

Διδακτική Ενότητα: Κοινοί μοριακοί μηχανισμοί που συμμετέχουν στην ανάπτυξη καρδιομεταβολικών νοσημάτων

Μοριακοί Μηχανισμοί καρδιακής ανεπάρκειας



Evangelos Oikonomou, MD

Assistant Professor of Cardiology

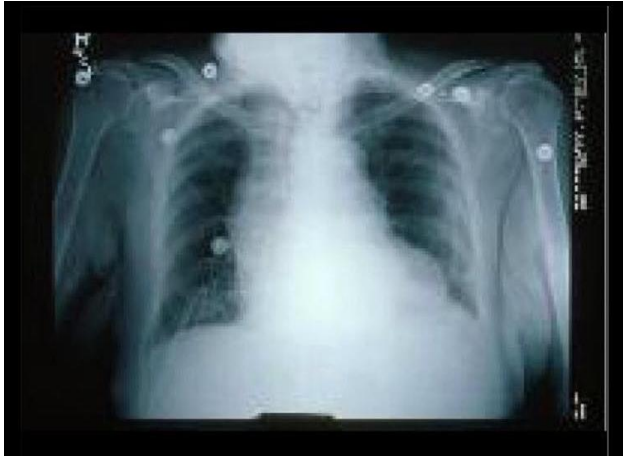
“Athina Ioanni Martinou” Endowed Chair

3rd Cardiology Department,

“Sotiria” General Hospital of Chest Diseases

School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens

Ορισμός: Η **Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΚΑ)** αναπτύσσεται όταν η καρδιά, μέσω μια λειτουργικής ανωμαλίας αδυνατεί να αντλήσει αίμα με ρυθμό ανάλογο των μεταβολικών αναγκών ή είναι σε θέση να το κάνει μόνο με αύξηση της διαστολικής πίεσης πλήρωσης.



ΚΑ μπορεί να προκληθεί λόγω μυοκαρδιακής ανεπάρκειας/βλάβης
Ή

λόγω αυξημένων αναγκών σε μια σχετικά φυσιολογικά λειτουργούσα καρδιά.

Η ΚΑ οδηγεί σε κυκλοφορική ανεπάρκεια, αλλά όχι το αντίστροφο (υπογκαιμικό σοκ, σηπτικό σοκ).

Για να διατηρηθεί η αντλητική ικανότητα της καρδιάς αναπτύσσονται **αντιρροπιστικοί μηχανισμοί:**

- ✓ Αύξηση του όγκου παλμού
- ✓ Αύξηση της πίεσης πλήρωσης
- ✓ Αύξηση της καρδιακής συχνότητας
- ✓ Αύξηση της μυοκαρδιακής μάζας

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Table 3 Definition of heart failure with reduced ejection fraction, mildly reduced ejection fraction and preserved ejection fraction

Type of HF		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
	2	LVEF ≤40%	LVEF 41–49% ^b	LVEF ≥50%
	3	—	—	Objective evidence of cardiac structural and/or functional abnormalities consistent with the presence of LV diastolic dysfunction/raised LV filling pressures, including raised natriuretic peptides ^c

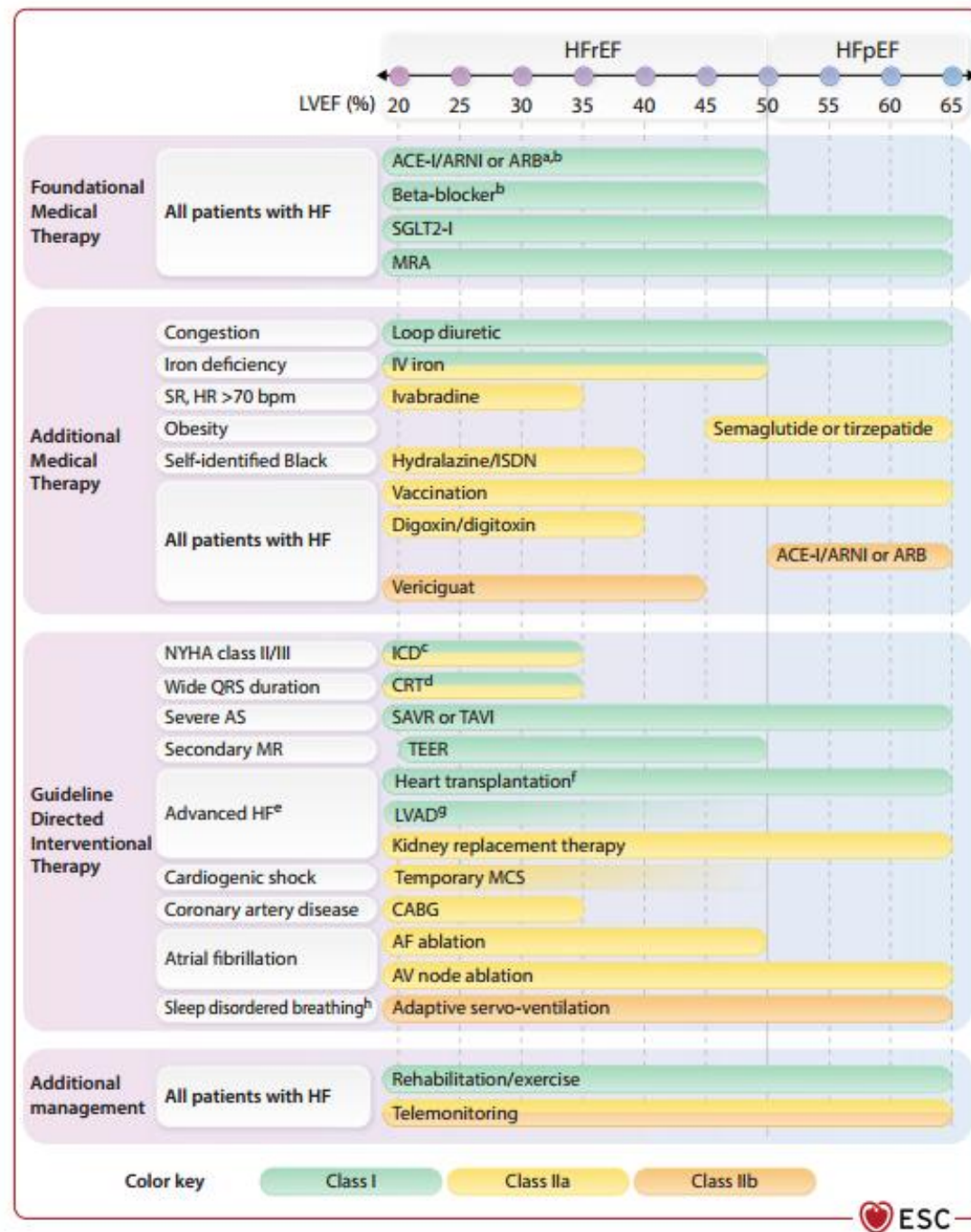
© ESC 2021

HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LV = left ventricle; LVEF = left ventricular ejection fraction.

^aSigns may not be present in the early stages of HF (especially in HFpEF) and in optimally treated patients.

^bFor the diagnosis of HFmrEF, the presence of other evidence of structural heart disease (e.g. increased left atrial size, LV hypertrophy or echocardiographic measures of impaired LV filling) makes the diagnosis more likely.

^cFor the diagnosis of HFpEF, the greater the number of abnormalities present, the higher the likelihood of HFpEF.

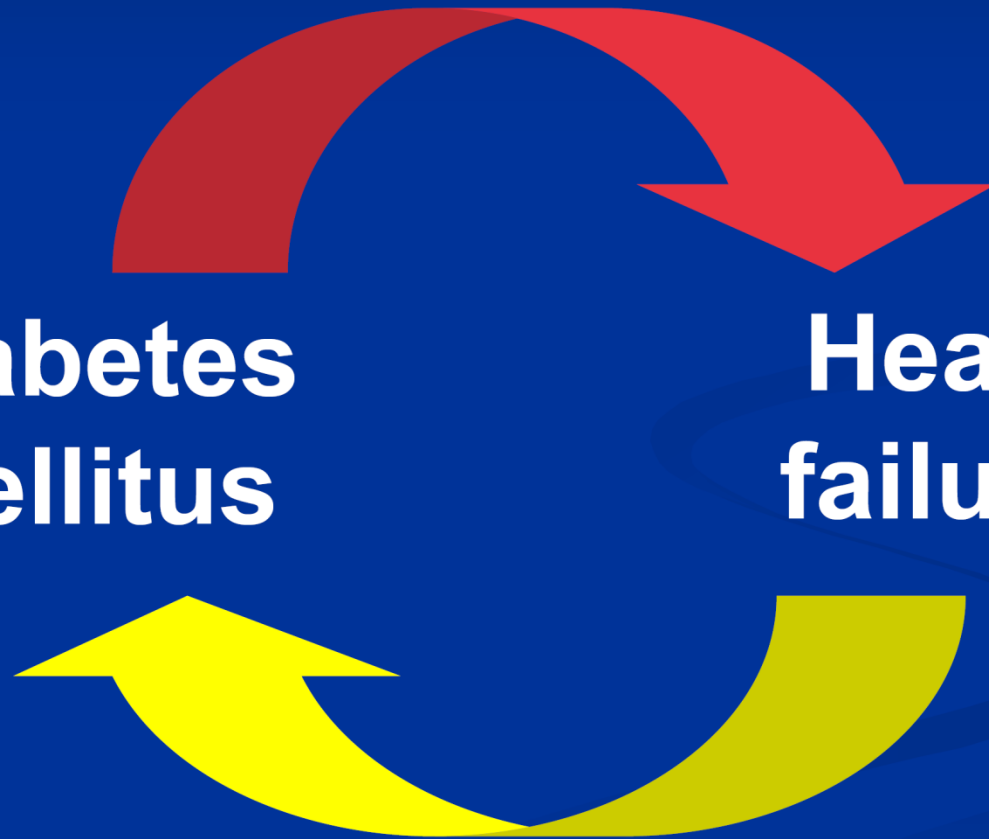


Relationship Between Diabetes and Heart Failure

Prevalence: US population, 4%-6%; HF patients, 22%-48%

**Diabetes
mellitus**

**Heart
failure**



Diabetes Mellitus and Heart Failure

Dimitris Tousoulis, Evangelos Oikonomou, Gerasimos Siasos and Christodoulos Stefanadis

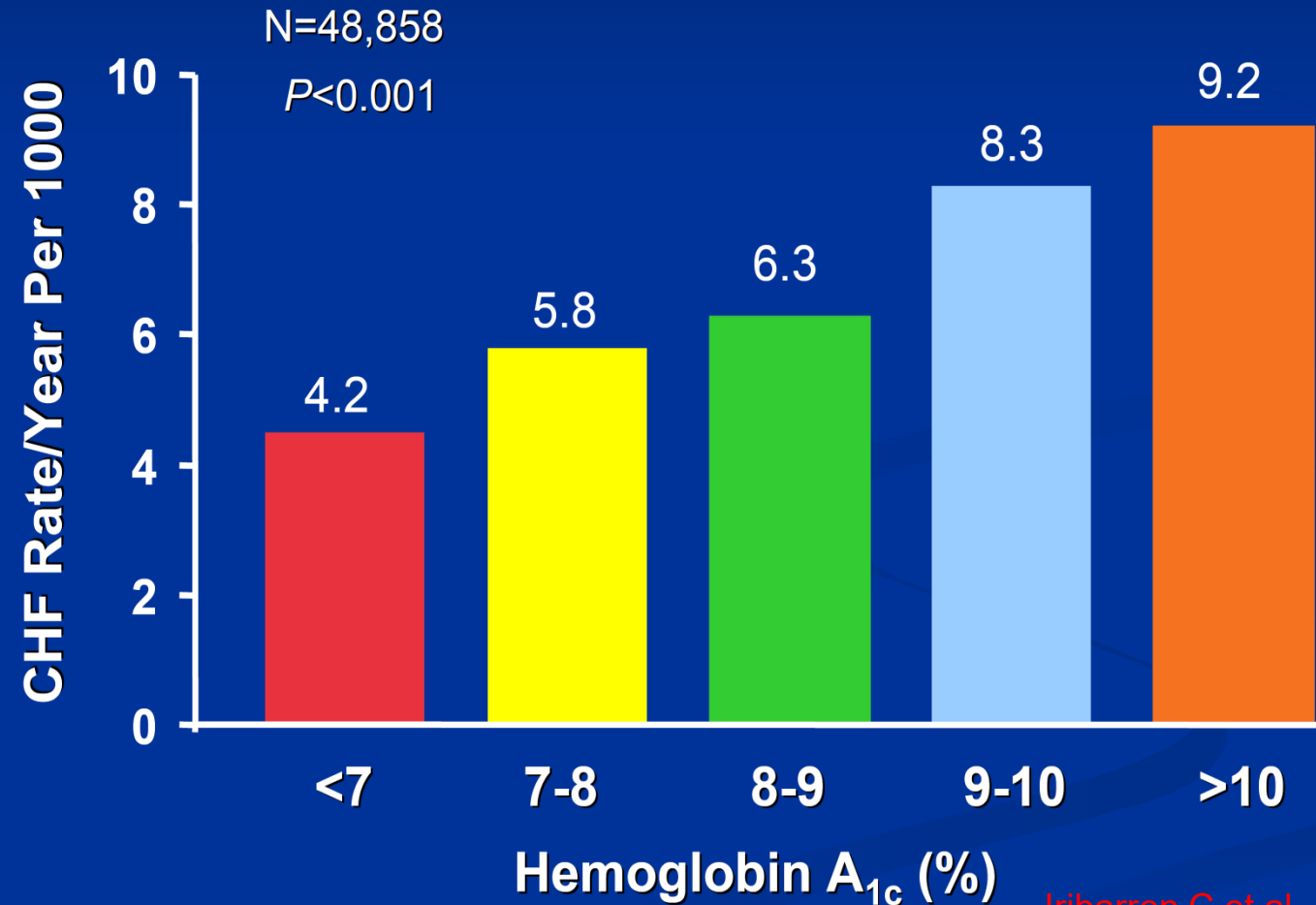
1st Cardiology Department, University of Athens Medical School, "Hippokration" Hospital, Athens, Greece

Table 1: Studies Examined the Association between Diabetes Mellitus and Heart Failure

Study/Author	Design	Subjects	Results
Nichols et al. 2004 ¹⁰	Retrospective cohort	8,231 patients with DM and 8,845 non-DM patients	The incidence rate of HF in DM subjects was 3 times that of non-DM
Iribarren et al. 2001 ¹¹	Prospective cohort (2.2 years follow-up)	49.000 DM patients	Increased levels were associated with greater risk of HF
Stratton et al. 2000 (UKPDS 35) ¹²	Prospective observational study	4,585 DM patients	In type 2 DM patients the risk of diabetic complications and HF was strongly associated with previous hyperglycaemia
Matsushita et al. 2010 (ARIC study) ¹³	Prospective cohort (14.1 years follow-up)	11.000 subjects free of DM or HF at baseline	Elevated HbA1c (≥ 5.5 – 6.0 %) was associated with incident HF
He et al. 2001 (NHANES I) ¹⁴	Prospective cohort (19 years follow-up)	13.643 subjects without HF	DM is an independent risk factor for HF (relative risk 1.85)
Boonman-de Winter et al. 2012 ¹⁵	Cross-sectional study	605 patients with type 2 DM	HF (28 %) and left ventricular dysfunction (23 %) are highly prevalent in DM patients
Vasiliadis et al. 2014 ⁸	Cross-sectional	200 HF patients	From HF subjects 27 % had type 2 DM and 10 % type 1 DM
Bertoni et al. 2004 ¹⁶	Prospective cohort study (5 years follow-up)	151.000 DM subjects over 65 years old	The incidence rate of HF was estimated at 12.6 per 100 person-years

ARIC = Atherosclerosis Risk in Community; DM = diabetes mellitus; HbA1c = glycated haemoglobin; HF = heart failure; NHANES I = First National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study; UKPDS = UK Prospective Diabetes Study.

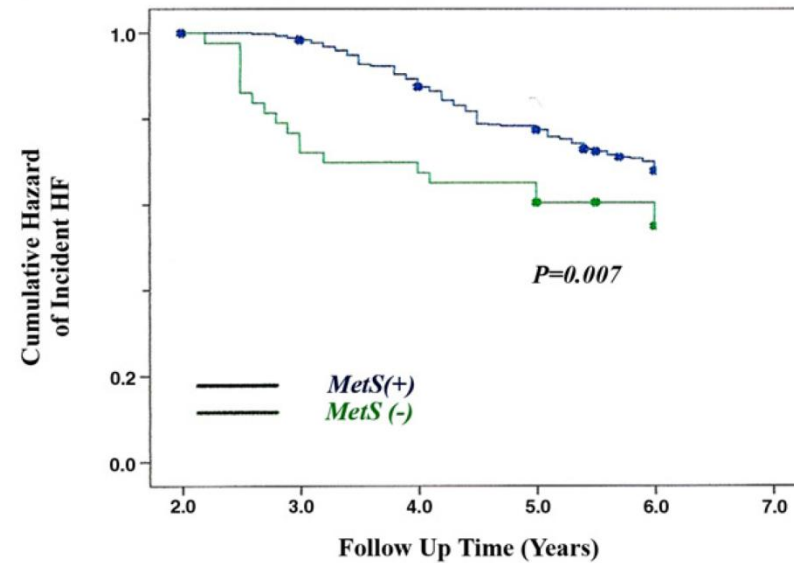
Diabetes and Onset of Heart Failure: Impact of Glycemic Control on Risk



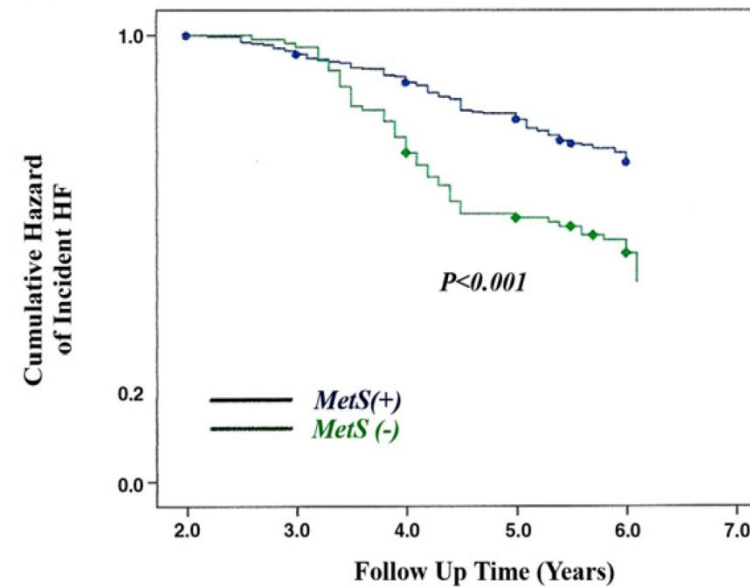
Increased Heart Failure Risk in Normal-Weight People With Metabolic Syndrome Compared With Metabolically Healthy Obese Individuals

Christina Voulgari, MD, PhD,*† Nicholas Tentolouris, MD, PhD,† Polychronis Dilaveris, MD, PhD,*
Dimitris Tousoulis, MD, PhD,* Nicholas Katsilambros, MD, PhD,† Christodoulos Stefanadis, MD, PhD*
Athens, Greece

A Normal-Weight Group



B Overweight Group

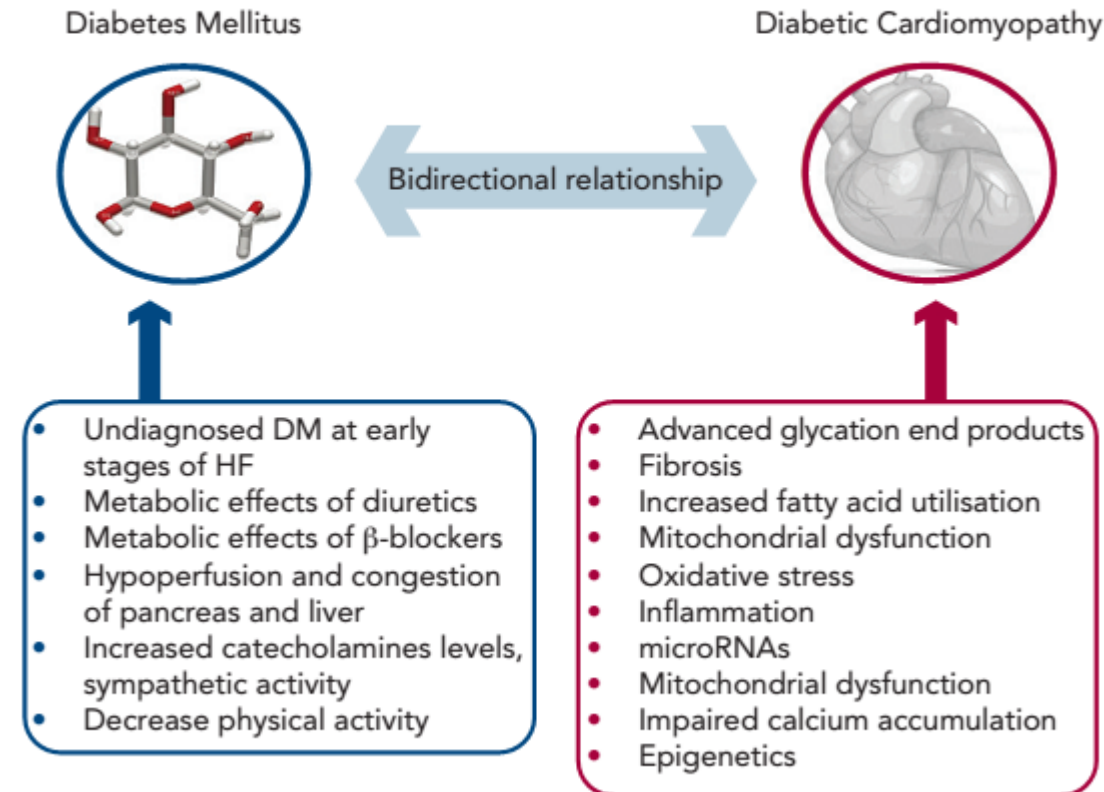


Diabetes Mellitus and Heart Failure

Dimitris Tousoulis, Evangelos Oikonomou, Gerasimos Siasos and Christodoulos Stefanadis

1st Cardiology Department, University of Athens Medical School, "Hippokration" Hospital, Athens, Greece

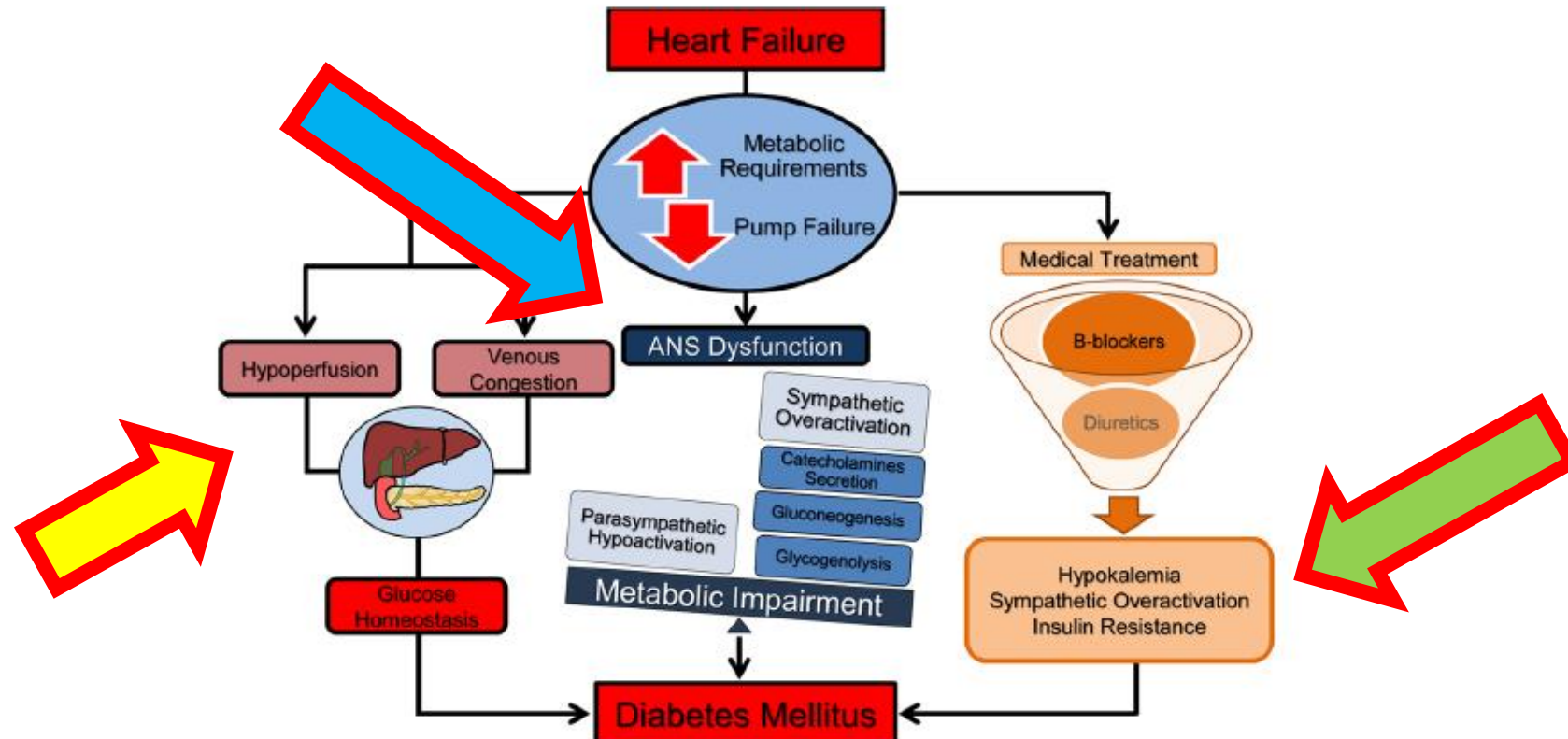
Figure 1: Schematic Depiction of the Bidirectional Relationship between Diabetes Mellitus and Heart Failure



DM = diabetes mellitus; HF = heart failure

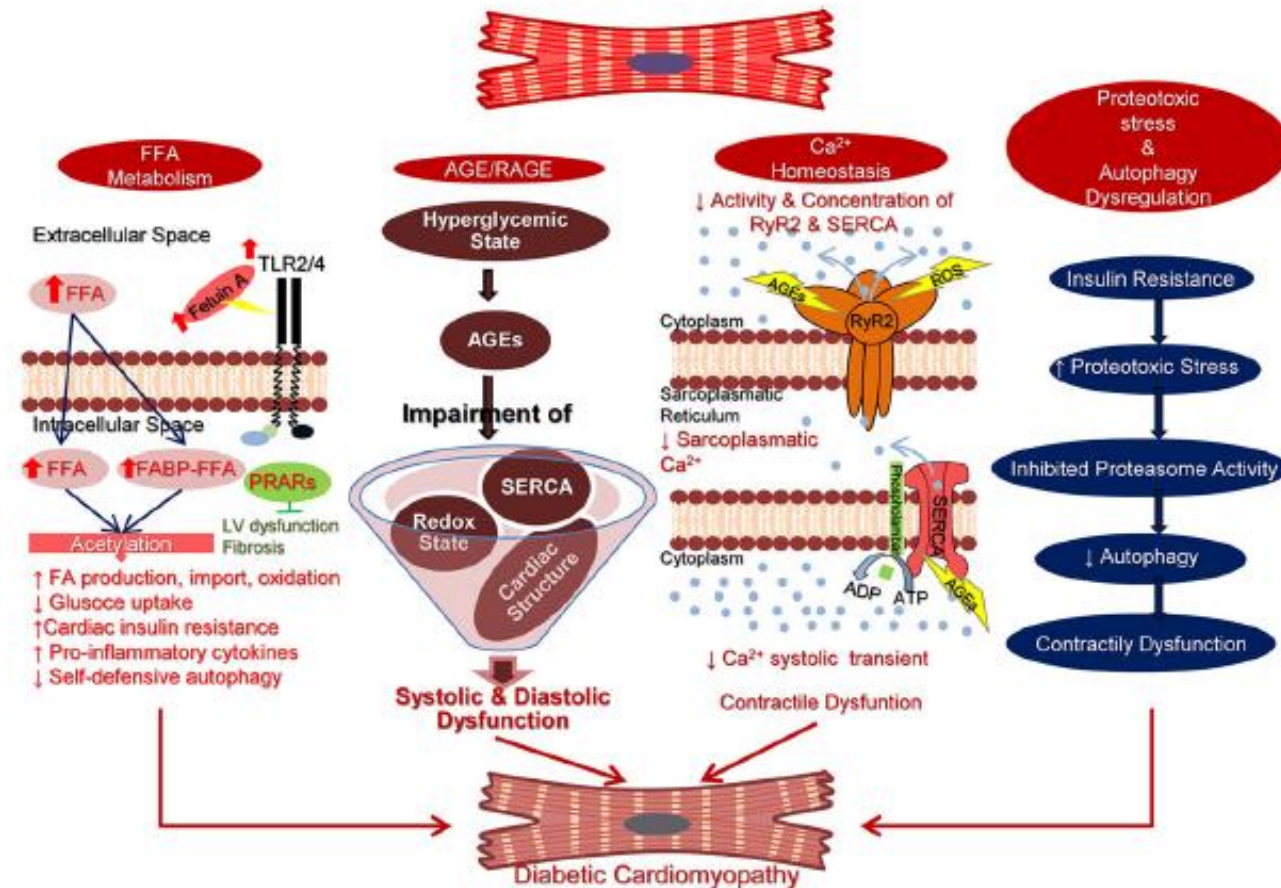
Interrelationship between diabetes mellitus and heart failure: the role of peroxisome proliferator-activated receptors in left ventricle performance

Evangelos Oikonomou¹  · Konstantinos Mourouzis¹ · Petros Fountoulakis¹ · Georgios Angelos Papamikroulis¹ · Gerasimos Siasos¹ · Alexis Antonopoulos¹ · Georgia Vogiatzi¹ · Sotiris Tsalamadris¹ · Manolis Vavuranakis¹ · Dimitris Tousoulis¹

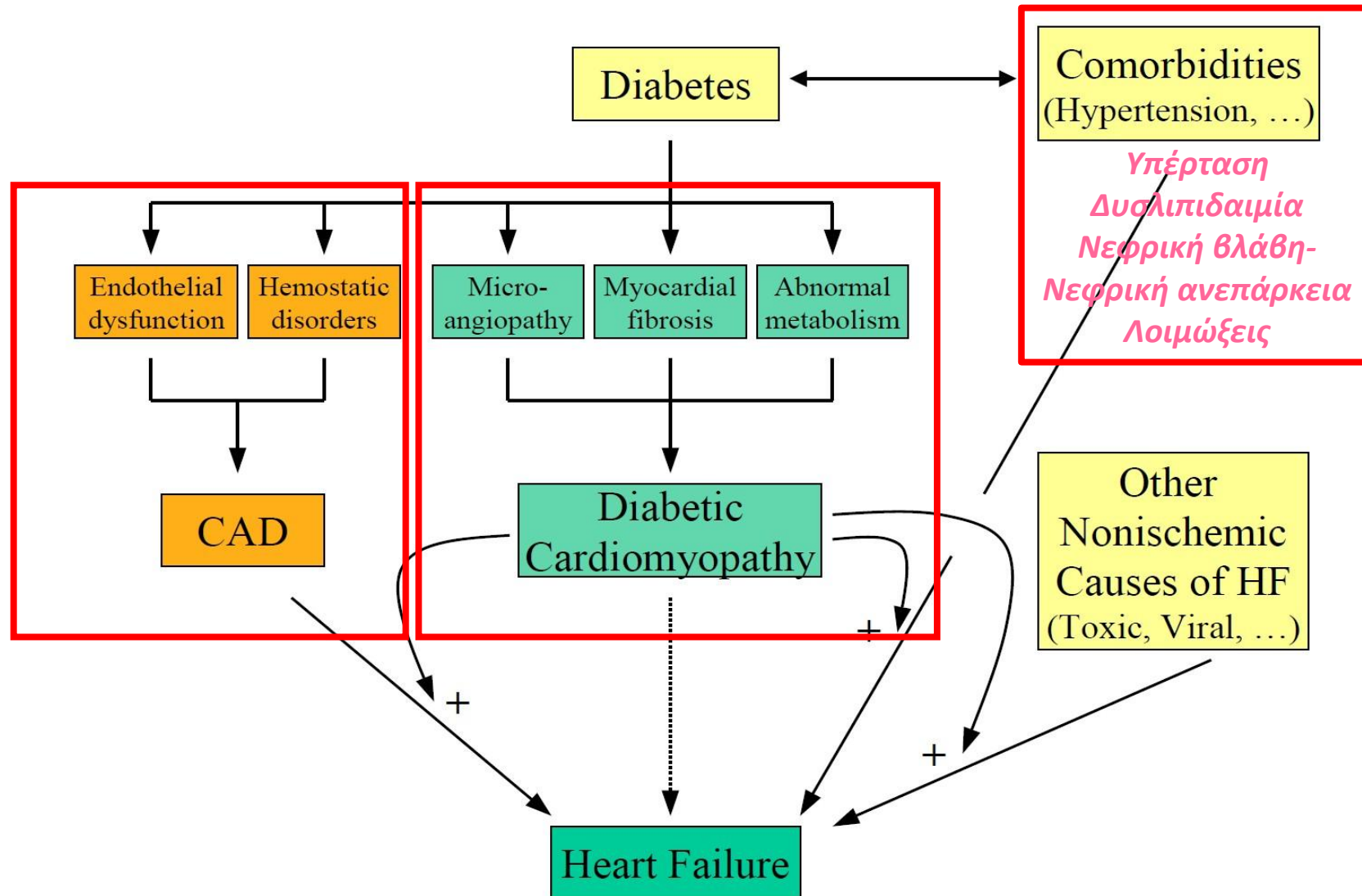


Interrelationship between diabetes mellitus and heart failure: the role of peroxisome proliferator-activated receptors in left ventricle performance

Evangelos Oikonomou¹  · Konstantinos Mourouzis¹ · Petros Fountoulakis¹ · Georgios Angelos Papamikroulis¹ · Gerasimos Siasos¹ · Alexis Antonopoulos¹ · Georgia Vogiatzi¹ · Sotiris Tsalamadris¹ · Manolis Vavuranakis¹ · Dimitris Tousoulis¹



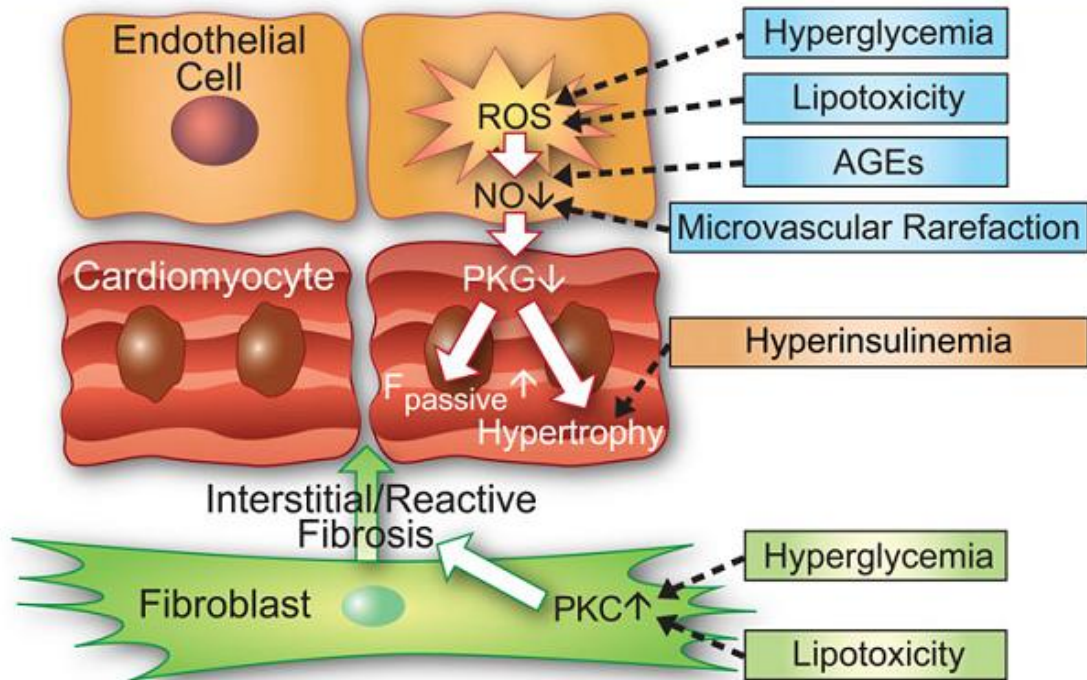
Γιατί οι Διαβητικοί ασθενείς αναπτύσσουν ΚΑ;



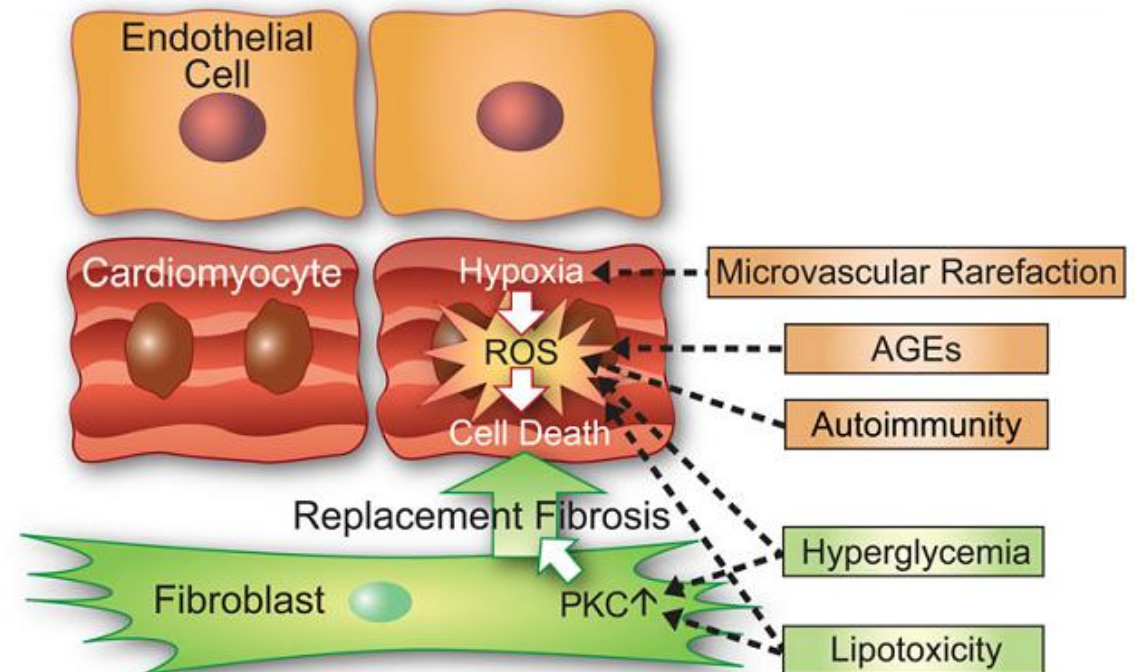
Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes

Petar M. Seferović¹ and Walter I. Paulus^{2*}

Clinical DMCMP with Restrictive/HFPEF Phenotype

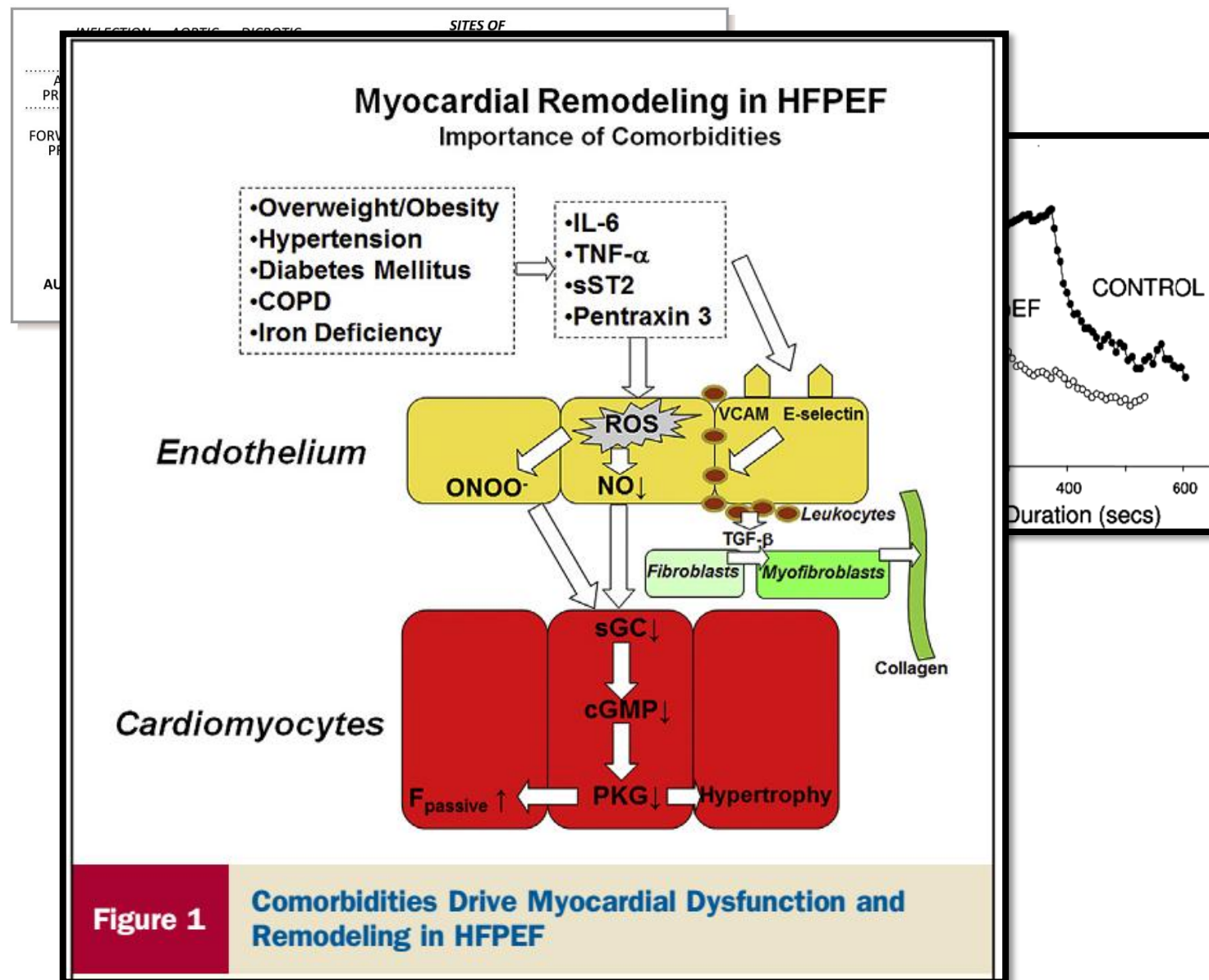


Clinical DMCMP with Dilated/HFREF Phenotype



Καρδιακή Ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης Ετερογένεια Παθοφυσιολογικών Μηχανισμών

1. Διαστολική Δυσλειτουργία
2. ↑Αρτηριακή Σκληρία
3. Διαταραχή κοιλιο-αρτηριακής σύζευξης
4. Συστολική Δυσλειτουργία
5. Διαταραχή εφεδρείας στην άσκηση
6. Χρονότροπη ανεπάρκεια
7. Πνευμονική Υπέρταση
8. Υπερφόρτωση όγκου
9. Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία



Relationship of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction

STATE-OF-THE-ART REVIEW

CENTRAL ILLUSTRATION The Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction



Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)

- Pro-inflammatory state
- Endothelial dysfunction
- Excess epicardial adipose
- Preload reserve failure
- Spontaneous portosystemic shunts
- Peripheral and pulmonary arteriovenous shunts



Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)

- Early diastolic relaxation (e') velocity
- Lower systolic velocity (s')
- Lower LV global longitudinal strain
- Lower strain rate in systole (G-SRsys)
- Higher LV filling pressure
- Myocardial remodeling
- Higher LV mass index
- Higher LV fibrosis size

Obstructive HFpEF phenotype

- Preload reserve failure
- High normal LVEF at rest and exercise
- High normal cardiac output at rest but impaired cardiac output augmentation with activity
- Low levels of natriuretic peptides

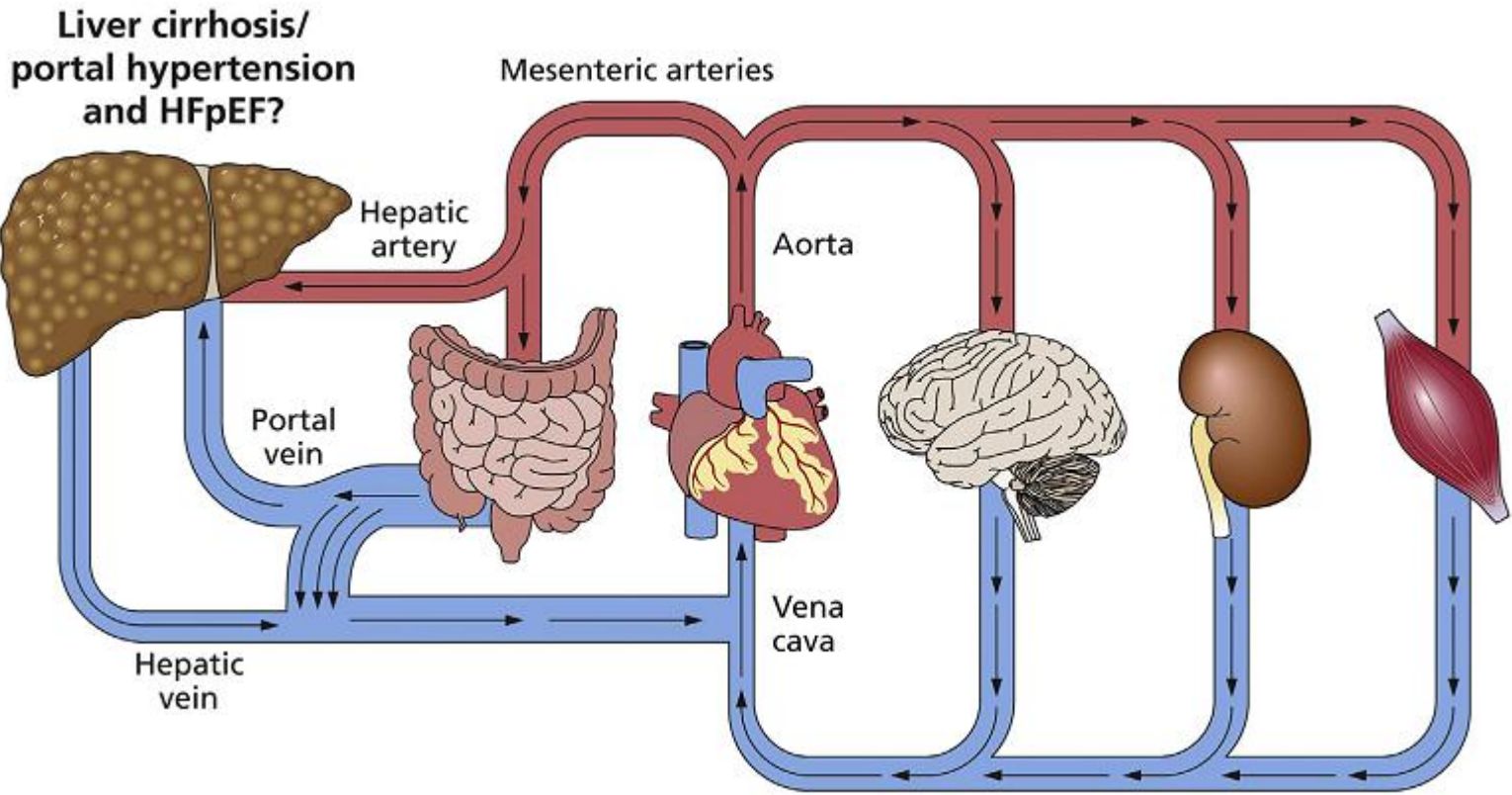
Metabolic HFpEF phenotype

- Inflammation
- Increased epicardial adipose tissue and pericardial restraint
- Higher pulmonary artery, right atrial and pulmonary capillary wedge pressures at rest and with exercise
- Cardiac metabolic remodeling

Advanced liver disease/cirrhosis HFpEF phenotype

- Spontaneous portosystemic shunts
- Pulmonary hypertension
- Increased arterial blood flow and decreased systemic vascular resistance
- High normal cardiac output at rest but impaired cardiac output augmentation with activity

Salah, H.M. et al. J Am Coll Cardiol Basic Trans Science. 2021;6(11):918-932.



With the progression of liver fibrosis and the development of liver cirrhosis, spontaneous portosystemic and arteriovenous shunts form with resultant hemodynamic changes characterized by a state of high cardiac output at rest. A pattern of hepatic flow obstruction also occurs with the progression of liver fibrosis, resulting in preload reserve failure and lack augmentation of cardiac output in response to stress.

HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction.

Επιδημιολογία

Σχέση δόσης–απόκρισης μεταξύ δείκτη μάζας σώματος και επίπτωσης καρδιακής ανεπάρκειας

Framingham Heart Study · 5.881 άτομα · 14 έτη · 496 νέα περιστατικά

+5% στους άνδρες **+7%** στις γυναίκες

αύξηση της επίπτωσης καρδιακής ανεπάρκειας ανά μονάδα δείκτη μάζας σώματος, μετά από διόρθωση για τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου.

Παχύσαρκοι έναντι φυσιολογικού ΔΜΣ: HR 1,90 (1,30–2,79) στους άνδρες και 2,12 (1,51–2,97) στις γυναίκες.

Μετα-ανάλυση δόσης–απόκρισης · 23 προοπτικές μελέτες · 647.388 άτομα

- Ανά 5 kg/m² δείκτη μάζας σώματος: RR 1,41 (95% ΔΕ 1,34–1,47)
- Ανά 10 cm περιμέτρου μέσης: RR 1,29 (1,21–1,37)
- Ανά 0,1 μονάδα λόγου μέσης προς ισχία: RR 1,29 (1,13–1,47)
- Μη γραμμική σχέση (p<0,0001) με φαινόμενο κατώφλι στα 23–24 kg/m²

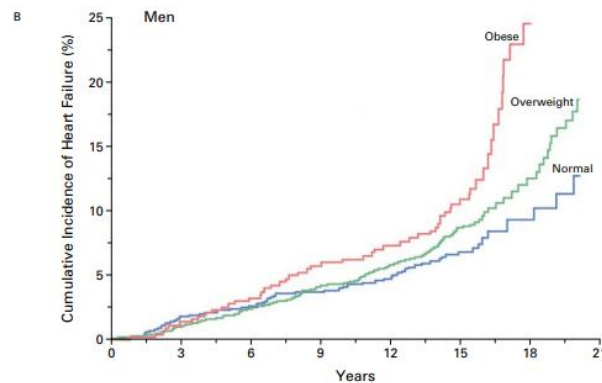
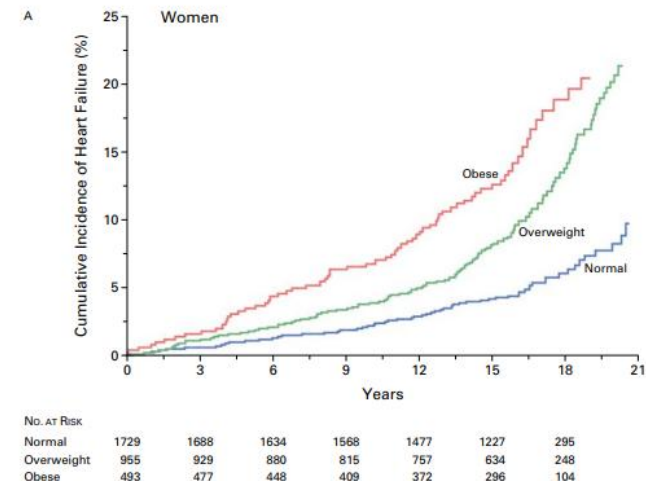
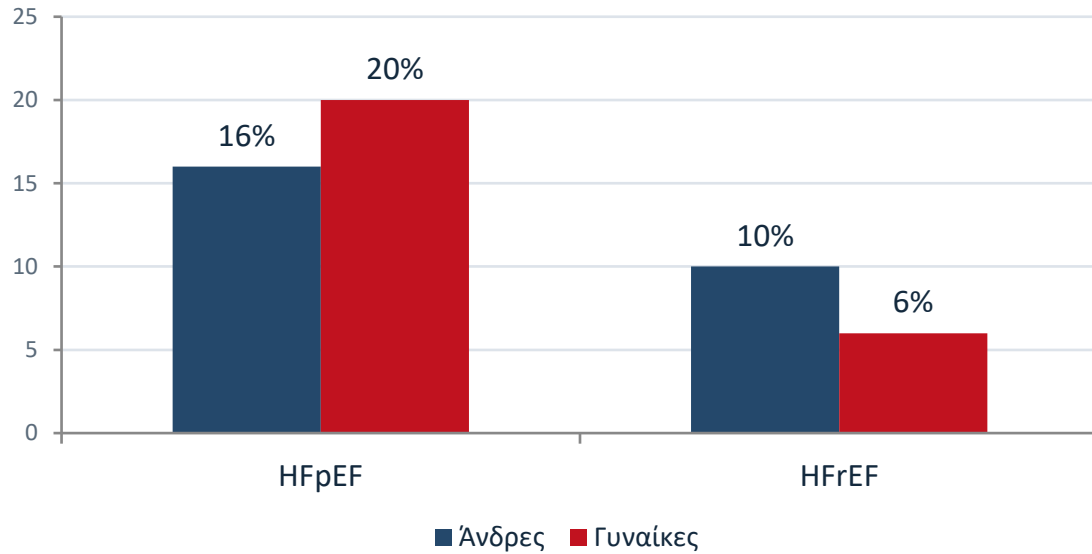


Figure 1. Cumulative Incidence of Heart Failure According to Category of Body-Mass Index at the Base-Line Examination. The body-mass index was 18.5 to 24.9 in normal subjects, 25.0 to 29.9 in overweight subjects, and 30.0 or more in obese subjects.



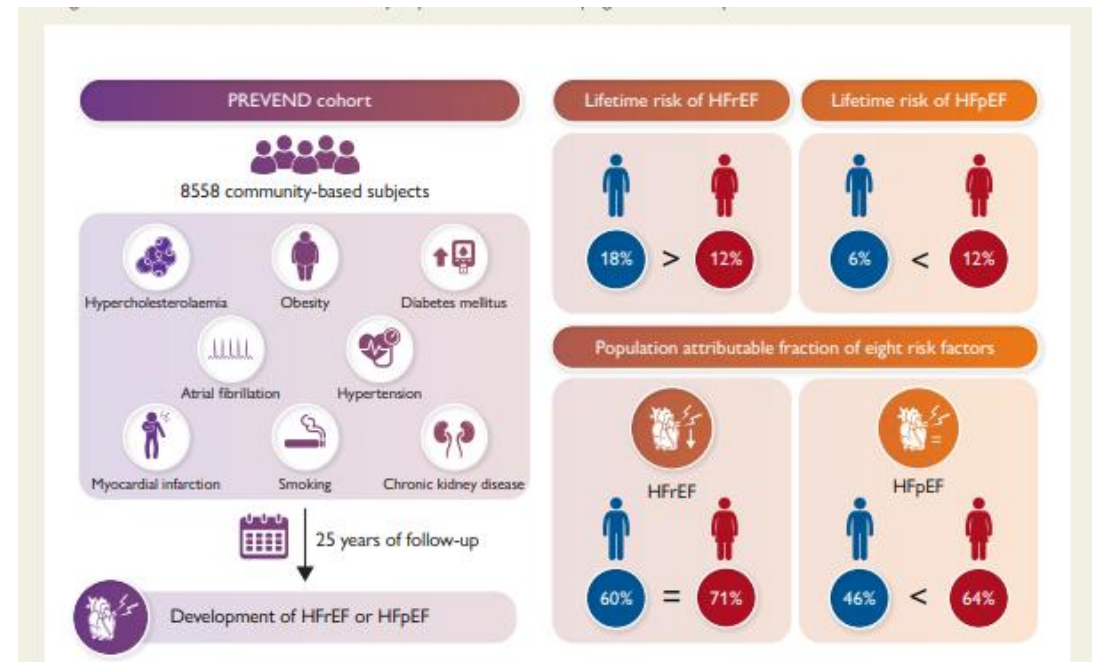
Αποδιδόμενο πληθυσμιακά κλάσμα κατά φαινότυπο και φύλο

Αποδιδόμενο πληθυσμιακά κλάσμα της παχυσαρκίας
(PREVEND, 25 έτη)



PREVEND · 8.558 άτομα · 804 νέα περιστατικά καρδιακής ανεπάρκειας

- Στην HFpEF, η αρτηριακή υπέρταση και η παχυσαρκία αποτελούν τους δύο ισχυρότερους παράγοντες, και στα δύο φύλα.



Τεκμηρίωση αιτιολογικής σχέσης: μενδελιανή τυχαιοποίηση

UK Biobank · 367.703 συμμετέχοντες · 96 γενετικοί δείκτες του δείκτη μάζας σώματος · 14 καρδιαγγειακές εκβάσεις

Η καρδιακή ανεπάρκεια κατετάγη δεύτερη κατά μέγεθος επίδρασης: **OR 1,13 (95% ΔΕ 1,08–1,17) ανά kg/m²**



Η λιπώδης μάζα καθορίζει τον κίνδυνο

Οι συσχετίσεις οδηγήθηκαν από τον δείκτη λιπώδους μάζας.

Ο δείκτης άλιπης μάζας εμφάνισε αντίστροφη συσχέτιση με την κολπική μαρμαρυγή, το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και το ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής.



Η μέθοδος είναι ανθεκτική στο «παράδοξο»

Τα αλληλόμορφα κατανέμονται τυχαία κατά τη σύλληψη. Η αντίστροφη αιτιότητα και η επιλεκτική επιβίωση, που ενοχοποιούνται για το παράδοξο της παχυσαρκίας, δεν μπορούν να νοθεύσουν το αποτέλεσμα — όπως επισημαίνουν ρητά οι συγγραφείς.



Θεραπευτική συνέπεια

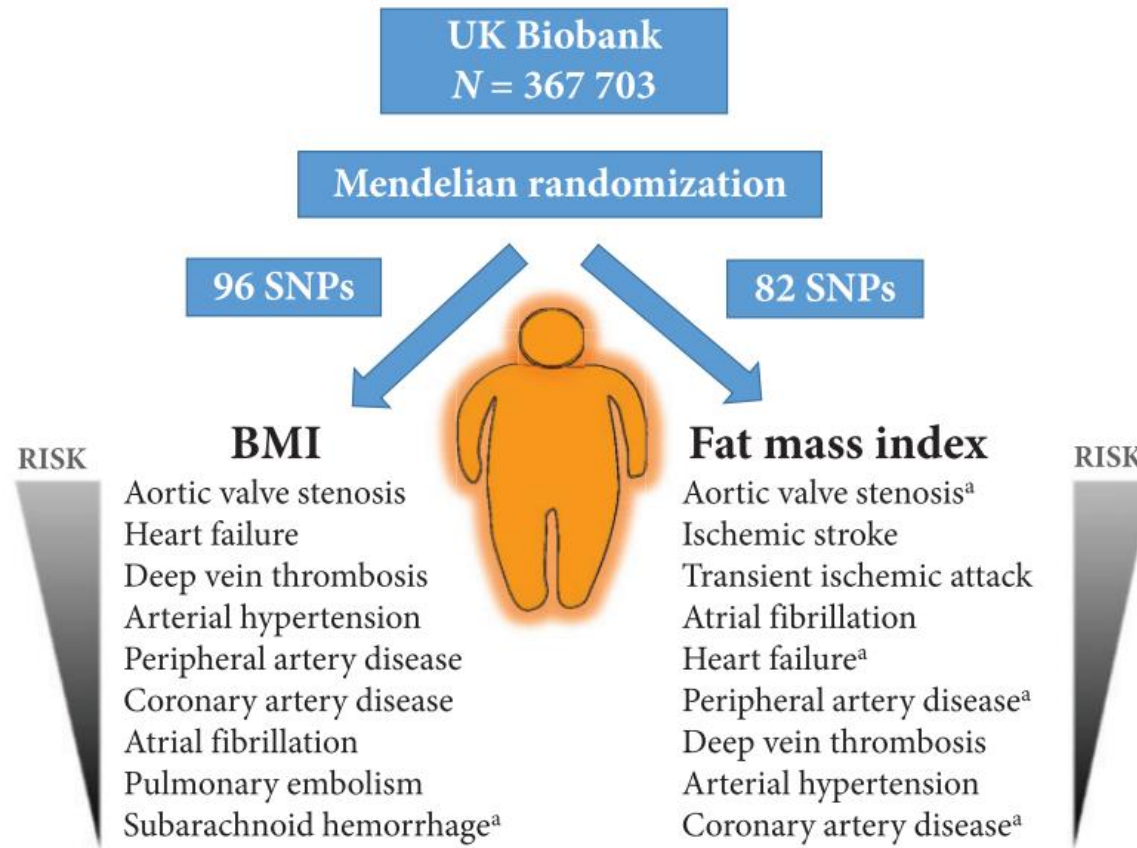
Εφόσον η σχέση είναι αιτιολογική, η περίσσεια λιπώδους ιστού συνιστά τροποποιήσιμο θεραπευτικό στόχο και όχι απλώς δείκτη κινδύνου

— υπόθεση που ελέγχθηκε στη συνέχεια από τις μελέτες των ινκρετινικών θεραπειών.

Τεκμηρίωση αιτιολογικής σχέσης: μενδελιανή τυχαιοποίηση

UK Biobank · 367.703 συμμετέχοντες · 96 γενετικοί δείκτες του δείκτη μάζας σώματος · 14 καρδιαγγειακές εκβάσεις

Η καρδιακή ανεπάρκεια κατετάγη δεύτερη κατά μέγεθος επίδρασης: **OR 1,13 (95% ΔΕ 1,08–1,17) ανά kg/m²**



Το παράδοξο της παχυσαρκίας: μεθοδολογική επανεκτίμηση

Όταν το μέτρο είναι ο δείκτης μάζας σώματος

- **PARADIGM-HF (HFrEF):** αναγνωρίζεται φαινομενικό πλεονέκτημα επιβίωσης στους ασθενείς με ΔΜΣ ≥ 25 , το οποίο όμως εξαλείφεται μετά από διόρθωση για τους λοιπούς προγνωστικούς παράγοντες, και κυρίως για τα νατριουρητικά πεπτίδια.
- Σε προοπτική κοόρτη ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας (560 ασθενείς, διάμεση παρακολούθηση 43 μήνες) η παχυσαρκία συνοδεύθηκε από 50% χαμηλότερο κίνδυνο μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων: HR 0,50 (95% ΔΕ 0,32–0,98· $p=0,01$).
- Το φαινόμενο υπάρχει· το ερώτημα αφορά το τι μετρά ο δείκτης BMI.

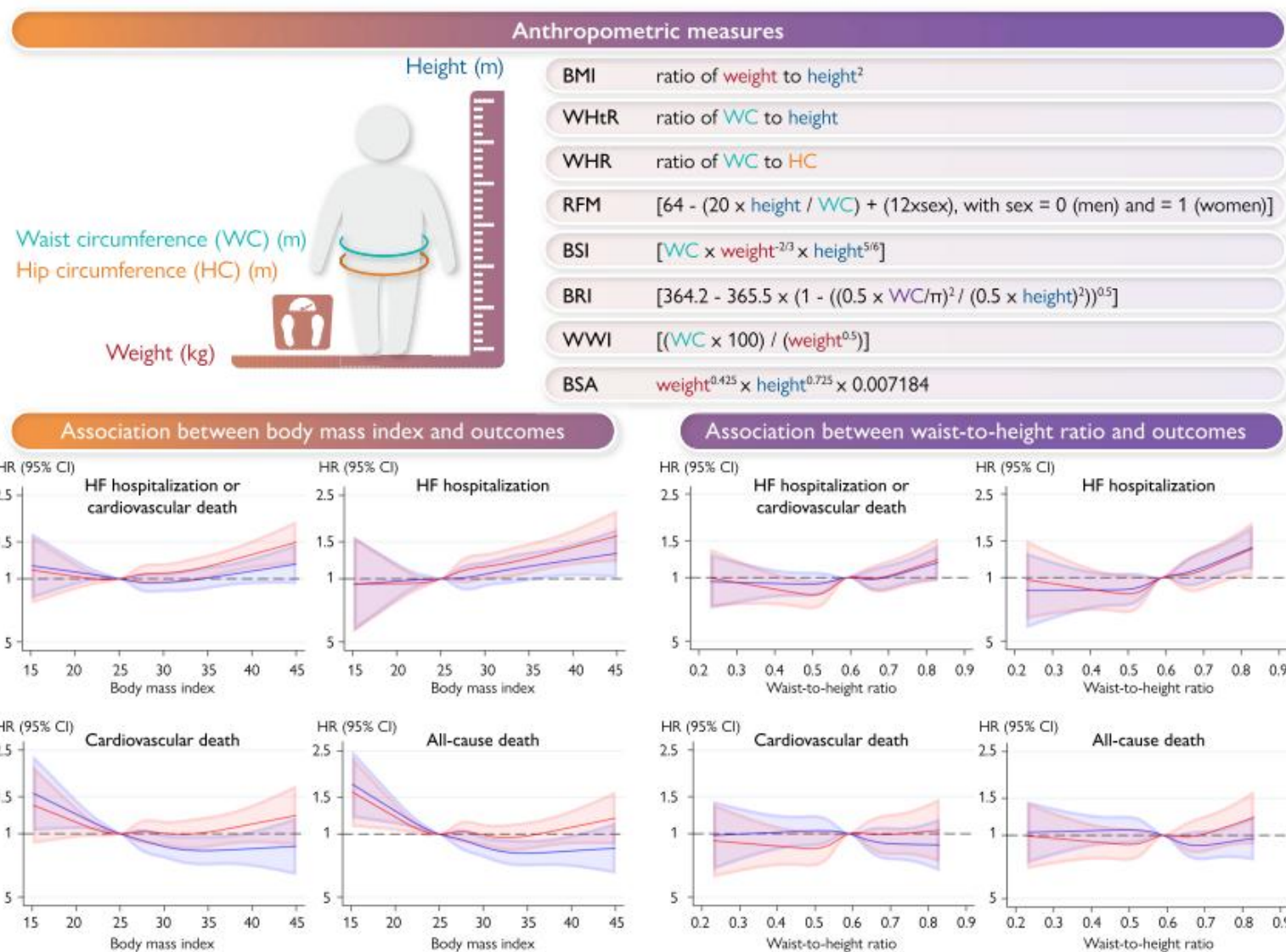
Όταν το μέτρο είναι ο λόγος μέσης προς ύψος

Νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια: HR 1,39 (1,06–1,81)

Το φαινομενικό πλεονέκτημα εξαλείφεται και η βλαπτική επίδραση της περίσσειας λιπώδους ιστού επανεμφανίζεται.

Δεν τεκμηριώνεται παράδοξο επιβίωσης όταν χρησιμοποιούνται εναλλακτικά ανθρωπομετρικά κριτήρια.

Anthropometric measures and adverse outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: revisiting the obesity paradox



Επιπολασμός της περίσσειας λιπώδους ιστού εντός του πληθυσμού της HFpEF

47%

παχυσαρκία κατά δείκτη μάζας σώματος σε 16.919
συμμετέχοντες των μελετών **DELIVER, PARAGON-HF,**
TOPCAT-Americas και I-PRESERVE

95%

των ίδιων ασθενών εμφάνιζαν αυξημένο λόγο μέσης
προς ύψος ($\geq 0,5$).

89%

αυξημένος λόγος μέσης προς ύψος στη μελέτη
PVDOMICS (276 ασθενείς με HFpEF),

ενώ μόνο 60% είχαν ΔΜΣ ≥ 30 kg/m²

Ερμηνεία

- Η περίσσεια λιπώδους ιστού είναι σχεδόν καθολική στον πληθυσμό της HFpEF, αλλά παραμένει **«αόρατη»** σε περίπου τον μισό αυτού του πληθυσμού εάν χρησιμοποιηθεί αποκλειστικά ο δείκτης μάζας σώματος.

Από τον δείκτη μάζας σώματος στην έννοια της κλινικής παχυσαρκίας

Επιτροπή Lancet Diabetes & Endocrinology, 2025

- Η περίσσεια λιπώδους ιστού πρέπει να τεκμηριώνεται με άμεση μέτρηση σωματικού λίπους ή με τουλάχιστον ένα ανθρωπομετρικό κριτήριο επιπλέον του ΔΜΣ.
- Σε ΔΜΣ άνω των 40 kg/m^2 η περίσσεια λιπώδους ιστού μπορεί να θεωρηθεί δεδομένη.

Προκλινική παχυσαρκία

Περίσσεια λιπώδους ιστού με διατηρημένη λειτουργία οργάνων. Κατάσταση αυξημένου κινδύνου, με αντίστοιχα διαφορετικές θεραπευτικές προτεραιότητες.

Κλινική παχυσαρκία

Χρόνια, συστηματική νόσος με τεκμηριωμένη διαταραχή της λειτουργίας ιστών ή οργάνων αποδιδόμενη στην περίσσεια λιπώδους ιστού.
Η HFpEF με παχυσαρκία αποτελεί τυπικό παράδειγμα.

Γιατί αφορά τον καρδιολόγο

- Ο ασθενής με HFpEF και ΔΜΣ 28 kg/m^2 αλλά περίμετρο μέσης 108 cm δεν ταξινομείται ως παχύσαρκος, ενώ φέρει το πλήρες αιμοδυναμικό και φλεγμονώδες φορτίο της περισίσειας λιπώδους ιστού.
- Αντιστρόφως, ο ασθενής με υψηλό ΔΜΣ και υψηλή άλιπη μάζα δεν φέρει τον ίδιο κίνδυνο.
- Το κριτήριο εισόδου των τυχαιοποιημένων μελετών παραμένει ωστόσο ο ΔΜΣ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$,

Published in final edited form as:

Lancet Diabetes Endocrinol. 2025 March ; 13(3): 221–262. doi:10.1016/S2213-8587(24)00316-4.

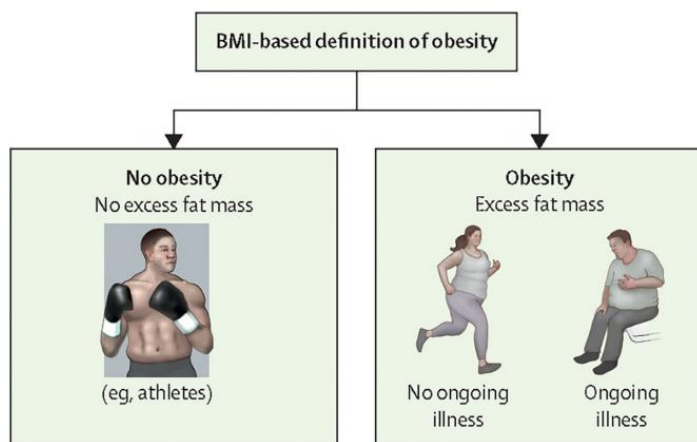
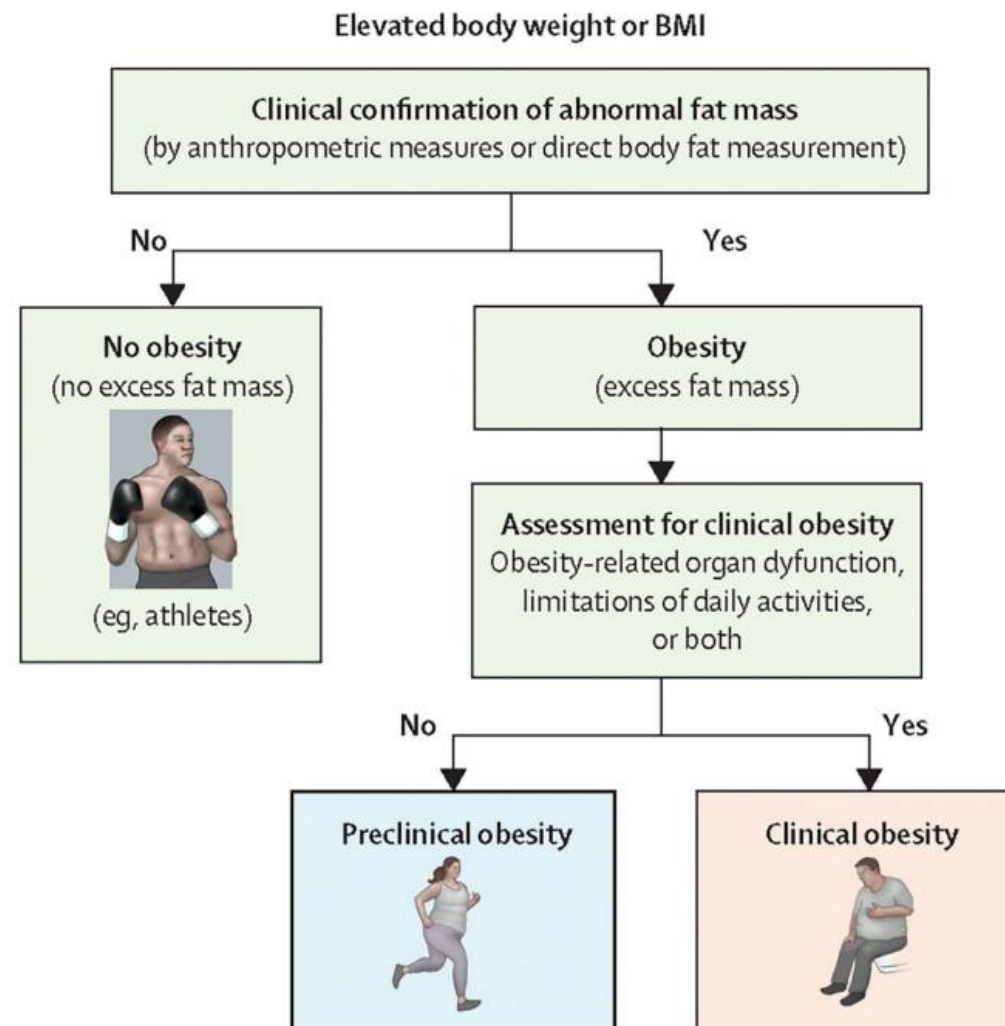


Figure 2: Limitations of the BMI-based definition of obesity

The current BMI-based definition of obesity (eg, BMI >30 kg/m²) can both underestimate and overestimate adiposity and underdiagnose and overdiagnose illness. BMI does not

	Preclinical obesity	Clinical obesity
Excess adiposity	✓  + ✓  (BMI) (Waist circumference, etc)	✓  + ✓  (BMI) (Waist circumference, etc)
Mechanisms and pathophysiology	Alterations of cells and tissue → Alterations of organ structure	Alterations of organ function → End-organ damage
Clinical manifestations	Minor or absent (substantially preserved organ function)	Signs and symptoms Limitations of daily activities Complications
Detection and diagnosis	Anthropometrics, medical history, review of organ systems, and further diagnostic assessment as needed   	  



Τα διαμερίσματα του λιπώδους ιστού δεν είναι ισοδύναμα

Υποδόριο

Το μεγαλύτερο διαμέρισμα.

Λειτουργεί ως μεταβολικά ασφαλής δεξαμενή αποθήκευσης.

Σπλαχνικό

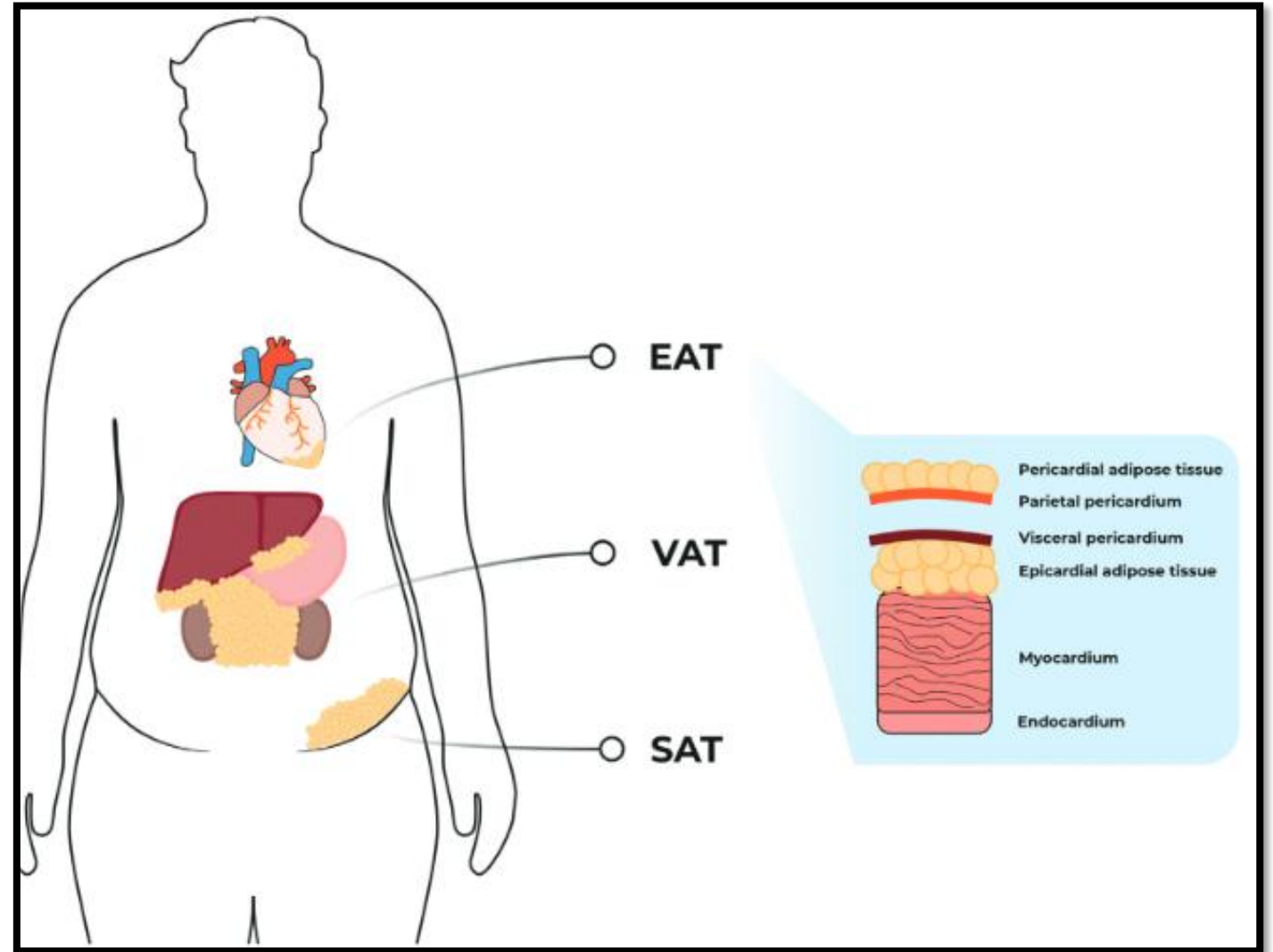
Μεταβολικά ενεργός, με έντονη έκκριση προφλεγμονωδών αδιποκινών και ελεύθερων λιπαρών οξέων προς την πυλαία κυκλοφορία.

Οδηγεί την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη συστηματική φλεγμονή.

Επικαρδιακό

Σε άμεση ανατομική συνέχεια με το μυοκάρδιο και τα στεφανιαία αγγεία, χωρίς παρεμβαλλόμενη περιτονία.

Ασκεί τοπική παρακρινή δράση και ταυτόχρονα μηχανικό περιορισμό εντός του περικαρδιακού χώρου.



Epicardial Adipose Tissue and Outcome in Heart Failure With Mid-Range and Preserved Ejection Fraction

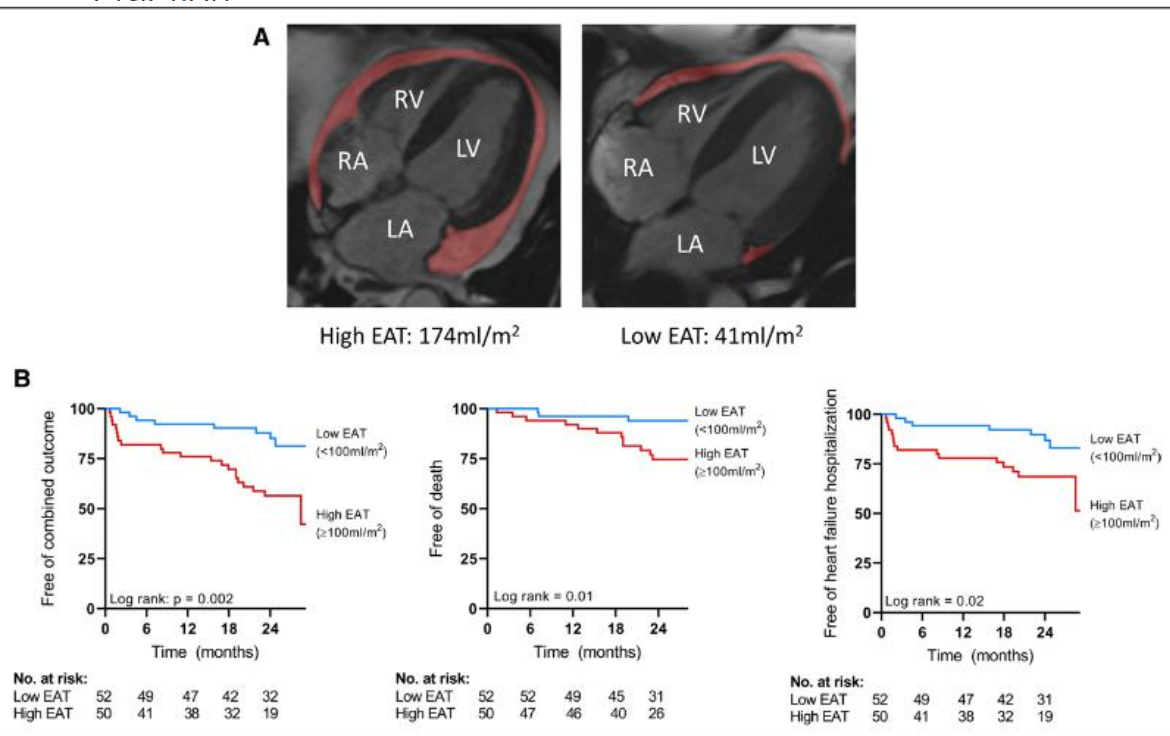
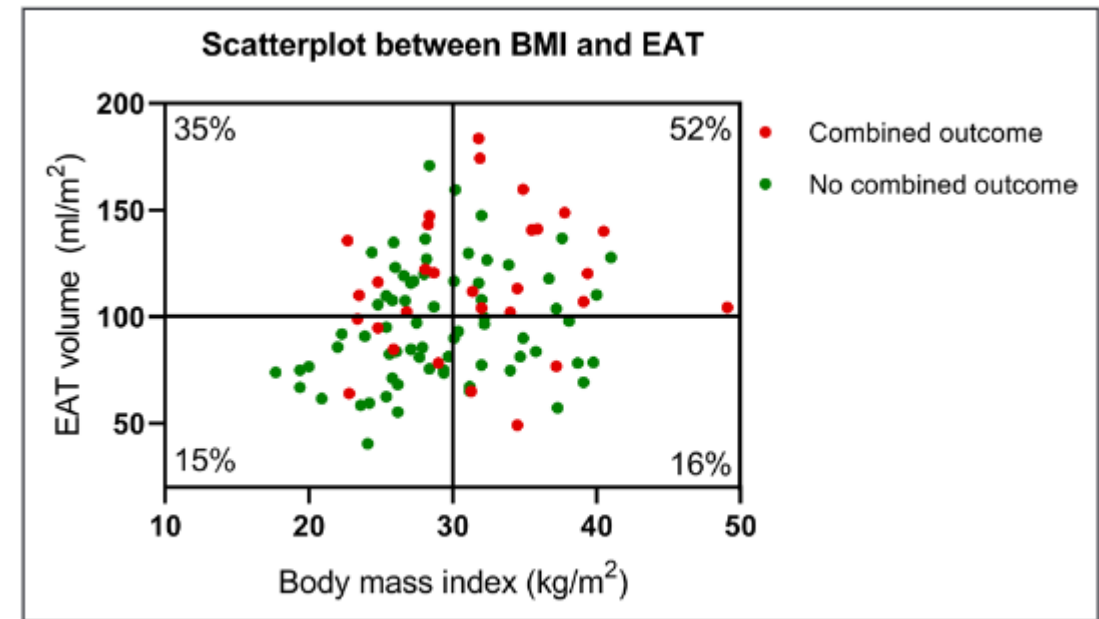


Figure 1. Typical examples of high and low epicardial adipose tissue (EAT) and Kaplan-Meier curves based on high or low EAT.



Κλινική τεκμηρίωση της σημασίας της κατανομής

- Ο όγκος του επικαρδιακού λιπώδους ιστού, ποσοτικοποιημένος με μαγνητική τομογραφία σε 105 ασθενείς με HFmrEF ή HFpEF, προέβλεψε το σύνθετο τελικό σημείο θανάτου ή νοσηλείας: HR 1,76 ανά σταθερά απόκλιση (1,24–2,50· $p=0,001$), και 1,61 (1,13–2,31· $p=0,009$) μετά από διόρθωση για ηλικία, φύλο και δείκτη μάζας σώματος.
- Η θνητότητα από κάθε αιτία ακολούθησε την ίδια κατεύθυνση: HR 2,06 (1,26–3,37· $p=0,004$).

Συστηματική φλεγμονή και μικροαγγειακό ενδοθήλιο

1

Παχυσαρκία και συνοδά νοσήματα
→ συστηματική προφλεγμονώδης κατάσταση

2

Φλεγμονή του στεφανιαίου μικροαγγειακού ενδοθηλίου

3

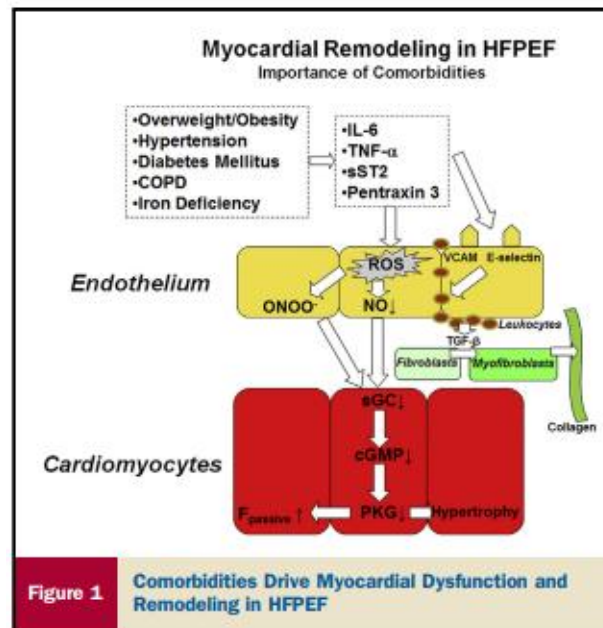
Μείωση βιοδιαθεσιμότητας NO,
cGMP και δραστηριότητας πρωτεϊνικής κινάσης G

4

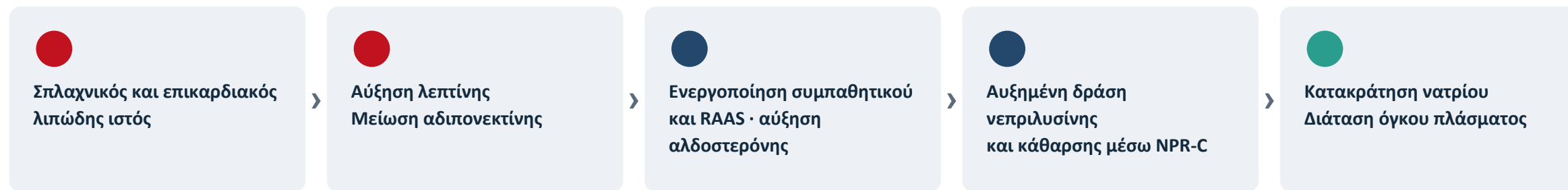
Υποφωσφορυλίωση τιτίνης και διάμεση ίνωση

5

Αυξημένη διαστολική δυσκαμψία → HFpEF



Ο άξονας λεπτίνης – αλδοστερόνης – νεπριλυσίνης



Θετική επανατροφοδότηση: η αλδοστερόνη και η νεπριλυσίνη προάγουν οι ίδιες τη λιπογένεση και τη δυσλειτουργία των λιποκυττάρων, ώστε ο κύκλος αυτοσυντηρείται.

Το αιμοδυναμικό αποτύπωμα

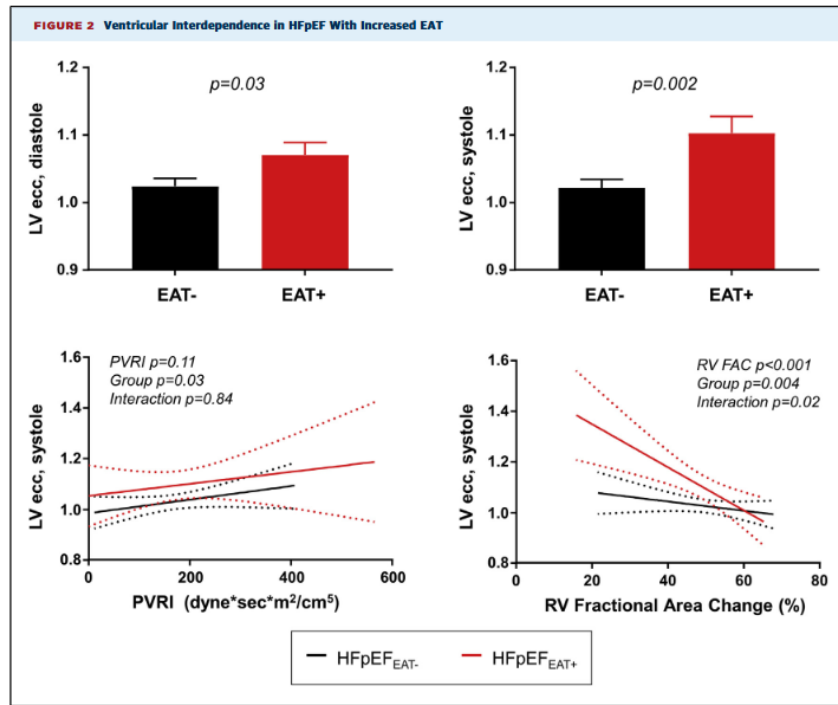
- Ο όγκος πλάσματος στην HFpEF επί παχυσαρκίας υπερβαίνει κατά περίπου 40% τον αντίστοιχο της HFpEF χωρίς παχυσαρκία (διάμεσες τιμές 3.907 έναντι 2.772 mL).
- Ο ίδιος άξονας προτείνεται ως ερμηνευτικό πλαίσιο και για τους τρεις φαινοτύπους καρδιακής ανεπάρκειας που παρατηρούνται επί παχυσαρκίας: HFpEF, HFpEF και καρδιακή ανεπάρκεια υψηλής παροχής.

Επικαρδιακός λιπώδης ιστός και περικαρδιακός περιορισμός

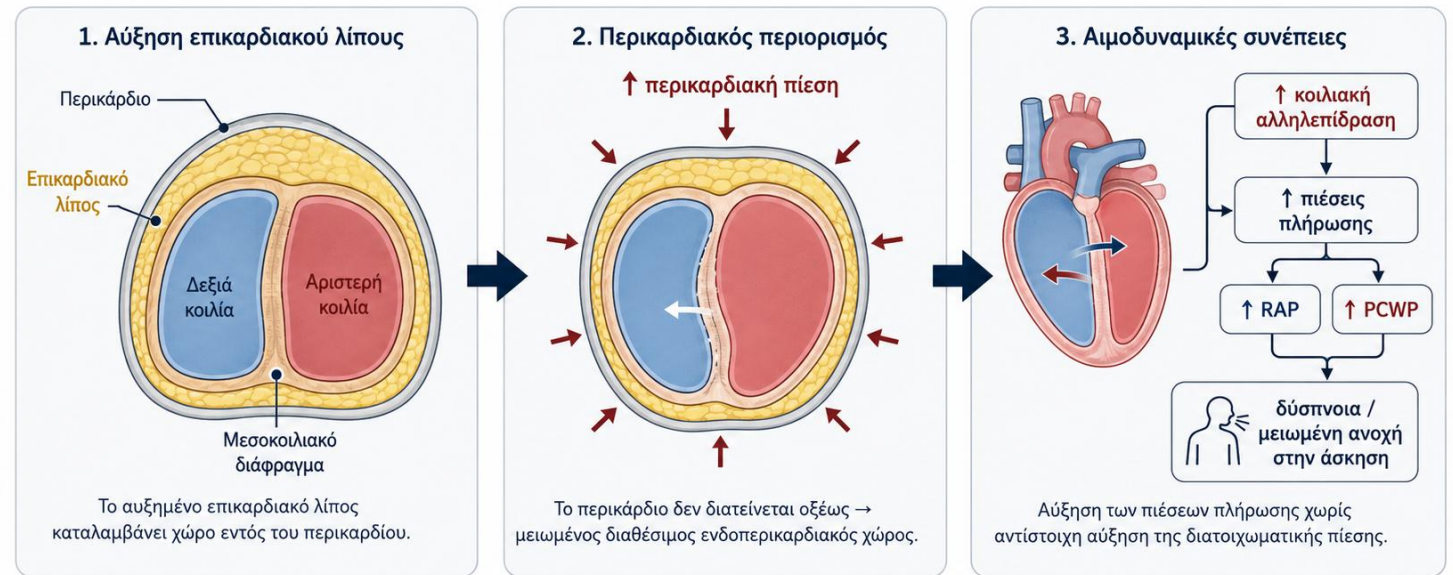
Ο μηχανισμός

Ο επικαρδιακός λιπώδης ιστός περιγράφεται ως χωροκατακτητική βλάβη εντός της καρδιακής κοιλότητας.

Όταν ο επικαρδιακός λιπώδης ιστός και οι δύο κοιλίες καταλαμβάνουν τον ίδιο μη ενδοτικό χώρο, η πίεση πλήρωσης αυξάνεται χωρίς αντίστοιχη αύξηση της διατοιχωματικής πίεσης, και οι δύο κοιλίες αλληλεπιδρούν μηχανικά.

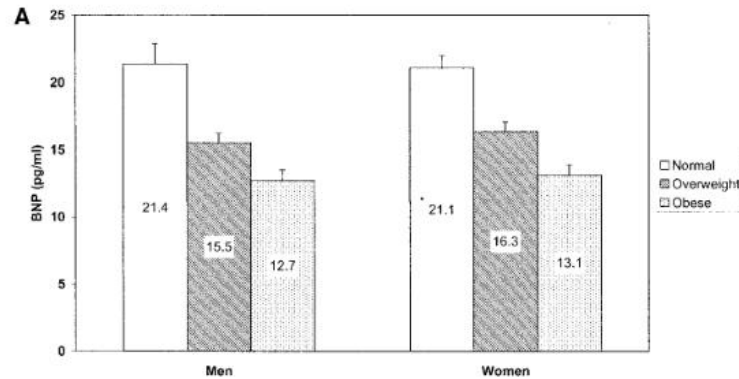
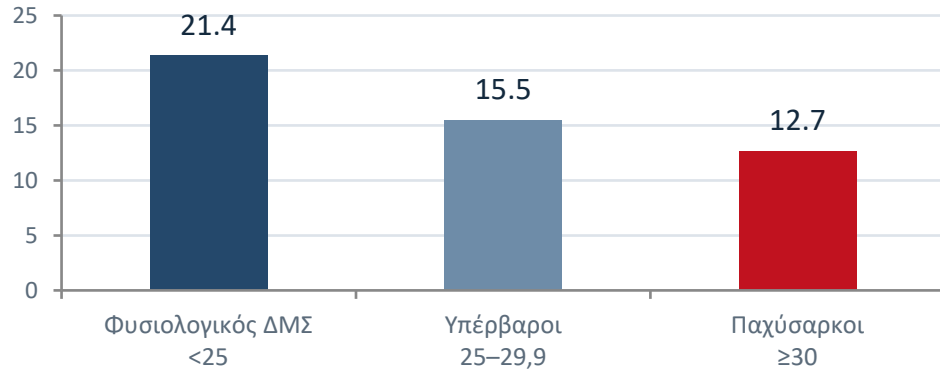


Επικαρδιακός λιπώδης ιστός και περικαρδιακός περιορισμός



Το έλλειμμα των νατριουρητικών πεπτιδίων

Διορθωμένο μέσο BNP σε άνδρες χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια
(n=3.389)



Μηχανισμοί

- Αυξημένη κάθαρση και αποδόμηση: υποδοχείς κάθαρσης NPR-C επί των λιποκυττάρων, αυξημένη δραστικότητα νεπριλυσίνης και του ενζύμου αποδόμησης της ινσουλίνης.
- Περικαρδιακός περιορισμός: το περικάρδιο αποφορτίζει το τοίχωμα, ώστε η σχέση διατοιχωματικής πίεσης προς NT-proBNP παραμένει πρακτικά ταυτόσημη με εκείνη της HFpEF χωρίς παχυσαρκία.

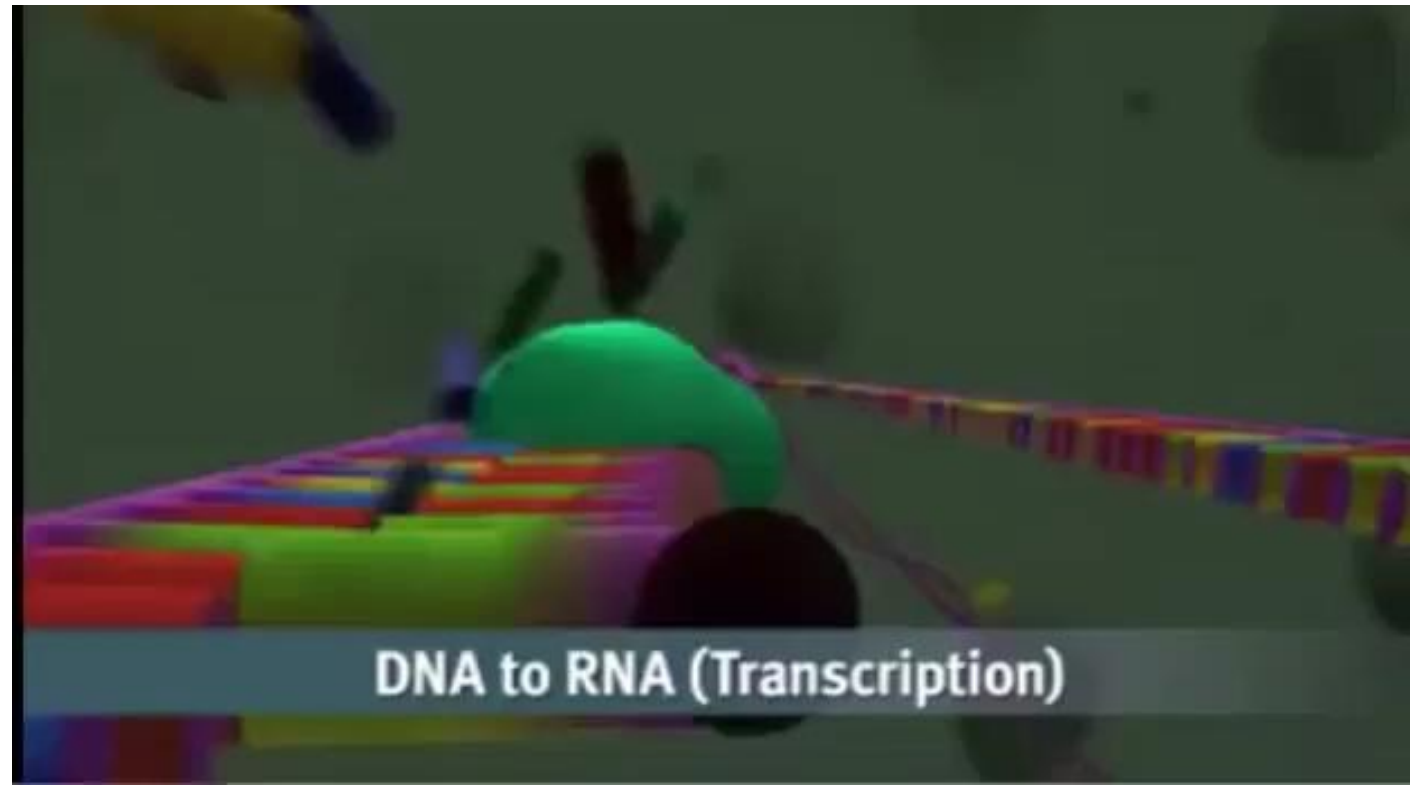
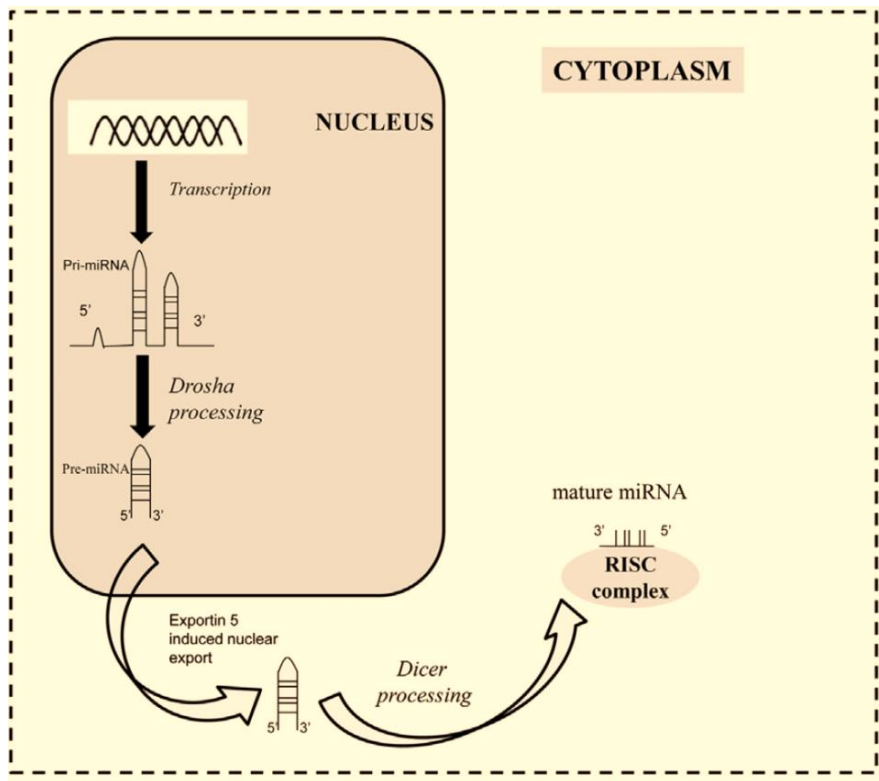
Διπλή σημασία: παθογενετικός μηχανισμός και ταυτόχρονα διαγνωστική παγίδα

Η μειωμένη νατριουρητική δραστικότητα δεν αποτελεί μόνο εργαστηριακό εύρημα: συμβάλλει ενεργά στην κατακράτηση νατρίου και στη διάταση του όγκου πλάσματος, δηλαδή αποτελεί τμήμα της ίδιας της νόσου.

MicroRNAs

*After the discovery of the first microRNA in *Caenorhabditis elegans* in 1993, many years passed before the role and mechanisms of action of microRNAs (miRNAs or miRs) were clarified.*

MicroRNAs (miRNAs) are tiny (20-22 nucleotide-long miRNA duplex) non-coding RNA molecules



*Economou EK, Oikonomou E, ...Tousoulis D.
Atherosclerosis. 2015 Jun 18;241(2):624-633*

Ένα miRNA μπορεί να επηρεάζει δεκάδες έως εκατοντάδες γονίδια!

Τα miRNA είναι μικρά μόρια RNA που ρυθμίζουν την έκφραση πολλών γονιδίων ταυτόχρονα, επηρεάζοντας σημαντικές βιολογικές διεργασίες.

Τι είναι το miRNA;

Τα miRNA είναι μικρά, μη κωδικοποιητικά RNA (~20–24 νουκλεοτίδια) που ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων σε μετα-μεταγραφικό επίπεδο.

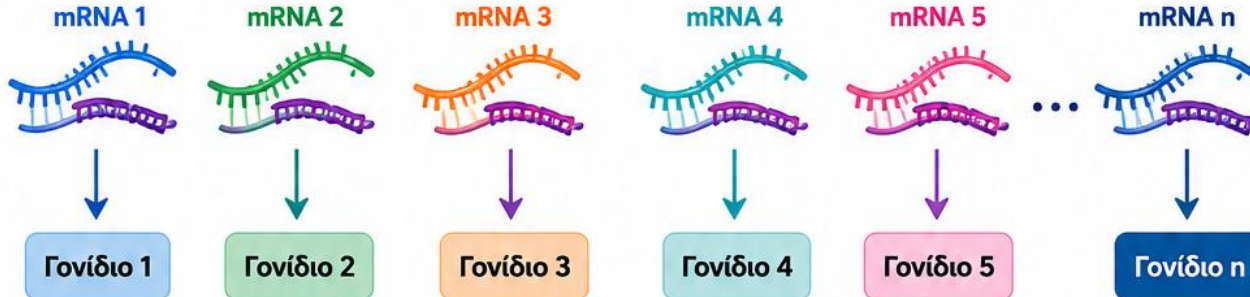


1 miRNA



1 miRNA μπορεί να ρυθμίζει δεκάδες έως εκατοντάδες γονίδια-στόχους

Πολλαπλοί γονιδιακοί στόχοι

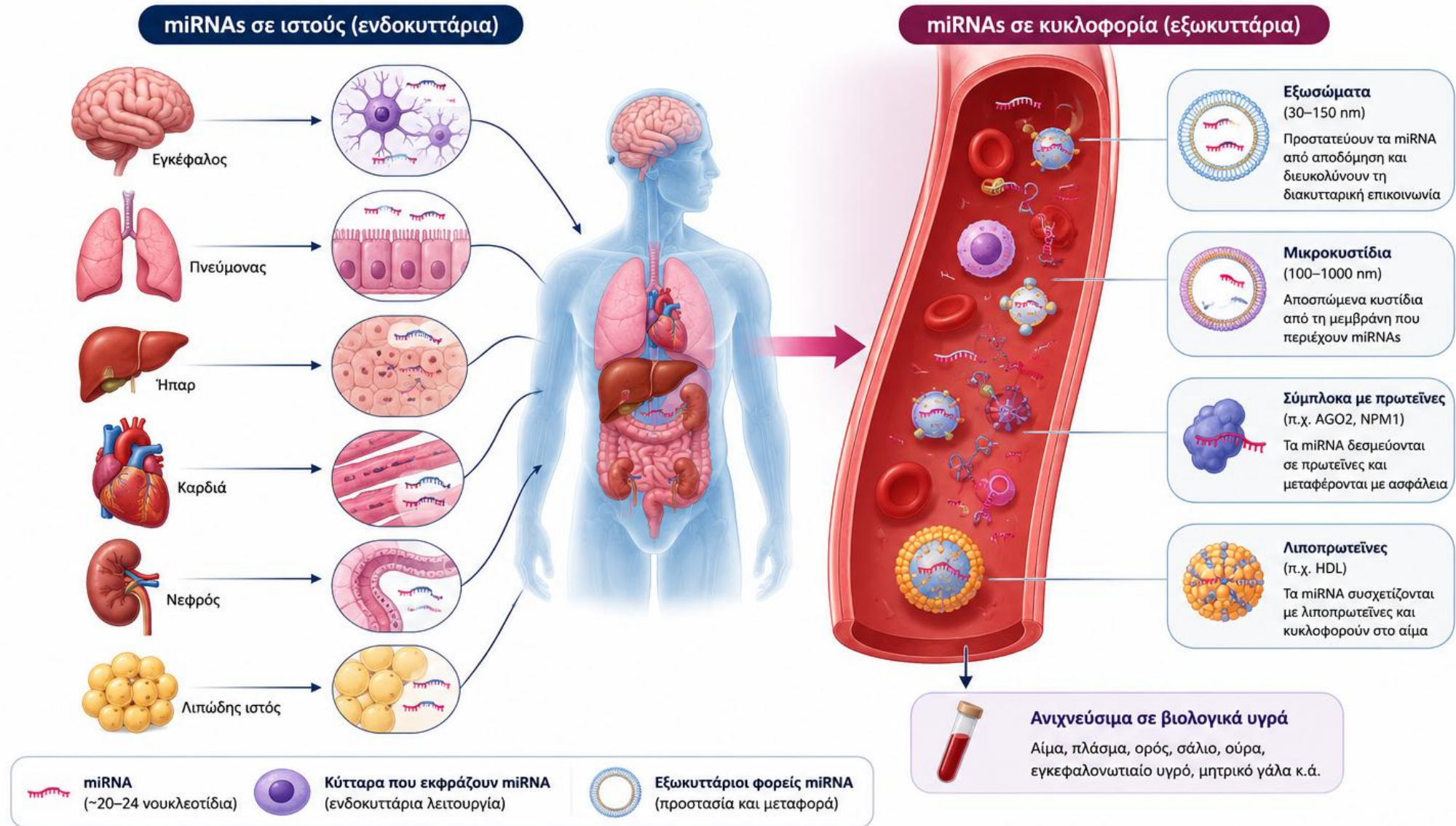


Με λίγα λόγια

Τα miRNA λειτουργούν ως “**ρυθμιστές δικτύων**”, επηρεάζοντας πολλαπλά γονίδια και συντονίζοντας πολύπλοκες βιολογικές διεργασίες.

Πού βρίσκονται τα microRNAs (miRNAs)

σε ιστούς και σε κυκλοφορία



Τα miRNAs είναι πανταχού παρόντα σε όλους τους ιστούς και μπορούν να ανιχνευθούν σταθερά στην κυκλοφορία, καθιστώντας τα πολύτιμους βιοδείκτες για διάγνωση και παρακολούθηση νόσων.



Expression of Circulating miR-21 and -29 and their Association with Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy

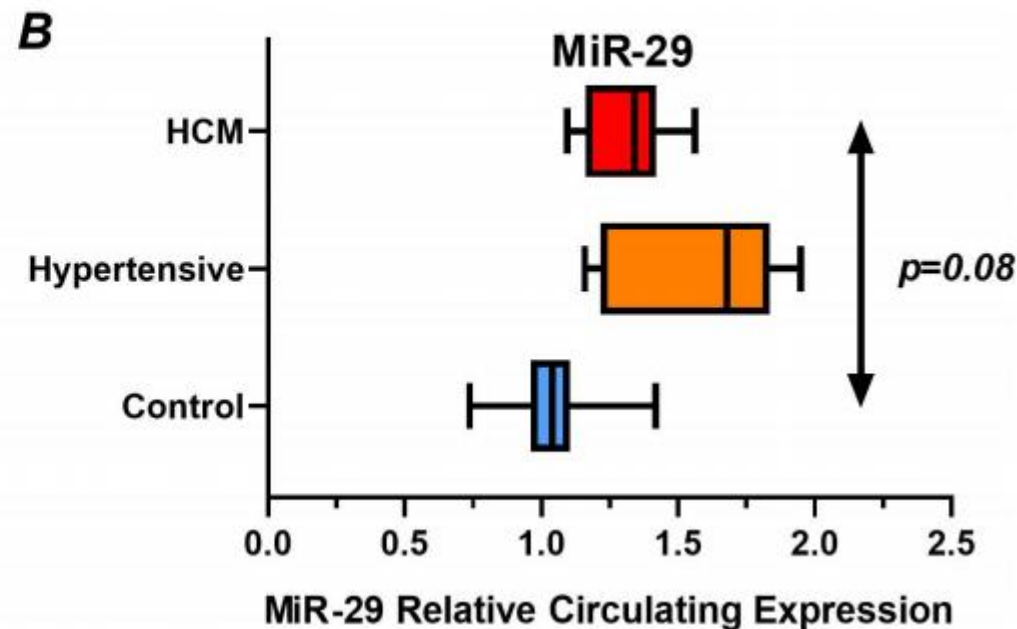
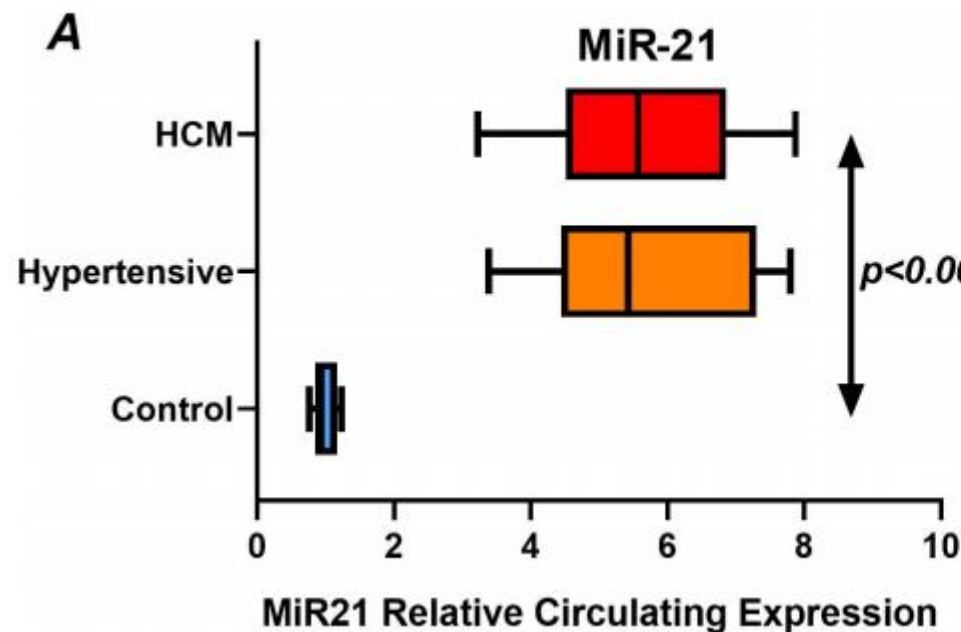


Andreas Angelopoulos¹, Evangelos Oikonomou², Alexios Antonopoulos¹, Panagiotis Theofilis¹, Konstantinos Zisimos^{2,*}, Ourania Katsarou², Maria Gazouli¹, George Lazaros¹, Paraskevi Papanikolaou¹, Gerasimos Siasos², Dimitris Tousoulis¹, Konstantinos Tsioufis¹ and Charalambos Vlachopoulos¹

Conclusion: MiR-21 was overexpressed in patients with HCM and hypertensive cardiomyopathy. Importantly, in patients with HCM, more extensive myocardial fibrosis was associated with higher levels of miR-21.

Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy

Current Medicinal Chemistry, 2024, Vol. 31, No. 25 3991



Expression of Circulating miR-21 and -29 and their Association with Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy



Andreas Angelopoulos¹, Evangelos Oikonomou², Alexios Antonopoulos¹, Panagiotis Theofilis¹, Konstantinos Zisimos^{2,*}, Ourania Katsarou², Maria Gazouli¹, George Lazaros¹, Paraskevi Papanikolaou¹, Gerasimos Siasos², Dimitris Tousoulis¹, Konstantinos Tsioufis¹ and Charalambos Vlachopoulos¹

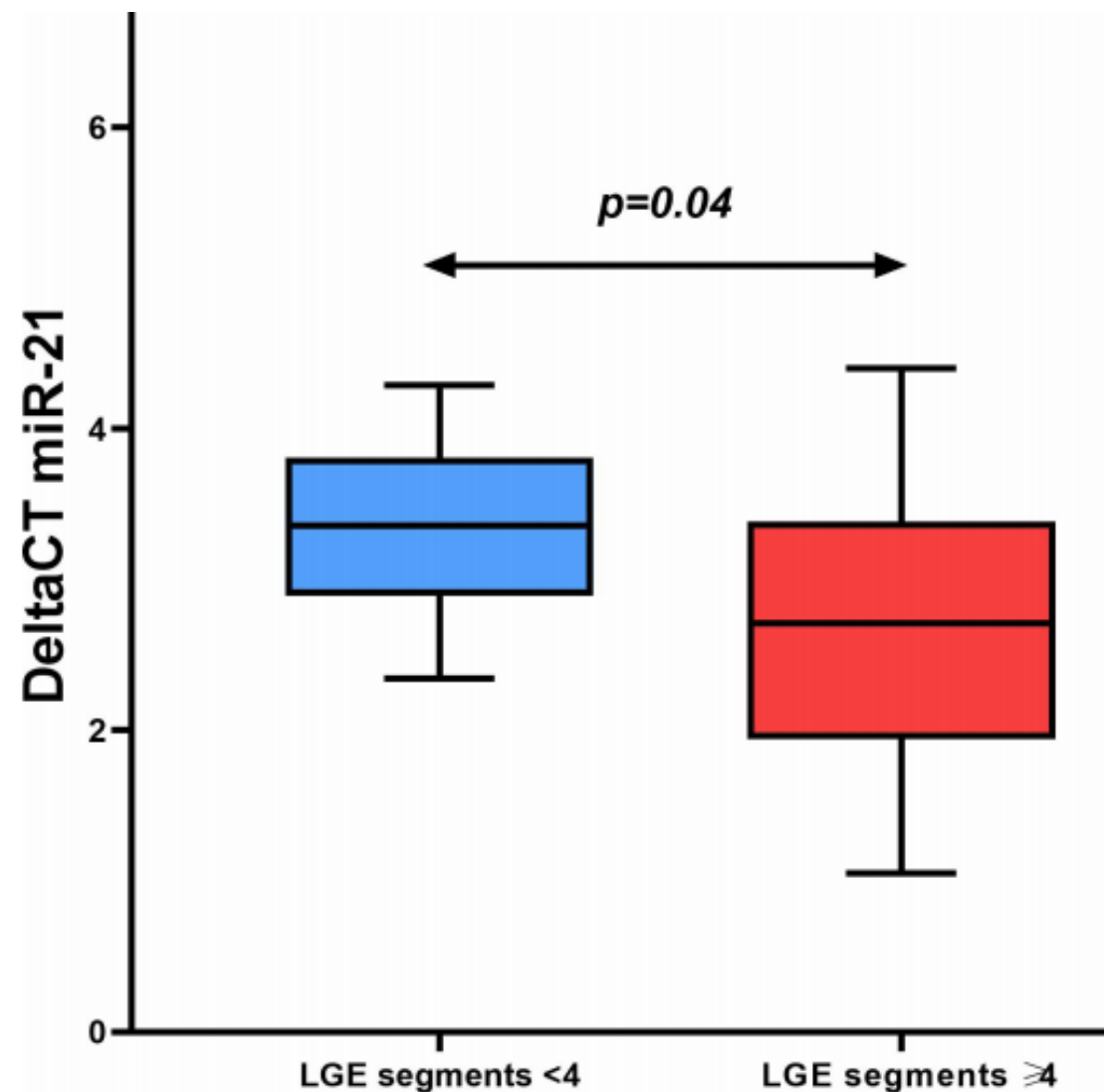


Fig. (2). Box-plot of the circulating deltaCT values of miR-21 in patients with hypertrophic cardiomyopathy, classified by the extent of late gadolinium enhancement (LGE)-derived myocardial fibrosis. DeltaCt values in patients with LGE in <4 segments are higher than in patients with LGE in ≥4 segments, suggesting a higher expression of miR-21 in patients with more extensive myocardial fibrosis. (*A higher resolution / colour version of this figure is available in the electronic copy of the article*).

The Role of miRNAs in Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity

Maria Anastasiou ^{1,*}, Evangelos Oikonomou ², Panagiotis Theofilis ³, Maria Gazouli ⁴, Amanda Psyrris ¹, Flora Zagouri ⁵, Gerasimos Siasos ² and Dimitrios Tousoulis ³

Table 1. The correlation of the pathophysiologic mechanisms of CTRCD and miRs.

miR	Mechanism of CTRCD	Regulation	Associated Pathways
miR-1	Oxidative stress and endogenous apoptosis	Upregulation	Bcl-2 in cardiomyocytes
let-7 (a, b, f, g)	Apoptosis and fibrosis	Down- or upregulation	BCL2 family members expression and caspase-3 activity
miR-21	Oxidative stress and endogenous apoptosis	Upregulation	Targeting redox genes such as SOD2, PTEN, caspase-9
miR-29b	Apoptosis and fibrosis, extracellular matrix remodeling	Upregulation	Pro-apoptotic Bax and collagen protein
miR-30	Oxidative stress, mitochondrial function and apoptosis	Downregulation	GATA-6 and other pro-apoptotic proteins
miR-34a	Apoptosis, Fe-mediated oxidative stress and fibrosis	Upregulation	Regulation of SIRT1
miR-126	Angiogenesis and fibrosis	Downregulation	Regulation of VEGF inhibitor

The Role of miRNAs in Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity

Maria Anastasiou ^{1,*}, Evangelos Oikonomou ², Panagiotis Theofilis ³, Maria Gazouli ⁴, Amanda Psyrris ¹, Flora Zagouri ⁵, Gerasimos Siasos ² and Dimitrios Tousoulis ³

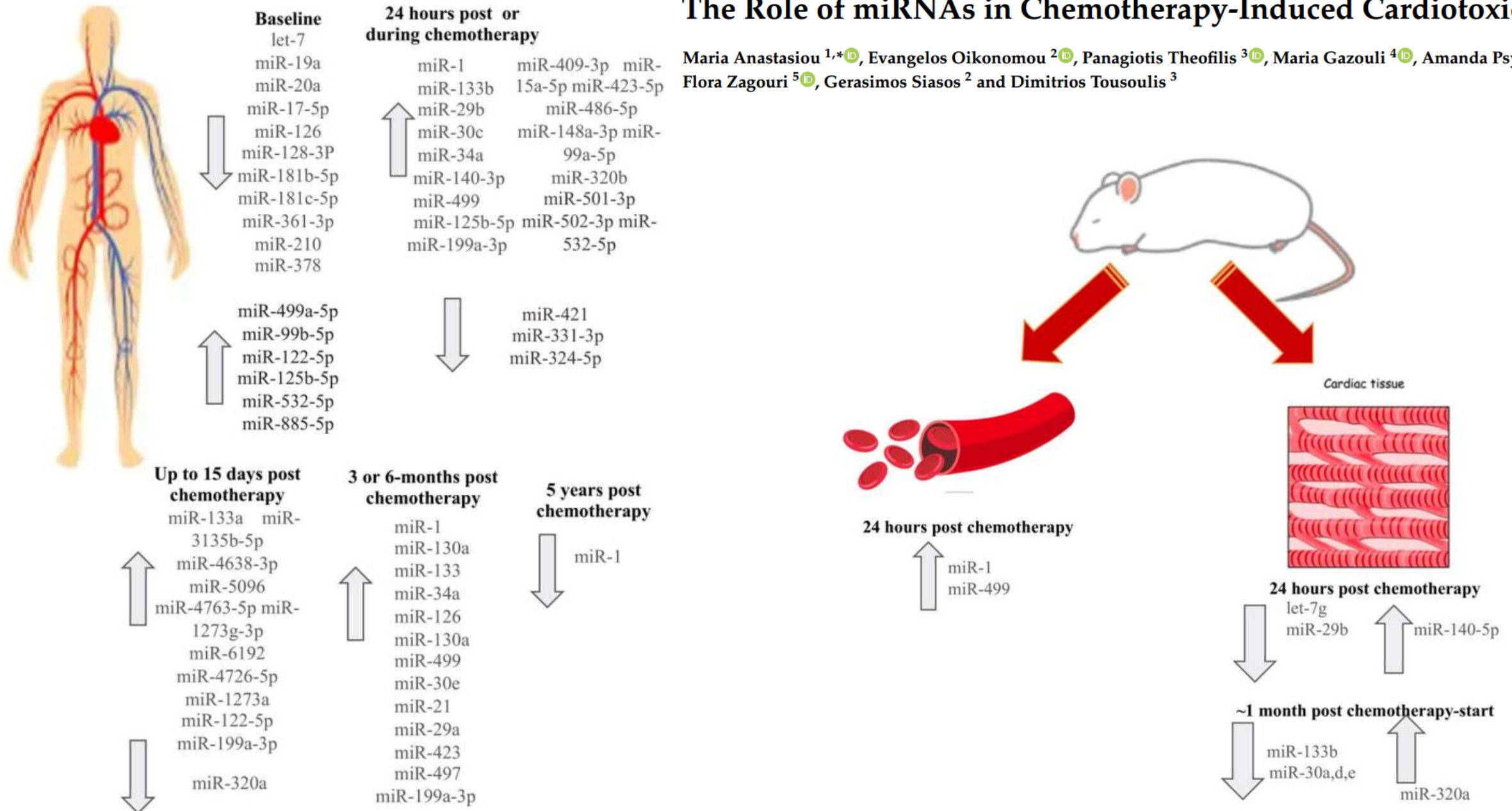
Table 1. *Cont.*

miR	Mechanism of CTRCD	Regulation	Associated Pathways
miR-130a	Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, exogenous apoptosis and inflammation	Upregulation	Increase in mitochondrial fission and caspase-3 activation, reduce of mitochondrial fusion
miR-133a/b	Apoptosis and fibrosis	Down- or Upregulation	Pro-inflammatory signals
miR-140-5p	Oxidative stress, VEGFA pathway	Upregulation	Targeting Nrf2 and Sirt2
miR-144	Oxidative stress	Downregulation	Nrf2 suppression
miR-146a	Apoptosis and fibrosis	Up- or downregulation	Regulation of pro-inflammatory proteins
miR-200a	Oxidative stress	Downregulation	Nrf2 suppression
miR-210	Oxidative stress, Fe homeostasis, apoptosis and angiogenesis	Downregulation	Targeting caspase-3, caspase-8, AIFM3, VEGF, HGF
miR-423	Apoptosis and oxidative stress	Upregulation	Activation of caspases
miR-499	Mitochondrial dysfunction, apoptosis and fibrosis	Up- or downregulation	P21 pathway

AIFM3: Apoptosis-inducing factor mitochondria-associated 3, Bax: BCL2 Associated X, Bcl-2: B-cell lymphoma-2, HGF: Hepatocyte growth factor, Nrf2: Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, PTEN: Phosphatase and tensin homolog, SIRT: Sirtuin, SOD2: Superoxide dismutase 2, VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor.

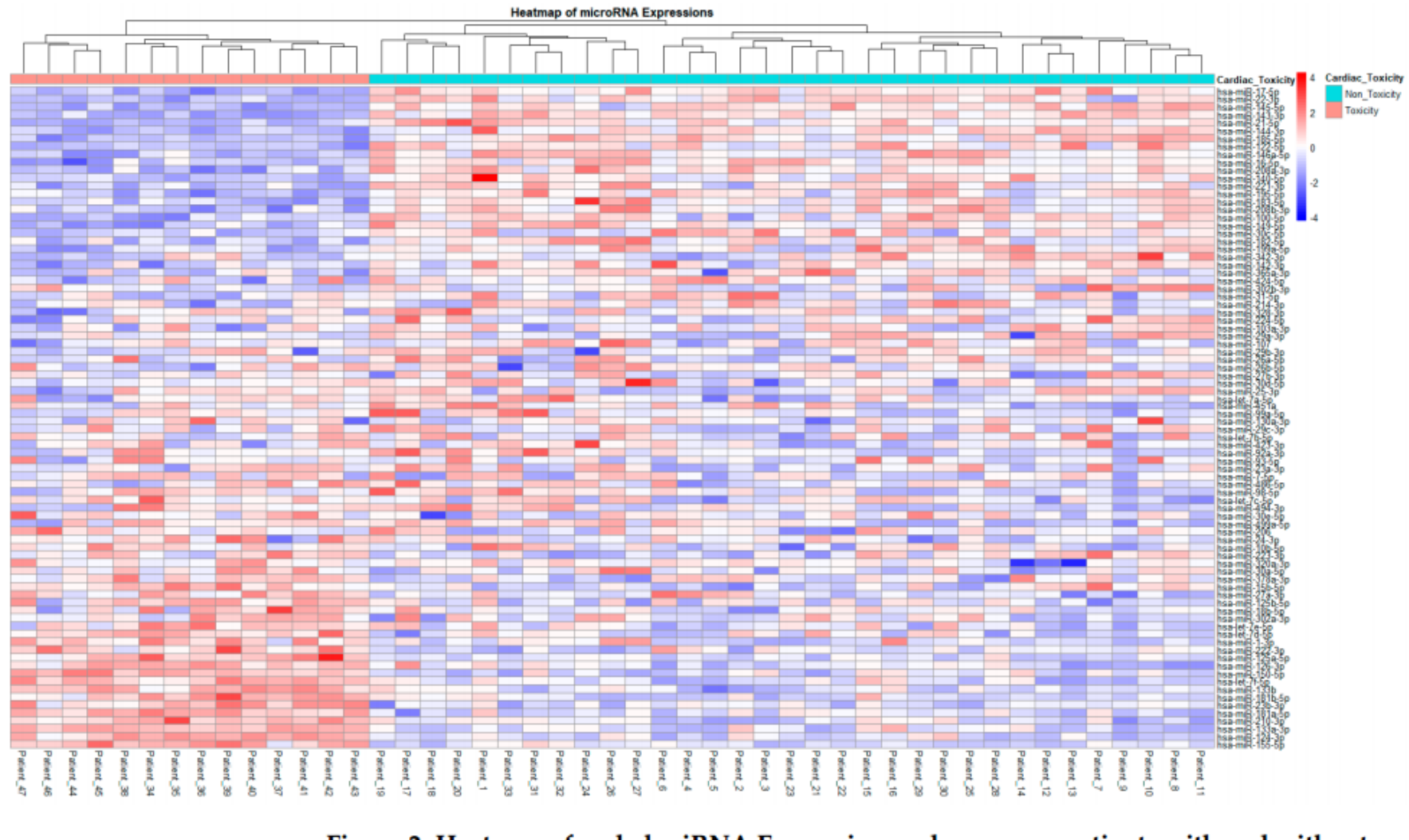
The Role of miRNAs in Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity

Maria Anastasiou ^{1,*}, Evangelos Oikonomou ², Panagiotis Theofilis ³, Maria Gazouli ⁴, Amanda Psyrris ¹, Flora Zagouri ⁵, Gerasimos Siasos ² and Dimitrios Tousoulis ³



MicroRNA Signatures and Machine Learning Models for Predicting Cardiotoxicity in HER2-Positive Breast Cancer Patients

Maria Anastasiou¹ , **Evangelos Oikonomou**² , **Panagiotis Theofilis**³ , **Maria Gazouli**⁴ ,
George-Angelos Papamikroulis², **Athina Goliopoulou**², **Vasiliki Tsigkou**² , **Vasiliki Skandami**⁵,
Angeliki Margoni⁶ , **Kyriaki Cholidou**⁷ , **Amanda Psyrrí**¹, **Konstantinos Tsioufis**³ , **Flora Zagouri**⁸ ,
Gerasimos Siasos² and **Dimitris Tousoulis**^{3,*}

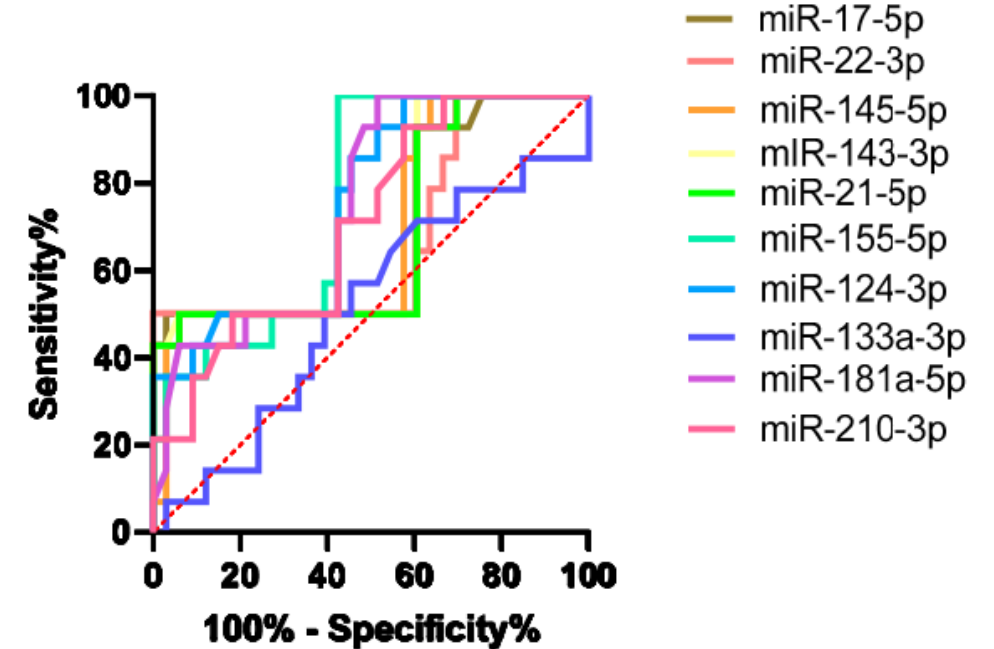


MicroRNA Signatures and Machine Learning Models for Predicting Cardiotoxicity in HER2-Positive Breast Cancer Patients

Maria Anastasiou ¹, Evangelos Oikonomou ², Panagiotis Theofilis ³, Maria Gazouli ⁴,
George-Angelos Papamikroulis ², Athina Goliopoulou ², Vasiliki Tsigkou ², Vasiliki Skandami ⁵,
Angeliki Margoni ⁶, Kyriaki Cholidou ⁷, Amanda Psyrris ¹, Konstantinos Tsioufis ³, Flora Zagouri ⁸,
Gerasimos Siasos ² and Dimitris Tousoulis ^{3,*}

Table 2. Univariate logistic regression and receiver operating characteristic (ROC) curve analyses for the association between baseline expression of the top five upregulated and top five downregulated miRNAs and cardiotoxicity.

miR	OR (95% CI)	<i>p</i> -Value	AUROC	<i>p</i> -Value
hsa-miR-17-5p	0.92 (0.83–1.03)	0.16	0.69	0.047
hsa-miR-22-3p	0.92 (0.82–1.03)	0.15	0.68	0.06
hsa-miR-145-5p	0.93 (0.84–1.04)	0.19	0.69	0.041
hsa-miR-143-3p	0.93 (0.84–1.04)	0.19	0.69	0.037
hsa-miR-21-5p	0.93 (0.84–1.04)	0.20	0.69	0.045
hsa-miR-155-5p	1.12 (1.01–1.23)	0.03	0.76	0.006
hsa-miR-124-3p	1.11 (1.01–1.24)	0.03	0.75	0.007
hsa-miR-133a-3p	1.02 (0.92–1.12)	0.73	0.51	0.89
hsa-miR-181a-5p	1.10 (0.99–1.22)	0.056	0.75	0.008
hsa-miR-210-3p	1.10 (0.99–1.22)	0.057	0.71	0.025



MicroRNA Signatures and Machine Learning Models for Predicting Cardiotoxicity in HER2-Positive Breast Cancer Patients

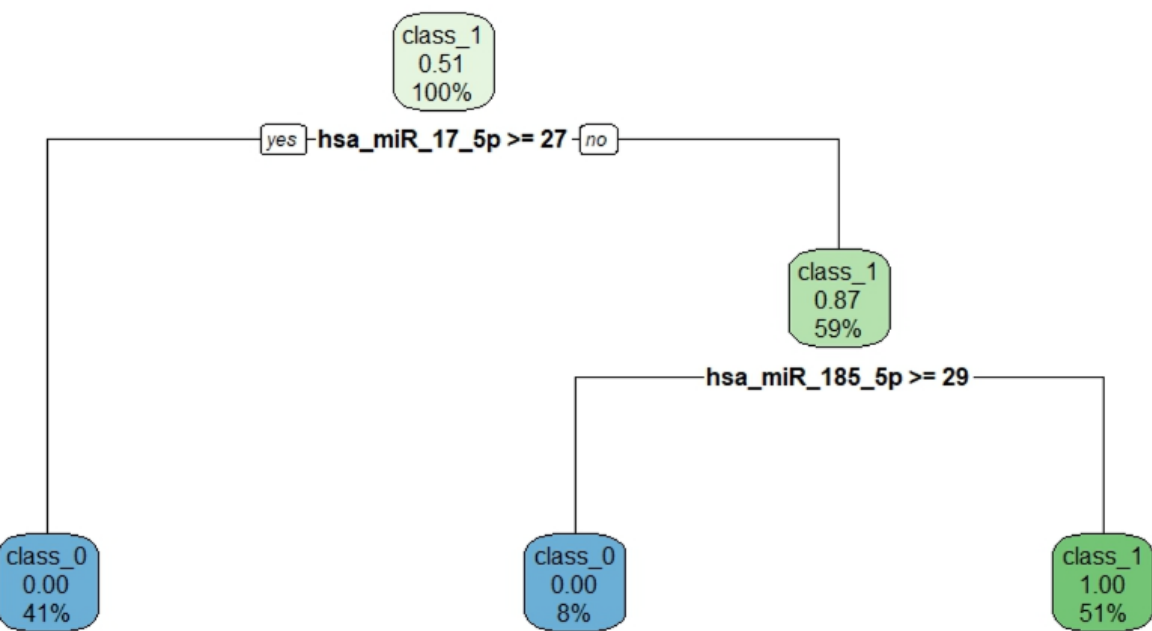
Maria Anastasiou¹ , **Evangelos Oikonomou**² , **Panagiotis Theofilis**³ , **Maria Gazouli**⁴ ,
George-Angelos Papamikroulis², **Athina Goliopoulou**², **Vasiliki Tsigkou**² , **Vasiliki Skandami**⁵,
Angeliki Margoni⁶ , **Kyriaki Cholidou**⁷ , **Amanda Psyrri**¹, **Konstantinos Tsioufis**³ , **Flora Zagouri**⁸ ,
Gerasimos Siasos² and **Dimitris Tousoulis**^{3,*}

Table 3. Performance metrics of machine learning models.

Model	Accuracy	Precision	Recall	F1	Kappa	Sensitivity	Specificity
k-Nearest Neighbors	0.89	0.88	0.87	0.88	1.00	0.83	0.88
Support Vector Machine	0.92	0.91	0.90	0.91	1.00	0.83	1
Random Forest	0.91	0.90	0.89	0.90	1.00	0.83	0.88
Gradient Boosting	0.93	0.92	0.91	0.92	0.64	1	0.88
Decision Tree	0.75	1.00	0.50	0.67	0.50	0.50	1
Derived from the test dataset (20% of the total sample)							

MicroRNA Signatures and Machine Learning Models for Predicting Cardiotoxicity in HER2-Positive Breast Cancer Patients

Maria Anastasiou¹, Evangelos Oikonomou², Panagiotis Theofilis³, Maria Gazouli⁴, George-Angelos Papamikroulis², Athina Goliopoulou², Vasiliki Tsigkou², Vasiliki Skandami⁵, Angeliki Margoni⁶, Kyriaki Cholidou⁷, Amanda Psyrris¹, Konstantinos Tsioufis³, Flora Zagouri⁸, Gerasimos Siasos² and Dimitris Tousoulis^{3,*}



Ο **κόμβος (root node)** του μοντέλου διαχωρίζει αρχικά τα δείγματα με βάση την έκφραση του **hsa-miR-17-5p**, χρησιμοποιώντας ως όριο τις **27 Ct**.

Το συγκεκριμένο microRNA ήταν ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας. **Εάν το hsa-miR-17-5p έχει τιμή ≥ 27 Ct**, τότε το δείγμα ταξινομείται απευθείας στην κατηγορία «**μη καρδιοτοξικότητα**» (**non-toxicity**) με **100% βεβαιότητα**. Αυτή η ομάδα αντιστοιχεί στο **41%** του συνολικού συνόλου δεδομένων.

Εάν το hsa-miR-17-5p έχει τιμή < 27 Ct, τότε το μοντέλο εξετάζει ένα δεύτερο microRNA, το **hsa-miR-185-5p**. **Αν το hsa-miR-185-5p έχει τιμή ≥ 29 Ct**, τότε το δείγμα ταξινομείται ως «**μη καρδιοτοξικότητα**» (**cardiac toxicity**) με **100% βεβαιότητα**. Αυτή η κατηγορία περιλαμβάνει το **51%** των δειγμάτων.

Αν το hsa-miR-185-5p έχει τιμή < 29 Ct, τότε το δείγμα ταξινομείται ως «**καρδιοτοξικότητα**», αντιπροσωπεύοντας το **8%** του συνόλου των δειγμάτων.

Οι τιμές Ct (Cycle threshold) είναι αντιστρόφως ανάλογες της έκφρασης του microRNA: Υψηλότερο Ct → χαμηλότερη ποσότητα (έκφραση) του microRNA. Χαμηλότερο Ct → υψηλότερη ποσότητα (έκφραση) του microRNA.

Ανάλυση Μονοπατιών (Pathway Analysis)



Σκοπός

Να βρούμε ποια βιολογικά μονοπάτια επηρεάζονται από τα microRNAs που μελετήσαμε.



Κύρια ευρήματα

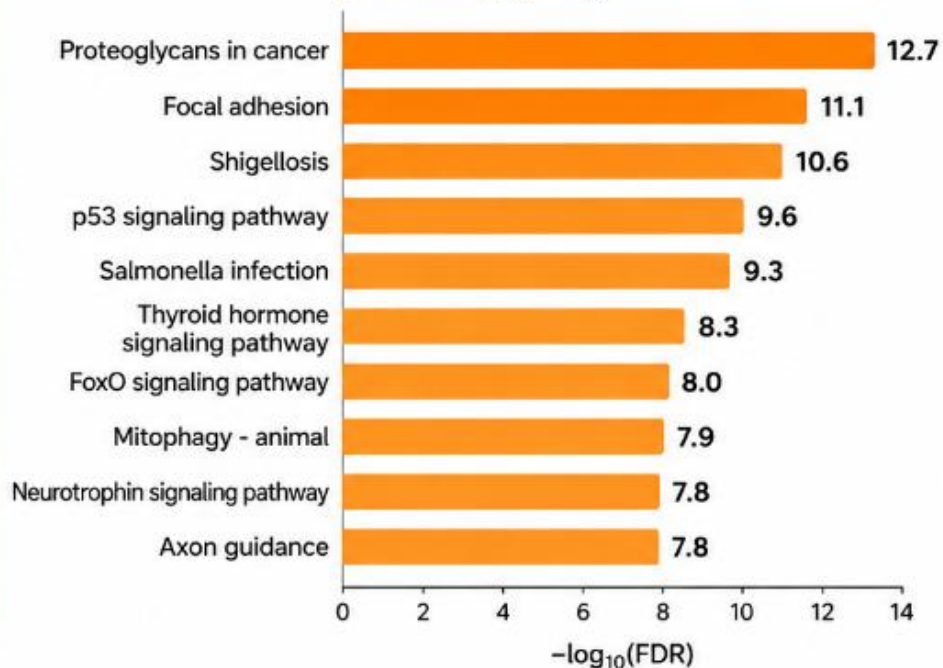
- Τα πιο σημαντικά μονοπάτια είναι: **Proteoglycans in cancer, Focal adhesion, Shigellosis, p53 signaling pathway, Salmonella infection.**
- Όλα έχουν πολύ μικρές τιμές FDR ($< 1 \times 10^{-8}$), άρα είναι στατιστικά πολύ σημαντικά.
- Ο πίνακας δεξιά δείχνει τα 10 κορυφαία μονοπάτια, ταξινομημένα κατά $-\log_{10}(\text{FDR})$.



MicroRNAs που συμμετέχουν περισσότερο

Το **hsa-miR-17-5p** εμφανίζεται πιο συχνά στα μονοπάτια, ακολουθούμενο από τα **hsa-miR-145-5p** και **hsa-miR-143-3p**.

Τα 10 πιο σημαντικά μονοπάτια (κατά $-\log_{10}(\text{FDR})$)



Τι σημαίνει αυτό;

Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι τα microRNAs που μελετήσαμε επηρεάζουν βασικές βιολογικές διεργασίες που σχετίζονται με τον **καρκίνο**, τη **φλεγμονή**, το **οξειδωτικό στρες**, την **απόπτωση** και την **επικοινωνία των κυττάρων**.



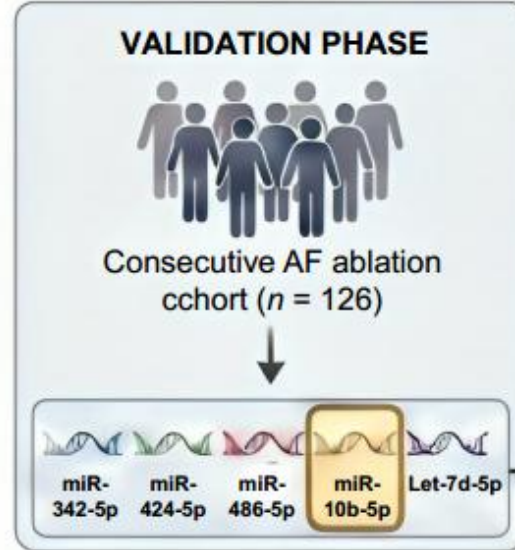
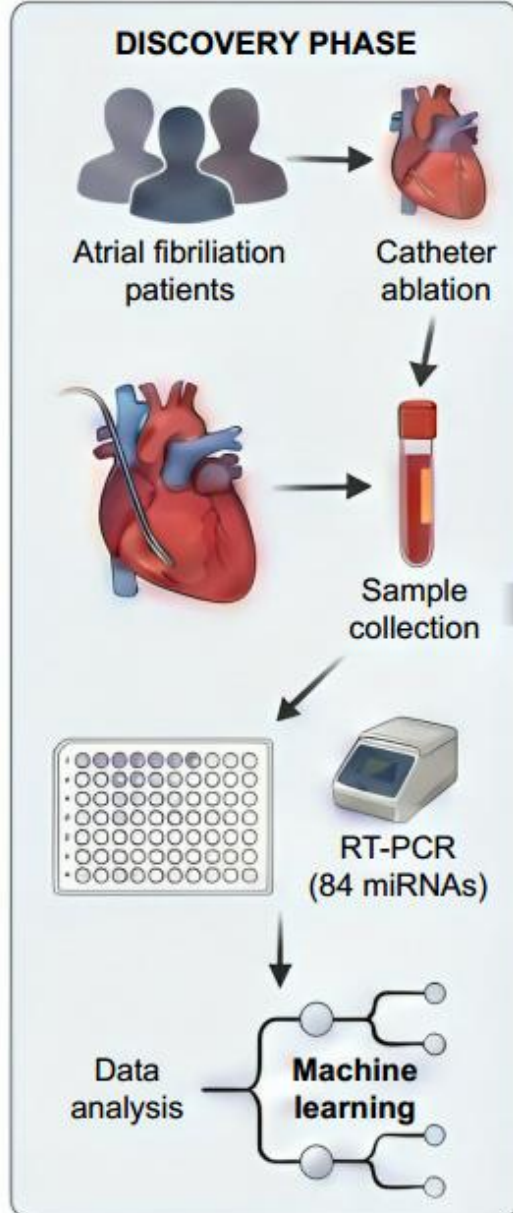
Κάθε μονοπάτι σχετίζεται με **8–54** γονίδια στόχους, ανάλογα με το μέγεθος του μονοπατιού και την κάλυψη από microRNAs.

Circulating miR-10b-5p as a candidate biomarker of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a two-phase translational study

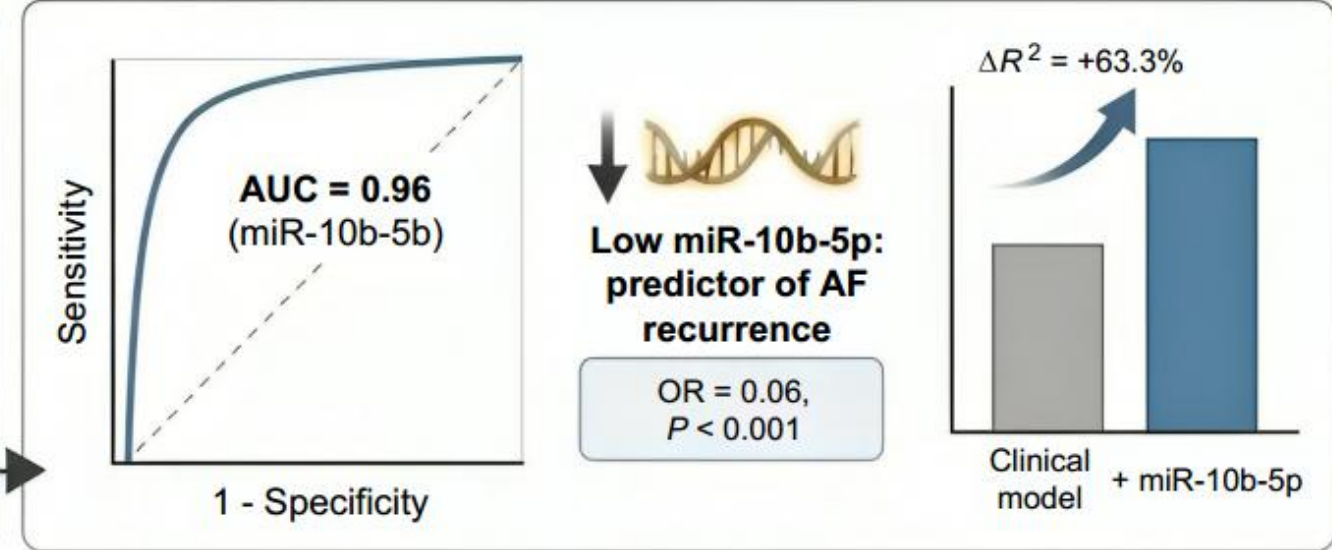
Emmanouil P. Vardas ^{1*}, Evangelos Oikonomou ², Stylianos Tzeis ³,
Panagiotis Theofilis ⁴, Maria Gazouli⁵, Eleni Papadogeorgaki⁶,
Konstantinos Belogiannis⁶, Dimitrios Asvestas ³, Emmanouil Vavouris³,
Dimitrios Charitos ³, and Dimitris Tousoulis ⁴

Circulating miR-10b-5p as a biomarker for AF recurrence after catheter ablation

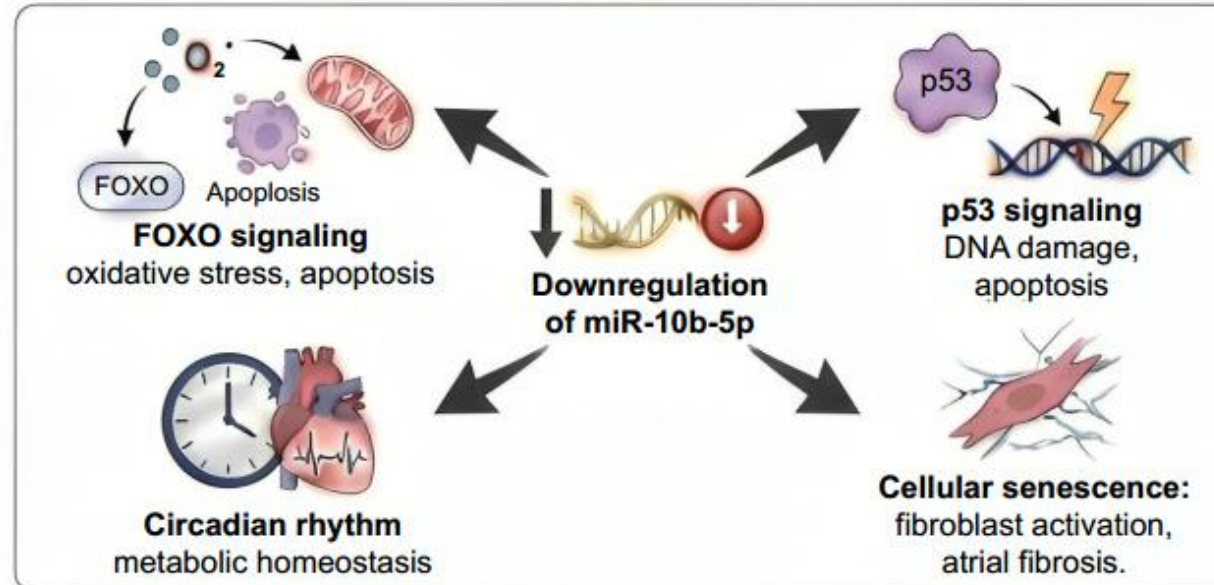
1. Study design – two-phase translational workflow



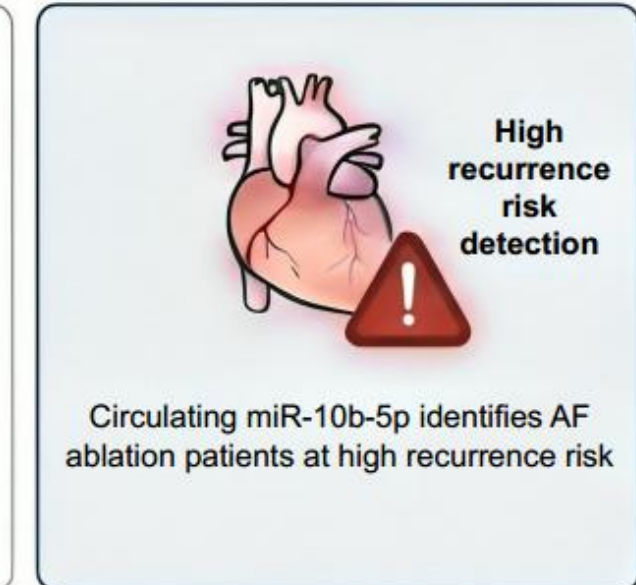
2. Key results

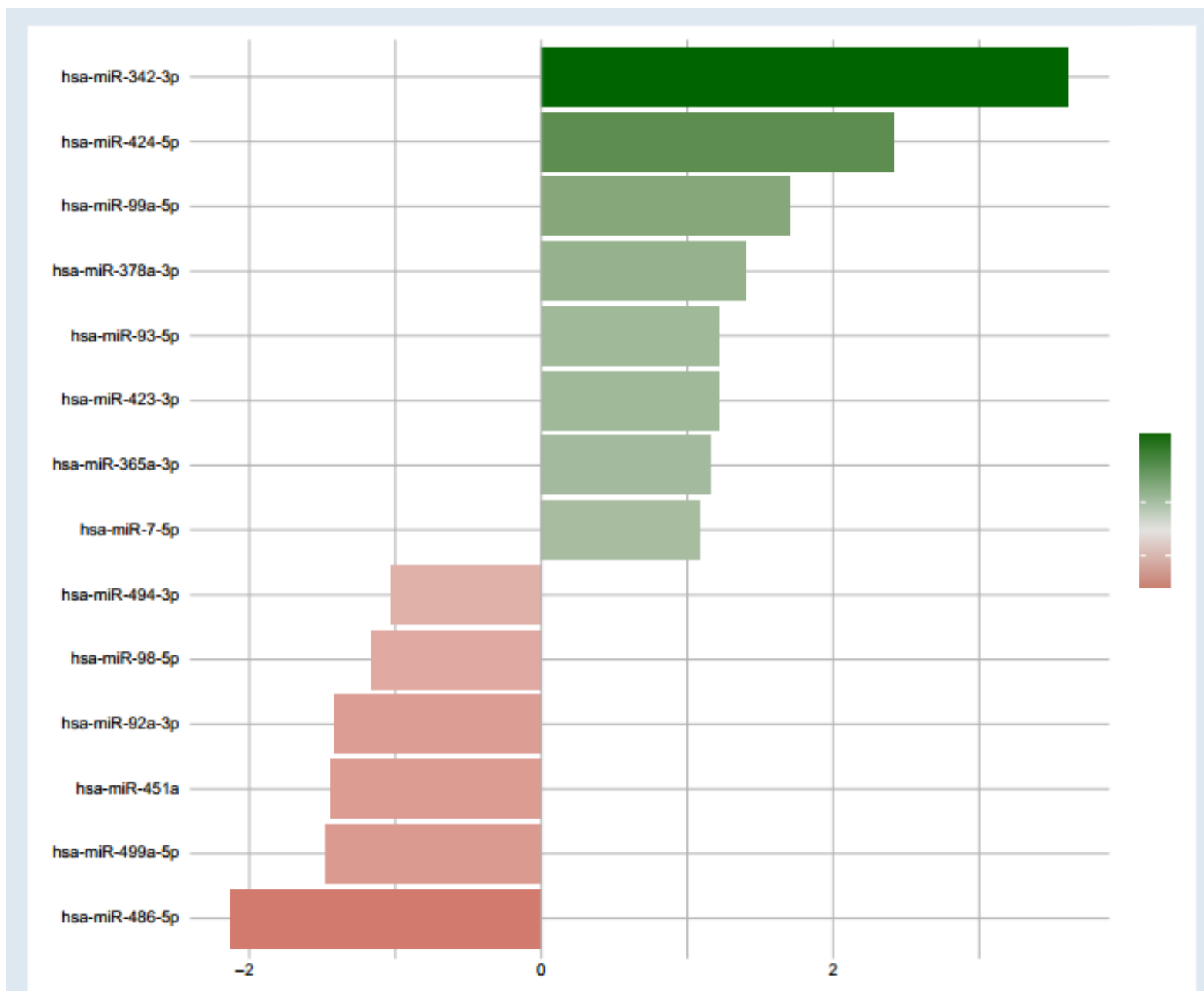


3. Molecular pathways (mechanisms)



4. Clinical relevance/conclusion





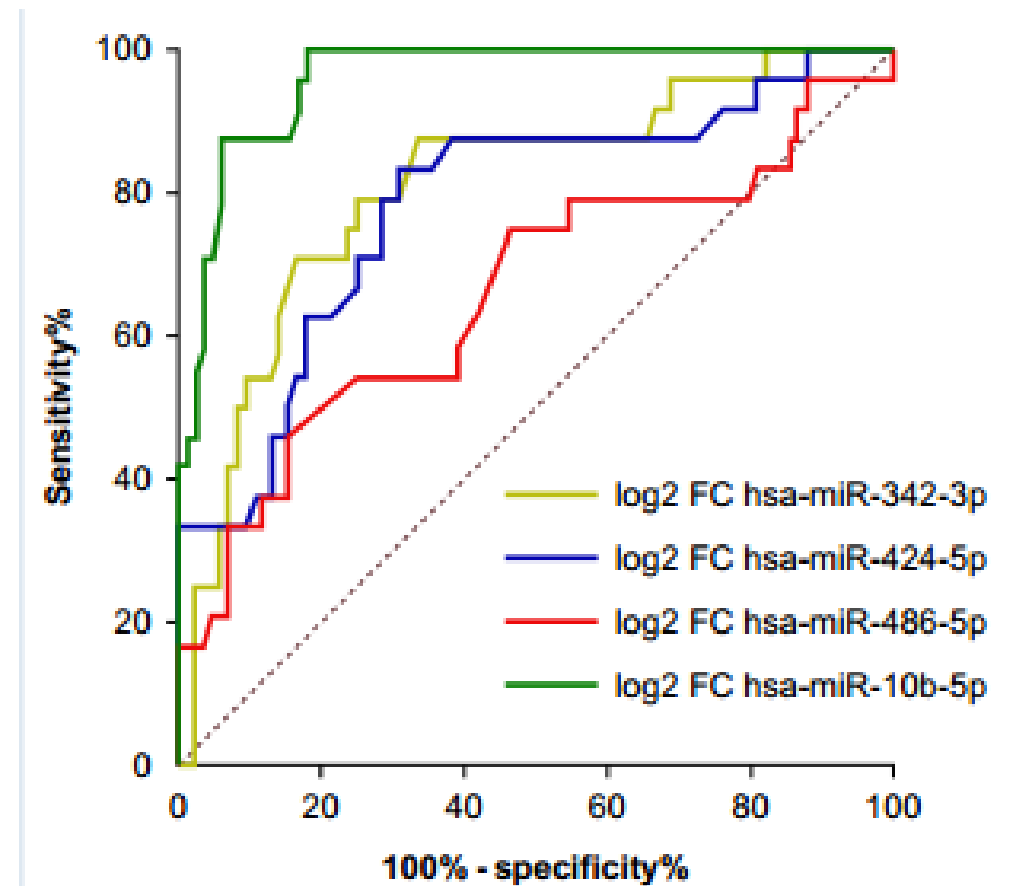
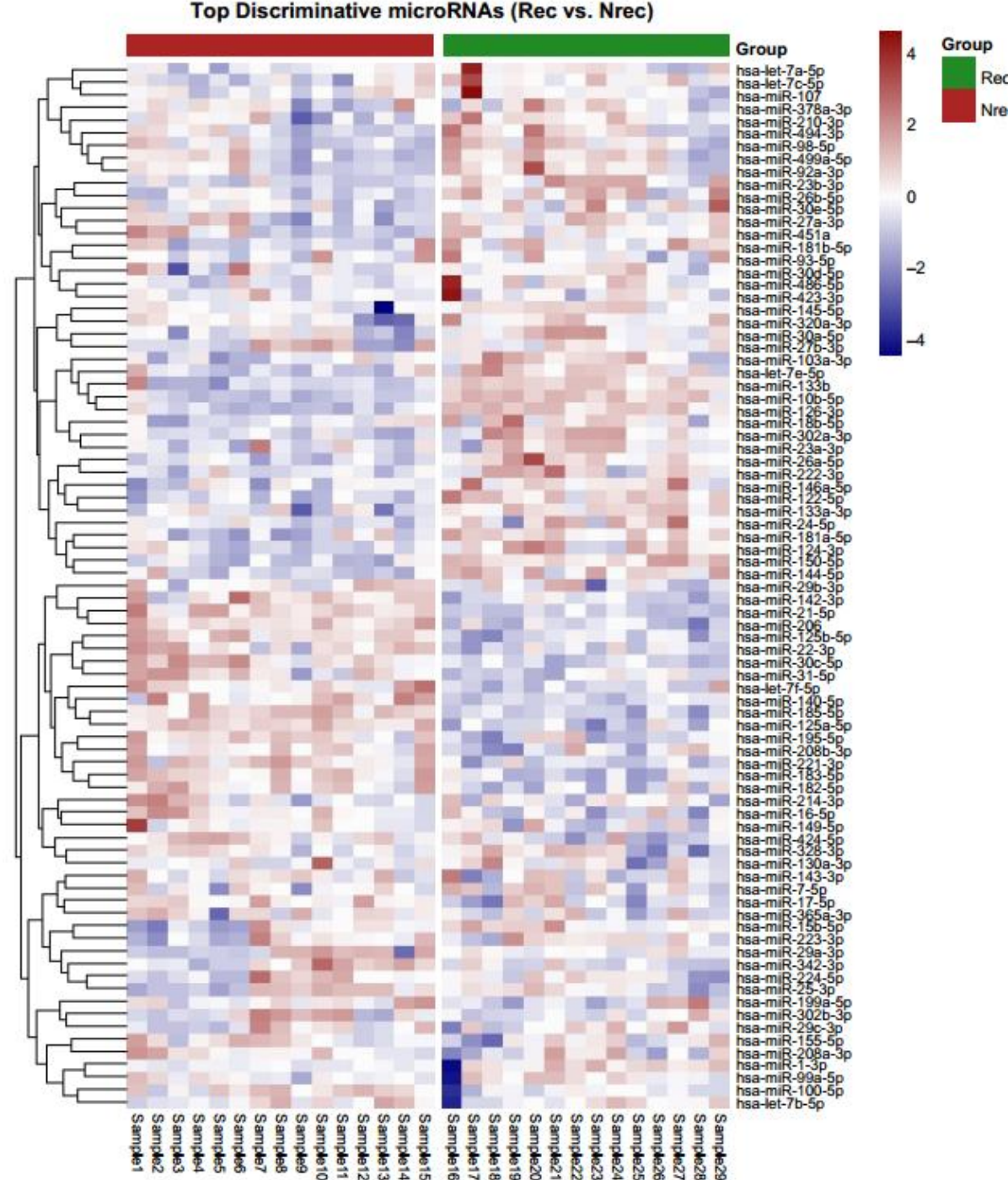


Figure 6 ROC curves of candidate miRNAs. ROC curves depicting the diagnostic performance of hsa-miR-342-3p (yellow), hsa-miR-424-5p (blue), hsa-miR-486-5p (red), and hsa-miR-10b-5p (green). Among these, hsa-miR-10b-5p showed the highest discriminative ability, with an AUC of 0.96 ($P < 0.001$).

Pathways Union
significant miRNA-term clusters ($-\log_{10}(\text{FDR})$)

