25189925).** Studiul a demonstrat prezența disfuncției endoteliale și la nivel microvascular, și, pe de altă parte, că terapia biologică cu agenți anti TNF-alfa ameliorează această anomalie vasculară.

Sindromul Sjögren (SSj) este suferința cronică inflamatorie autoimună, care afectează în totalitate glandele exocrine, dar care asociază și manifestări extraglandulare. Lucrarea intitulată „**Disfuncția endotelială la pacienții cu sindrom Sjögren primar**” a fost prezentată la Congresul National de Reumatologie în anul 2017, fiind distinsă cu premiul pentru cea mai bună lucrare prezentată oral (**Alexandru Caraba, Viorica Crișan, Ioan Romoșan, Stela Iurciuc. Disfuncția endotelială la pacienții cu sindrom Sjogren primar. Al 24-lea Congres Național de Reumatologie, București, 4-7 octombrie 2017, Rom J Rheumatol 2017; XXVI (suppl): 47).** La pacienții cu SSj primar a fost demonstrată prezența disfuncției endoteliale, aceasta corelându-se cu scorul FOCUS, cu valorile colesterolului total, ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice. Astfel s-a dovedit implicarea în apariția disfuncției endoteliale atât a factorilor de risc tradiționali, cât și a celor asociați SSj.

Am continuat cercetările legate de disfuncția endotelială din sindromul Sjögren primar, care s-au concretizat în publicarea în anul 2023 a lucrării intitulate **„Endothelial Dysfunction in Primary Sjögren's Syndrome: Correlation with Serum Biomarkers of Disease Activity”** (Caraba A, Iurciuc S, Nicolin M, Iurciuc M. **Endothelial Dysfunction in Primary Sjögren's Syndrome: Correlation with Serum Biomarkers of Disease Activity. Int J Mol Sci 2023; 24(18): 13918. doi: 10.3390/ijms241813918**). Rezultatele studiului au arătat prezența disfuncției endoteliale la pacienții cu SSj primar, aceasta fiind asociată cu un scor FOCUS crescut, activitate înaltă a bolii, precum și cu concentrații crescute de anticorpi, respectiv citokine proinflamatorii și beta 2-microglobulină.

Artrita psoriazică (APs) este o boală reumatismală cronică inflamatorie, caracterizată prin inflamație articulară axială, periferică, entezială, tendinoasă, sau combinații între acestea, apărută la pacienții cu psoriazis cutanat. Pacienții cu APs prezintă numeroase asocieri morbide, având impact asupra morbidității, calității vieții și a mortalității acestora. Sindromul metabolic și patologia cardiovasculară reprezintă cele mai importante asocierii morbide întâlnite la pacienții cu APs.

În lucrarea intitulată **„Markers of endothelial dysfunction associated with psoriatic arthritis”** a fost cercetată prezența disfuncției endoteliale, precum și stabilirea unor corelații ale acesteia cu insulinorezistența și activitatea APs (Alexandru Caraba, Claudia Borza, Emeric Toth, Marilena Moțoc, Ioana Suceavă, Camelia Vidița Gurban. **Markers of endothelial dysfunction associated with psoriatic arthritis. Romanian Journal of Laboratory Medicine 2020; vol.28 (suppl. 1): 71**). Rezultatele studiului au relevat prezența disfuncției endoteliale, precum și corelațiile acesteia cu activitatea APs și cu insulinorezistența.

LISTA CELOR 10 LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE REPREZENTATIVE

1. **Alexandru Caraba**, Stela Iurciuc, Andreea Munteanu, Mircea Iurciuc. Hyponatremia and Renal Venous Congestion in Heart Failure Patients. Dis Markers, vol. 2021, Article ID 6499346, 9 pages, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/6499346> **IF: 3.434**
2. **Alexandru Caraba**, Andreea Munteanu, Stela Iurciuc, Mircea Iurciuc. Renal Acoustic Radiation Force Impulse Elastography in Hypertensive Nephroangiosclerosis Patients. Appl. Sci. 2021; 11: 10612. <https://doi.org/10.3390/app112210612>. **IF: 2.679**
3. **Caraba Alexandru**, Babalic Flavia Corina, Iurciuc Stela, Iurciuc Mircea. The Utility of Major Salivary Gland Ultrasonographic Parameters in the Diagnosis of Sjogren Syndrome. Dis Markers, vol. 2019, Article ID 1716848. doi: 10.1155/2019/1716848. **IF: 2.738**
4. **Caraba Alexandru**, Crisan Viorica, Romosan Ioan, Mozos Ioana, Murariu Marius. Vitamin D Status, Disease Activity, and Endothelial Dysfunction in Early Rheumatoid Arthritis Patients. Dis Markers, vol. 2017, Article ID 5241012, 7 pages, 2017. doi.org/10.1155/2017/5241012 **IF: 2.628**
5. **Caraba A**, Roman D, Crișan V, Iurciuc S, Iurciuc M. Salivary Flow Rate in Patients with Sjögren's Syndrome: Correlations with Salivary Gland Ultrasound Findings and Biomarkers of Disease Activity. Int. J. Mol. Sci. 2025, 26, 101. doi.org/10.3390/ijms26010101. **IF 4,9**
6. Babalic FCA, Borza C, Ilie Rosca C, Gurban CV, Banciu CD, Mederle OA, Popa MD, Chelu SC, Marius P, Sharma A, Kundnani NR, **Caraba AE**. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients: correlations between insulin resistance and disease activity. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022

Sep;26(18):6796-6804. doi: 10.26355/eurrev_202209_29781. PMID: 36196728 **IF: 3,3**

7. **Caraba A**, Iurciuc S, Nicolin M, Iurciuc M. Endothelial Dysfunction in Primary Sjögren's Syndrome: Correlation with Serum Biomarkers of Disease Activity. Int J Mol Sci. 2023 Sep 10;24(18):13918. doi: 10.3390/ijms241813918. **IF: 5,6**
8. Roman D, Iurciuc S, **Caraba A**. Pulmonary Involvement in Sjögren's Syndrome: Correlations with Biomarkers of Activity and High-Resolution Computer Tomography Findings. J Clin Med. 2024 Feb 15;13(4):1100. doi: 10.3390/jcm13041100. **IF 3,9**
9. Munteanu A, Kundnani NR, **Caraba A**. Nailfold capillaroscopy abnormalities and pulmonary hypertension in mixed connective tissue disease and systemic sclerosis patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2024 Feb;28(4):1314-1326. doi: 10.26355/eurrev_202402_35453. **IF: 3,3**
10. **Caraba A**, Stancu O, Crişan V, Georgescu D. Anti TNF-Alpha Treatment Improves Microvascular Endothelial Dysfunction in Rheumatoid Arthritis Patients. Int J Mol Sci 2024 Sep 14;25(18):9925. doi: 10.3390/ijms25189925 **IF: 4,9**

**„VICTOR BABEŞ” UNIVERSITY OF MEDICINE
AND PHARMACY FROM TIMIŞOARA
DOCTORAL SCHOOL
MEDICINE DOMAIN**



HABILITATION THESIS

CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF VASCULAR INVOLVEMENT IN INFLAMMATORY RHEUMATOLOGICAL DISEASES

A B S T R A C T

Assoc. Prof. ALEXANDRU CARABA, MD PhD

Department VII – Internal Medicine II

Discipline of Internal Medicine III, Diabetes, nutrition metabolic
disease and systemic rheumatology

**Timișoara
2025**

TABLE OF CONTENTS

RESUME	5
ABSTRACT	14
1. SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS	23
1.1. Introduction	23
1.2. Macrovascular involvement in inflammatory rheumatic diseases.....	26
1.2.1. Macrovascular involvement in inflammatory rheumatic diseases	26
1.2.2. Methods for determining macrovascular involvement.....	28
1.2.2.1. Flux-mediated vasodilation.....	28
1.2.2.2. Evaluation of vascular stiffness	30
1.2.2.2.1. Photoplethysmography	31
1.2.2.2.2. Pulse wave velocity and the presence of atheroma plaques	31
1.2.2.3. Serum markers.....	32
1.2.2.4. Intima-media thickness and the presence of carotid atheroma plaques	32
1.3. Microvascular involvement in inflammatory rheumatic diseases.....	33
1.4. Researching the cardiovascular risk in inflammatory rheumatic diseases.....	38
1.5. Scleroderma.....	40
1.6. Systemic lupus erithematosus	62
1.7. Antiphospholipid syndrome	70
1.8. Rheumathoid arthritis.....	73
1.9. Sjögren syndrome.....	87
1.10. Psoriatic arthritis	96
1.11. The study of vascular damage in other medical conditions.....	101
2. ACADEMIC, PROFESSIONAL AND SCIENTIFIC PERSPECTIVES.....	111

2.1. PROFESSIONAL ACTIVITY	112
2.2. ACADEMIC PERFORMANCE	115
2.3. RESEARCH AND PUBLISHING ACTIVITY	116
2.4. ACADEMIC AND SCIENTIFIC PERSPECTIVES	121
REFERENCES.....	126
LIST OF 10 REPRESENTATIVE SCIENTIFIC PAPERS	138

ABSTRACT

Inflammatory rheumatic diseases are disorders of unspecified etiology, but with autoimmune pathogenesis, in which genetic factors interact with environmental ones, generating the loss of immune tolerance, with the initiation of autoimmune processes and the appearance of inflammation and, consequently, clinical manifestations. They affect about 5% of the general population. These conditions are associated with increased morbidity and mortality, generated mainly by the high activity of these diseases, infections (in the early period of evolution), respectively by cardiovascular disorders (in the late phases of evolution). Cardiovascular morbidity and mortality in patients with inflammatory rheumatic diseases are 2-3 times higher than in the general population, reducing their life expectancy by up to 5 years, while also affecting their quality of life.

Vascular damage associated with inflammatory rheumatic diseases has generated a new field of research, called „vascular-rheumatology”, which includes both macrovascular and microvascular involvement. Vascular damage is a common feature of inflammatory rheumatic diseases, endothelial cell dysfunction having an important role both in the pathogenesis and in the clinical manifestations of these conditions. Endothelial dysfunction represents the first step in the atherogenesis process.

Since 2004, I have started to study vascular involvement in inflammatory rheumatic diseases, using vascular ultrasonography (for macrovascular damage) and nailfold capillaroscopy (for microvascular damage).

The increases in the incidence and prevalence of atherosclerotic cardiovascular diseases in patients with inflammatory rheumatic diseases cannot be explained only by the increase in the prevalence of traditional cardiovascular risk factors among them. Immune activation and chronic inflammation are new factors that explain the link between inflammatory rheumatological diseases and associated cardiovascular pathology, chronic inflammation being involved in all stages of the atherogenesis process. But in addition to inflammation, the atherogenesis process also involves vitamin D deficiency, frequently encountered in patients with inflammatory rheumatic diseases. Vitamin D exerts its physiological effects through

specific receptors, identified not only at the bone level, but also in other tissues (striated skeletal muscle and vascular endothelial cells). Recent studies have shown that the reduced serum levels of vitamin D are associated with cardiovascular pathology. Vitamin D deficiency correlates with the presence of endothelial dysfunction, assessed by flow-mediated vasodilatation at the brachial artery.

Macrovascular damage in inflammatory rheumatic diseases manifests itself in the form of atherosclerosis, accelerated, extensive and with early onset. The atherogenic process initially has a subclinical character, later, symptoms appear in different vascular territories. The first step in the atherogenesis process is represented by the endothelial dysfunction (usually assessed by means of flow mediated vasodilatation (FMD-flow mediated dilation), followed by an increase in arterial stiffness (assessed by pulse wave velocity; PWV-pulse wave velocity) and the appearance of atheroma plaques in the arterial walls (assessed by means of vascular ultrasonography). The development and progression of atherosclerosis associated with inflammatory rheumatic diseases, starting from endothelial dysfunction to clinical syndromes generated by atheroma plaques, is closely related to systemic inflammation.

Macrovascular damage is the result of the action of traditional cardiovascular risk factors together with non-traditional ones, related to inflammatory rheumatic disorders, on the vascular endothelium. The traditional cardiovascular risk factors have an increased prevalence among these patients, being represented by: sedentary lifestyle, insulin resistance, metabolic syndrome, dyslipidemia, obesity, hypertension, smoking, while the non-traditional ones, related to inflammatory rheumatic diseases are: pro-inflammatory status (C-reactive protein, fibrinogen), prothrombotic status, cytokines (IL-1, IL-6, TNF-alpha), chemokines, growth factors, adhesion molecules (intercellular adhesion molecules (ICAM-1), cellular-vascular (VCAM-1), E-selectin), adipokines (leptin, resistin, adiponectin), complement, anti-endothelial cell antibodies, therapies used (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, some immunosuppressants). These risk factors associated with rheumatic diseases act on the traditional ones, increasing their action (insulin resistance, dyslipidemia, obesity).

The methods by which macrovascular damage can be highlighted are: flow-mediated vasodilatation, plethysmography, pulse wave velocity and increased arterial stiffness, determination of serum biomarkers associated with endothelial

dysfunction, carotid ultrasonography (intima-average thickness and presence of atheroma plaques).

Microcirculation is affected in numerous inflammatory rheumatic conditions: systemic sclerosis, mixed connective tissue disease, systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, poly-/dermatomyositis, respectively rheumatoid arthritis. In some of these conditions (systemic sclerosis, mixed connective tissue disease, poly-/dermatomyositis), microvasculopathy is the initial pathogenic event, which is followed by inflammation and, subsequently, fibrosis. Microvascular abnormalities contribute to the clinical picture of patients with some inflammatory rheumatic conditions, causing the appearance of Raynaud's phenomenon, digital ulcers, respectively pulmonary hypertension.

Nailfold capillaroscopy is the „golden” method for microcirculation assessment, cheap, non-invasive and repeatable, being the mirror of microcirculation in the whole body. It is indispensable in rheumatology, both for establishing the diagnosis and for following the evolution and predicting the development of some complications. The procedure can be performed using: ophthalmoscope, dermatoscope, USB microscope, stereomicroscope, videocapillaroscope.

Capillaroscopically, three patterns are described: normal, non-specific and „scleroderma-like”.

The normal capillaroscopic pattern is defined by: capillary density: 9-13/mm, regular disposition, parallel to the skin, U-shaped or „hairpin”, efferent/afferent loop ratio < 2/1, visible subpapillary venous plexus (in general) and capillary diameter < 20 µm.

The non-specific capillaroscopic pattern is defined by: capillary tortuosity, simple or multiple crossings (meandering), cuticular appearance (evocative of psoriasis), capillary ectasias (capillary diameter between 20 and 50 µm), as well as by the presence of bizarre capillaries.

The „scleroderma-like” pattern, found in systemic sclerosis, poly-/dermatomyositis and mixed connective tissue disease, is defined by: disorganization of the capillary network, the presence of megacapillaries (capillary diameter over 50 µm), microhemorrhages, capillary losses (with the appearance of avascular areas), as well as neoangiogenesis.

For this habilitation thesis, I selected the papers that focused on macro- and microvascular damage in several inflammatory rheumatic diseases: systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, psoriatic arthritis.

Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune disease characterized by vasculopathy (initially functional, later organic), autoimmunity, inflammation and fibrosis of the skin and internal organs. Depending on the degree of skin damage, the following types are distinguished: limited, diffuse SSc, sine scleroderma, overlap syndromes between SSc and other vasculo-connective tissue diseases. Clinical manifestations, as well as their severity, have great variability among the patients. Vascular damage in SSc involves both the macro- and microcirculation.

Endothelial dysfunction was investigated in a pilot study, carried out on 10 patients with SSc (**A. Caraba, Cristina Florea, R. Timar, Andreea Munteanu, Corina Serban, Diana Nicoară, I. Romoșan. Endothelial dysfunction in systemic sclerosis. Ann Rom Soc Cell Biol 2012; Vol. XVII, Issue 2: 159-163**). The study highlighted the presence of endothelial dysfunction, the factors associated with SSc having a particularly important contribution to its occurrence.

Considering the importance of the association between SSc and Raynaud's phenomenon, I published in the journal „Internal Medicine” an article about its positive and differential diagnosis methods (**Alexandru Caraba, Viorica Crișan, Andreea Munteanu, Ioan Romoșan. Diagnostic strategy in Raynaud's phenomenon. Internal Medicine 2015; XII (98): 71-80**).

Intrarenal vascularization in patients with SSc was studied, establishing statistically significant inverse correlations between capillaroscopic parameters (especially capillary density) and resistance index (RI) and pulsatility index (PI) at the level of renal interlobular arteries. The study was presented as a poster at the ERA-EDTA International Congress of Nephrology, London, 2015 (**Caraba Alexandru, Șerban Corina, Timar Romulus, Romoșan Ioan. Intrarenal vascularization in systemic sclerosis; correlation with nailfold capillaroscopy. Nephrol Dial Transplant 2015; 30 (suppl. 3): iii437**). Later, further research led to the publication of the results in the „Romanian Journal of Rheumatology” (**Alexandru Caraba, Viorica Crișan, Andreea Munteanu, Ioan Romoșan. Assessment of intrarenal vascularization in diffuse systemic sclerosis. Rom J Rheumatol 2015; XXIV (3): 160-165**). In these patients, the parameters of intrarenal vasculature and glomerular

filtration rate correlated with capillaroscopic changes, proving the generalized character of scleroderma vasculopathy.

Pulmonary involvement is an important cause of morbidity and mortality in patients with SSc. We highlighted the existence of correlations between capillaroscopic changes and pulmonary function, respectively the degree of pulmonary hypertension (**A. Caraba, I. Romoșan, C. Borza, D. Muntean, L. Noveanu. A nailfold capillaroscopy study in patients with systemic sclerosis and pulmonary hypertension. European Journal of Clinical Investigation 2015;45(suppl.2):62).**

Cardiac damage in patients with SSc was studied by means of the electrocardiographic examination (**Alexandru Caraba, Andreea Munteanu, Flavia Corina Babalic, Mihaela Nicolin. Corrected QT Interval in Systemic Sclerosis Patients. Arch Rheum & Arthritis Res. 1(1): 2019. ARAR. MS.ID.000501. DOI: 10.33552/ARAR.2019.01.00050**), respectively ultrasonographic (**Alexandru Caraba, Andreea Munteanu, Daniela Jianu, Diana Nicoară, Flavia Corina Babalic, Dinu Valentin Bălănescu, Denisa Predețeanu. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in systemic sclerosis patients: correlation with nailfold capillaroscopic findings. Rom J Rheumatol 2019; XXVIII (1): 23-29; Munteanu A, Kundnani NR, Caraba A. Nailfold capillaroscopy abnormalities and pulmonary hypertension in mixed connective tissue disease and systemic sclerosis patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2024; 28(4): 1314-1326. two: 10.26355/eurrev_202402_35453**). It has been shown that the patients with SSc exhibit prolongation of the QTc interval, even in the absence of cardiac symptoms, which predisposes them to potentially life-threatening arrhythmias. Capillary density/mm assessed by nailfold capillaroscopy is a mirror of pulmonary circulation in patients with SSc. In them, significant correlations were identified between NT-proBNP and PSAP, respectively the density of nailfold capillaries. Patients with diffuse cutaneous SSc who developed pulmonary hypertension were younger, had a shorter disease evolution, and had reduced forced vital capacity. In patients with limited cutaneous SSc, pulmonary hypertension occurred alone, whereas in patients with diffuse cutaneous SSc, it was associated with interstitial lung disease.

Systemic lupus erythematosus (SLE), the prototype of systemic autoimmune disease, is the condition characterized by the loss of tolerance towards the self, with the production of several types of autoantibodies, followed by the formation and

deposition of immune complexes at the tissue level, with the appearance of chronic inflammation. Clinical manifestations are particularly polymorphic, from mild disease (with skin and joint manifestations) to severe, life-threatening manifestations (renal or neurological lupus). The evolution of SLE is undulating, with remissions and relapses. Before the introduction of cortisone into the therapeutic arsenal, SLE was considered a rapidly fatal disease. Therapy with cortisone and, subsequently, immunosuppressive medication contributed to increasing the survival time of these patients, but gave the possibility of vascular complications.

In the first study that focused on the presence of endothelial dysfunction in SLE, patients with SLE without renal involvement were selected (**A. Caraba, Germaine Săvoiu, Viorica Crișan, Corina Gorun, Iuliana Zvarici, I. Romoșan. Endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus. Romanian Journal of Biophysics 2008; 18(3): 237-244**). The conclusion of the study was that the endothelial dysfunction is present in SLE patients even in the absence of traditional cardiovascular risk factors, being strongly associated with disease activity. Later, endothelial dysfunction was evaluated in patients with SLE and kidney involvement (lupus nephritis) (**Andreea Munteanu, A. Caraba, I. Romoșan. Endothelial dysfunction in lupus nephritis. Annals of the Romanian Society for Cell Biology 2013; vol XVIII(2) : 86-90, ISSN: 2067-8282**). The study highlighted the fact that lupus nephritis represents an additional risk factor for the occurrence of endothelial dysfunction in patients with SLE.

Subclinical atherosclerosis associated with SLE was evaluated by means of carotid ultrasonography, being characterized by means of two parameters: intima-media thickness (IMT) and the presence of atheroma plaques (**A. Caraba, Viorica Crișan, I. Romoșan. Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. Medicina Modernă 2008; 6: 282-287**). The statistical analysis showed that in patients with SLE, GIM, but also the presence of atheroma plaques were strongly correlated with SLICC/ACR index, with the duration of the disease, with the systolic blood pressure values. Moderate correlations were identified between GIM and diastolic blood pressure, the number of relapses, as well as with the value of total cholesterol.

Antiphospholipid syndrome is a systemic autoimmune disease, defined by a wide spectrum of vascular and obstetric manifestations, in the presence of antiphospholipid antibodies (aPL).

Antiphospholipid syndrome can be: primary (in the absence of other conditions) or secondary (associated with other conditions: systemic lupus erythematosus, the most common associated, followed by other autoimmune, neoplastic, infectious diseases). In addition to thrombotic manifestations, patients with primary antiphospholipid syndrome are prone to develop accelerated atherosclerosis, not explained only by the intervention of traditional cardiovascular risk factors. In a group of patients with primary antiphospholipid syndrome, the presence of endothelial dysfunction was studied (**Alexandru Caraba, Cristina Florea, Ingrid Deak, Rodica Mihăescu, Ioan Romoșan. Endothelial dysfunction in antiphospholipid syndrome. 16th International Meeting of Danubian League against Thrombosis and Haemorrhagic Disorders, Timișoara, May 19-21, 2011**). The value of flow-mediated vasodilatation was correlated with the titers of the antiphospholipid antibodies (in the case of the primary antiphospholipid syndrome), respectively with the antiphospholipid antibodies titers and the SLEDAI index (in the case of the antiphospholipid syndrome associated with SLE).

Subclinical atherosclerosis associated with antiphospholipid syndrome was investigated by means of carotid ultrasonography (**A. Caraba, Corina Șerban, Rodica Mihăescu, I. Romoșan. Subclinical atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome. Annals of the Romanian Society for Cell Biology 2010; Vol. XV, Issue 1: 293-298**). In patients with antiphospholipid syndrome, carotid GIM was significantly increased compared to healthy subjects. The incidence of carotid atheroma plaques was significantly increased among patients with antiphospholipid syndrome. Carotid GIM correlated with antiphospholipid antibodies titers, total cholesterol values, as well as age.

Another pathology frequently encountered in rheumatological practice is rheumatoid arthritis (RA), disorder characterized by a chronic synovitis of the diarthrodial joints, having irreversible destructive potential. But RA also causes extra musculoskeletal damage, the cardiovascular one having a particular impact on the life expectancy and quality of life of these patients.

I studied the presence of endothelial dysfunction at both macrovascular and microvascular levels. Inflammation is of particular importance in the occurrence of endothelial dysfunction in RA (**A. Caraba, Viorica Crișan, I. Romoșan. Endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. National Congress of Rheumatology, Brașov, October 18-21, 2006**). Reduction of flow-mediated vasodilatation in RA

patients correlated with fibrinogen, C-reactive protein, and rheumatoid factor levels, respectively.

The purpose of another paper related to endothelial dysfunction in RA was represented by its assessment in a group of patients with active RA, as well as its correlation with synovial vascularization, and with insulin sensitivity (**Alexandru Caraba, Viorica Crișan, Ioan Romoșan. Dysfunction endothelial in rheumatoid arthritis-correlations with synovial vasculature and insulin sensitivity 22th National Congress of Rheumatology, Bucharest, 23-26 September 2015, Rom J Rheumatol 2015; XXIV (suppl. 2): 40-41**). The reduction of insulin sensitivity and endothelial dysfunction were highlighted in all patients with active RA, the correlations between them and the vasculature of the synovium being present.

The impact of vitamin D deficiency on endothelial function in RA patients was another subject of study (**Caraba Alexandru, Crisan Viorica, Romosan Ioan, Mozos Ioana, Murariu Marius. Vitamin D Status, Disease Activity, and Endothelial Dysfunction in Early Rheumatoid Arthritis Patients. Dis Markers, vol. 2017, Article ID 5241012, 7 pages, 2017**). The conclusion of this study was that in patients with early RA with moderate and high activity, low serum vitamin D levels were associated with disease activity, increased insulin resistance, and endothelial dysfunction.

RA patients show endothelial dysfunction not only at the macrovascular level, but also at the microvascular level (**Caraba A, Stancu O, Crișan V, Georgescu D. Anti TNF-Alpha Treatment Improves Microvascular Endothelial Dysfunction in Rheumatoid Arthritis Patients. Int J Mol Sci 2024; 25: 9925. doi.org/10.3390/ijms25189925**). The study demonstrated the presence of endothelial microvascular dysfunction, and, on the other hand, that the biological therapy with anti-TNF-alpha agents ameliorates this vascular abnormality.

Sjögren's syndrome (SSj) is a chronic autoimmune inflammatory disorder that affects all the exocrine glands, but also associates extraglandular manifestations. The paper entitled „Endothelial dysfunction in patients with primary Sjögren's syndrome” was presented at the National Congress of Rheumatology in 2017, being awarded the prize for the best paper presented orally (**Alexandru Caraba, Viorica Crișan, Ioan Romoșan, Stela Iurciuc. Endothelial dysfunction in patients with primary Sjogren's syndrome. The 24th National Congress of Rheumatology, Bucharest, 4-7 October 2017, Rom J Rheumatol 2017; XXVI (suppl): 47**). In

patients with primary SSj, the presence of endothelial dysfunction was demonstrated, correlating with the FOCUS score, total cholesterol, systolic and diastolic blood pressure values. Thus, the involvement of both traditional risk factors and those associated with SSj in the appearance of endothelial dysfunction was proven.

I continued the research related to endothelial dysfunction in primary Sjögren's syndrome, which resulted in the publication in 2023 of the paper entitled „Endothelial Dysfunction in Primary Sjögren's Syndrome: Correlation with Serum Biomarkers of Disease Activity” (**Caraba A, Iurciuc S, Nicolin M, Iurciuc M. Endothelial Dysfunction in Primary Sjögren's Syndrome: Correlation with Serum Biomarkers of Disease Activity. Int J Mol Sci. 2023 Sep 10;24(18):13918. doi: 10.3390/ijms241813918**). The results of the study showed the presence of endothelial dysfunction in patients with primary SSj, associated with an increased FOCUS score, high disease activity, as well as with increased concentrations of antibodies, respectively pro-inflammatory cytokines and beta 2-microglobulin.

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory rheumatic disease, characterized by axial, peripheral joint, enthesial, tendinous inflammation, or combinations thereof, occurring in patients with cutaneous psoriasis. Patients with PsA present numerous morbid associations, having an impact on their morbidity, quality of life and mortality. Metabolic syndrome and cardiovascular disorders represent the most important morbid associations found in patients with PsA.

In the paper entitled „Markers of endothelial dysfunction associated with psoriatic arthritis” the presence of endothelial dysfunction was investigated, as well as the establishment of correlations between it and insulin resistance and the activity of PsA (**Alexandru Caraba, Claudia Borza, Emeric Toth, Marilena Moțoc, Ioana Suceava, Camelia Vidita Gurban. Markers of endothelial dysfunction associated with psoriatic arthritis. Romanian Journal of Laboratory Medicine 2020; vol. 1: 71**). The results of the study revealed the presence of endothelial dysfunction, as well as its correlations with PsA activity and insulin resistance.

LIST OF 10 REPRESENTATIVE SCIENTIFIC PAPERS

1. **Alexandru Caraba**, Stela Iurciuc, Andreea Munteanu, Mircea Iurciuc. Hyponatremia and Renal Venous Congestion in Heart Failure Patients. Dis Markers, vol. 2021, Article ID 6499346, 9 pages, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/6499346> **IF: 3.434**
2. **Alexandru Caraba**, Andreea Munteanu, Stela Iurciuc, Mircea Iurciuc. Renal Acoustic Radiation Force Impulse Elastography in Hypertensive Nephroangiosclerosis Patients. Appl. Sci. 2021; 11: 10612. <https://doi.org/10.3390/app112210612>. **IF: 2.679**
3. **Caraba Alexandru**, Babalic Flavia Corina, Iurciuc Stela, Iurciuc Mircea. The Utility of Major Salivary Gland Ultrasonographic Parameters in the Diagnosis of Sjogren Syndrome. Dis Markers, vol. 2019, Article ID 1716848. doi: 10.1155/2019/1716848. **IF: 2.738**
4. **Caraba Alexandru**, Crisan Viorica, Romosan Ioan, Mozos Ioana, Murariu Marius. Vitamin D Status, Disease Activity, and Endothelial Dysfunction in Early Rheumatoid Arthritis Patients. Dis Markers, vol. 2017, Article ID 5241012, 7 pages, 2017. doi.org/10.1155/2017/5241012 **IF: 2.628**
5. **Caraba A**, Roman D, Crişan V, Iurciuc S, Iurciuc M. Salivary Flow Rate in Patients with Sjögren's Syndrome: Correlations with Salivary Gland Ultrasound Findings and Biomarkers of Disease Activity. Int. J. Mol. Sci. 2025, 26, 101. doi.org/10.3390/ijms26010101. **IF 4,9**
6. Babalic FCA, Borza C, Ilie Rosca C, Gurban CV, Banciu CD, Mederle OA, Popa MD, Chelu SC, Marius P, Sharma A, Kundnani NR, **Caraba AE**. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients: correlations between insulin resistance and disease activity. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022

Sep;26(18):6796-6804. doi: 10.26355/eurrev_202209_29781. PMID: 36196728 **IF: 3,3**

7. **Caraba A**, Iurciuc S, Nicolin M, Iurciuc M. Endothelial Dysfunction in Primary Sjögren's Syndrome: Correlation with Serum Biomarkers of Disease Activity. Int J Mol Sci. 2023 Sep 10;24(18):13918. doi: 10.3390/ijms241813918. **IF: 5,6**
8. Roman D, Iurciuc S, **Caraba A**. Pulmonary Involvement in Sjögren's Syndrome: Correlations with Biomarkers of Activity and High-Resolution Computer Tomography Findings. J Clin Med. 2024 Feb 15;13(4):1100. doi: 10.3390/jcm13041100. **IF 3,9**
9. Munteanu A, Kundnani NR, **Caraba A**. Nailfold capillaroscopy abnormalities and pulmonary hypertension in mixed connective tissue disease and systemic sclerosis patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2024 Feb;28(4):1314-1326. doi: 10.26355/eurrev_202402_35453. **IF: 3,3**
10. **Caraba A**, Stancu O, Crişan V, Georgescu D. Anti TNF-Alpha Treatment Improves Microvascular Endothelial Dysfunction in Rheumatoid Arthritis Patients. Int J Mol Sci 2024 Sep 14;25(18):9925. doi: 10.3390/ijms25189925 **IF: 4,9**