

**Συσχέτιση των επιπέδων των miRNA-21 και miRNA-133 των μονοπύρηνων κυττάρων του περιφερικού αίματος με τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης**

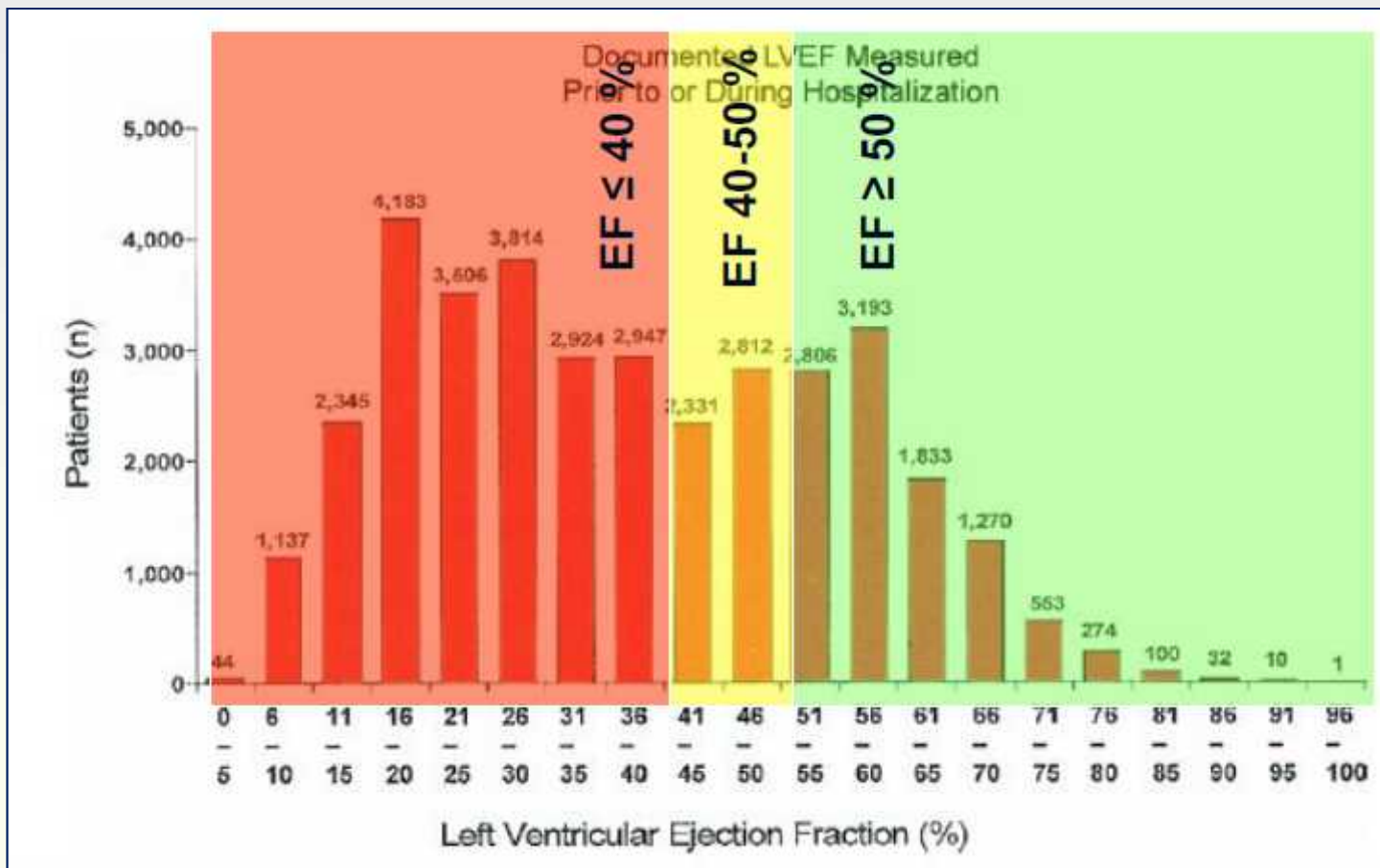
***Ε.Νάκου, Μ.Μαρκέτου, Ι.Κονταράκη, Φ.Παρθενάκης, Ε.Ζάχαρης, Σ.Μαραγκουδάκης, Κ.Ρούφας, Α.Πατριανάκος, Φ.Μαραγκουδάκης, Ι.Λογγάκης, Δ.Βούγια, Π.Βάρδας***

***Καρδιολογική Κλινική  
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Κρήτης***

***Βερνάρδος Μιχαήλ***

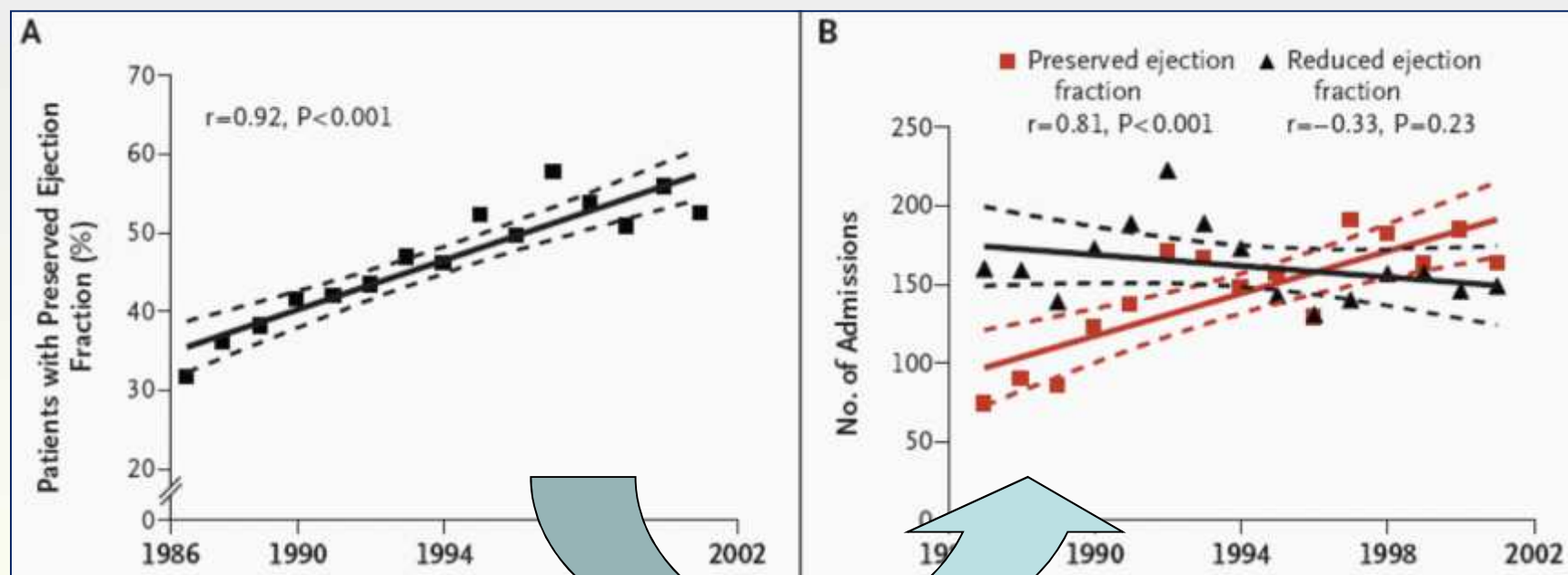
# Distribution of EF in Hospitalized Patients With Heart Failure

**OPTIMIZE-HF Registry, N=41,267**



# Καρδιακή Ανέπαρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης Επιδημιολογία

## Secular Trends in the Prevalence of HFpEF



- 50% of patients with HF has normal LVEF
- Increasing prevalence of HFpEF

# Καρδιακή Ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

## Διαγνωστικά κριτήρια

### (1) Symptoms & Signs Of Heart Failure

- Typical symptoms: breathlessness, orthopnoea, paroxysmal nocturnal dyspnoea, exercise intolerance, fatigue, swelling
- Typical signs: raised jugular venous pressure, hepatojugular reflux, third heart sound, oedema, pulmonary crepitations

### (2) Preserved LV Ejection Fraction

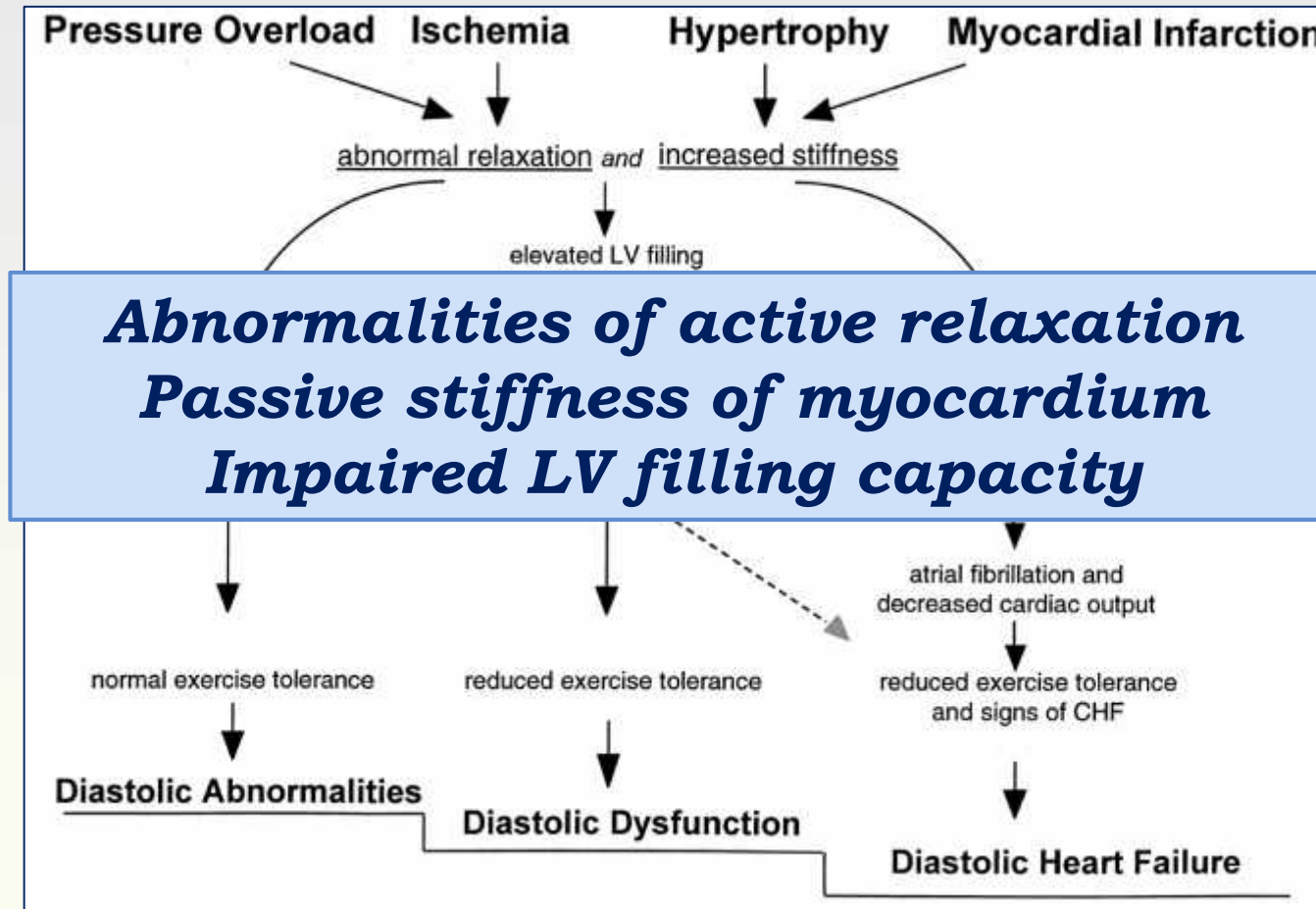
- Currently taken as LV ejection fraction  $\geq 50\%$
- Without LV dilatation

### (3) LV Diastolic Dysfunction

- Structural: LV hypertrophy, left atrial dilatation
- Doppler: raised E/e' ratio, abnormal mitral inflow, prolonged pulmonary venous A reversal duration
- Biomarkers: raised NT-proBNP, BNP
- Rhythm: atrial fibrillation
- Invasive hemodynamics: increased LV end-diastolic pressure, prolonged tau, increased LV stiffness

# Διαστολική Καρδιακή Ανεπάρκεια

## Παθοφυσιολογία





# **Diastolic Heart Failure**

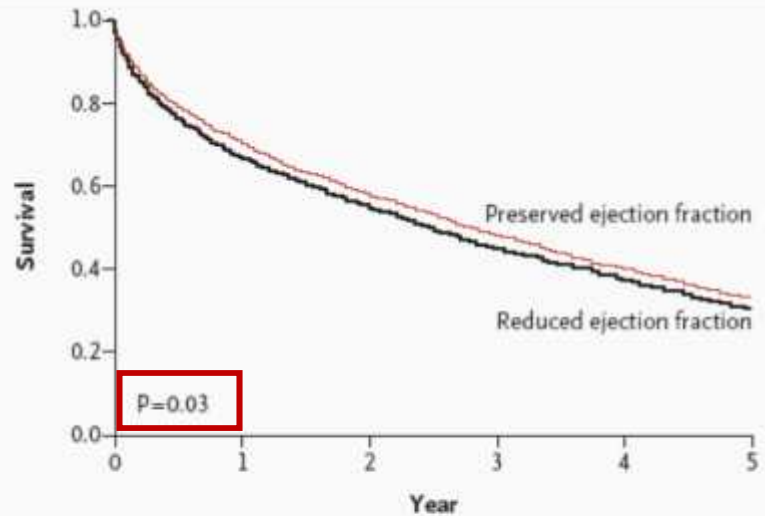
## **Patient Characteristics**

**Table 1.** Characteristics of Patients with Heart Failure and Preserved or Reduced Ejection Fraction.\*

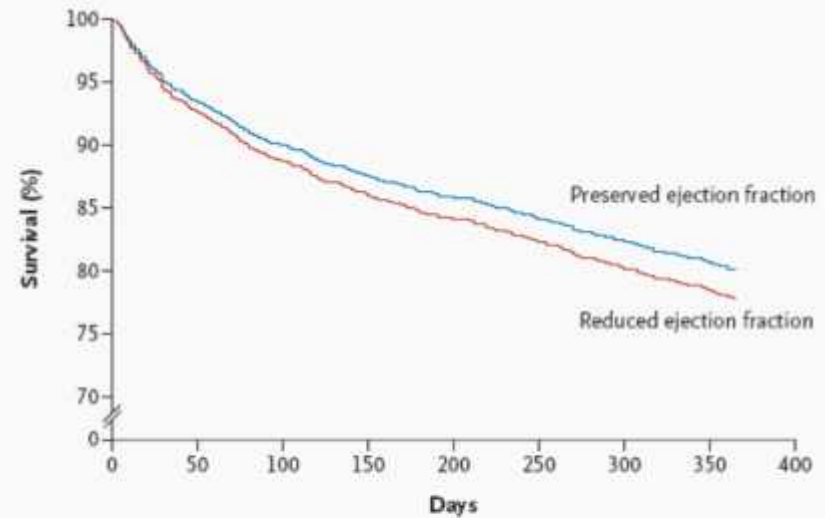
Characteristic	<b>SHF</b>	<b>DHF</b>	P Value	Adjusted P Value†
Age (yr)	71.7±12.1	74.4±14.4 <i>older</i>	<0.001	NA
Male sex (% of patients)	65.4	44.3 <i>female</i>	<0.001	<0.001
Body-mass index‡	28.6±7.0	29.7±7.8	0.002	0.17
Obesity (% of patients)‡§	35.5	41.4	0.007	0.002
Serum creatinine on admission (mg/dl)	1.6±1.0	1.6±1.1	0.31	0.30
Hemoglobin on admission (g/dl)	12.5±2.0	11.8±2.1	<0.001	<0.001
Hypertension (% of patients)	48.0	62.7	<0.001	<0.001
Coronary artery disease (% of patients)	63.7	52.9	<0.001	<0.001
Atrial fibrillation (% of patients)	28.5	41.3	<0.001	<0.001
Diabetes (% of patients)	34.3	33.1	0.42	0.61
Substantial valve disease (% of patients)	6.5	2.6	<0.001	0.05
Ejection fraction (%)	29±10	61±7	<0.001	NA

# Διαστολική Καρδιακή Ανεπάρκεια

## Πρόγνωση



No. at Risk	0	1	2	3	4	5
Reduced ejection fraction	2424	1637	1350	1049	813	604
Preserved ejection fraction	2166	1539	1270	1001	758	574



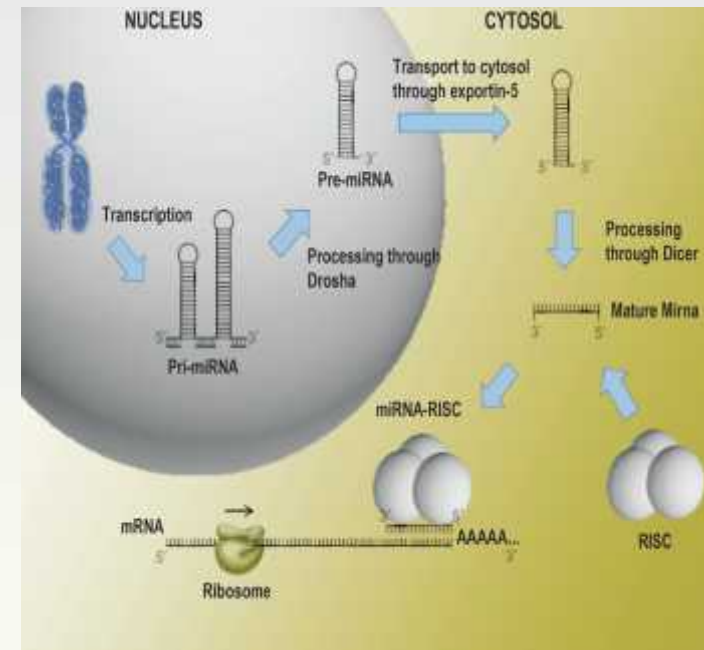
**$HR\ 1.13$ ;  $95\%CI\ 0.94-1.36$ ;  
 $P=0.18$**

Owan TE. NEJM. 2006;355:251-9.  
Bhatia RS. NEJM. 2006;355:260-9

# MicroRNAs

## Biogenesis and mechanism of action

- **MicroRNAs are small non-coding RNAs that are key post-transcriptional regulators of gene expression in all eukaryotic cells.**
- **Their dysregulation often results in impaired cellular function and disease development**
- **In the cardiovascular field, microRNAs are emerging as essential modulators of cardiovascular development, physiology and disease, providing new perspectives on disease mechanisms**

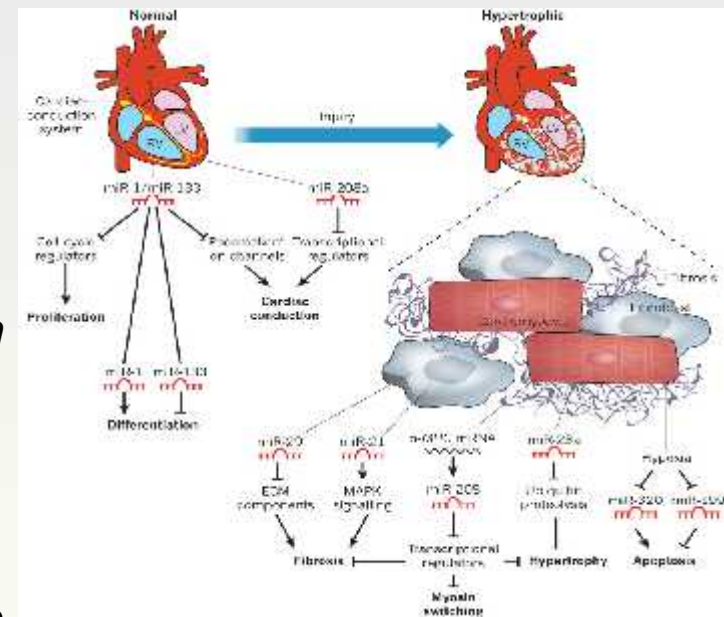




# MicroRNA-21 and -133

## The role in hypertrophic process

- **MicroRNA-21 was one of the first mammalian microRNAs identified**
- **They have been shown to play important role in development of cardiovascular diseases**
- **They are central regulators of organ fibrosis**
- **We have shown that miRNA-21 is increased and miRNA-133 is decreased in PBMCs of hypertensive patients compared with healthy controls and show a correlation with LV mass index in hypertensive patients.**



**Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με το ρόλο των *miRNA-21* και *miRNA-133* στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης**

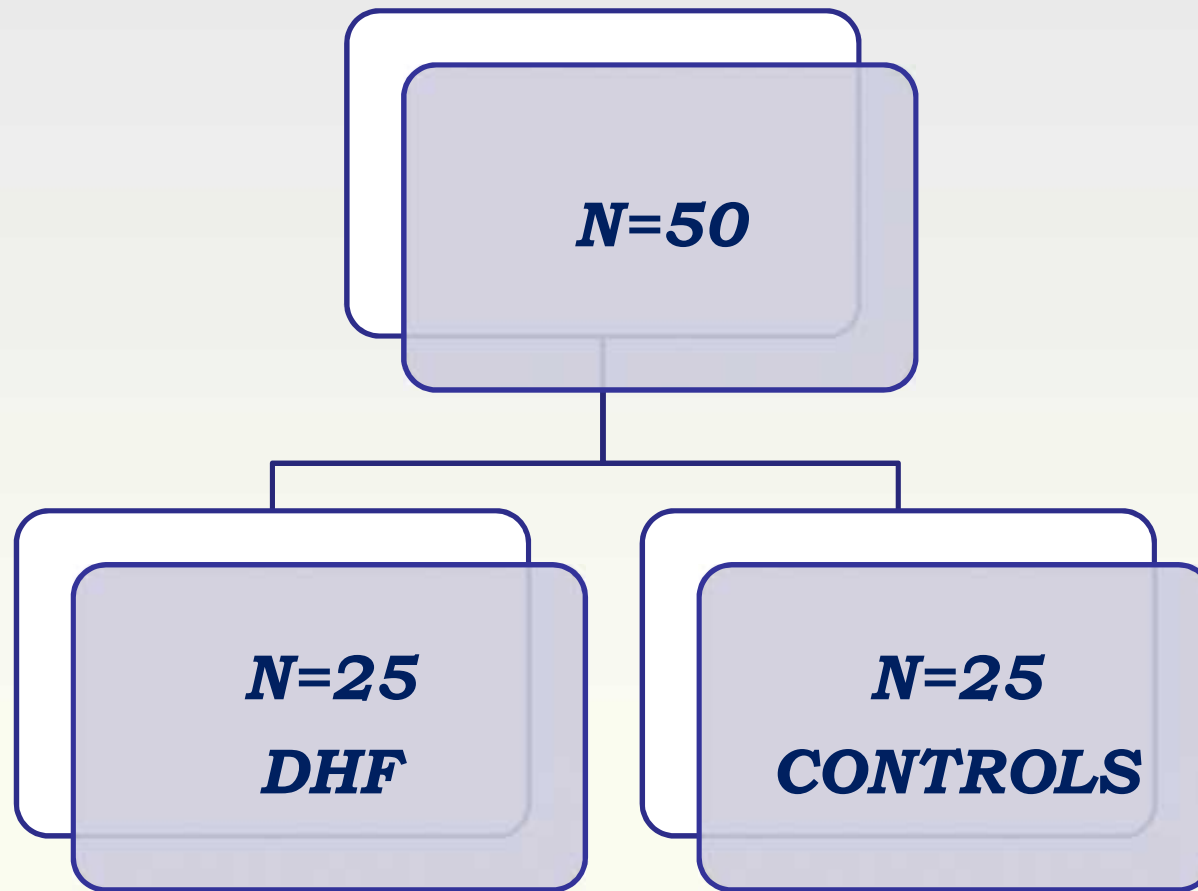
## Σκοπός της μελέτης

---

➤ Η εκτίμηση της **συσχέτισης των miRNA-21 και miRNA-133 επιπέδων** των μονοπύρηνων κυττάρων του περιφερικού αίματος **με τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης**

## ***Υλικό και Μέθοδοι***

---



## **Υλικό και Μέθοδοι**

### **➤ Κριτήρια εισαγωγής**

✓ Ασθενείς με συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας (δύσπνοια στην κόπωση, παροξυσμική νυχτερινή δύσπνοια, εύκολη κόπωση)

✓ Διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως  $EF > 50\%$  χωρίς σημαντική διάταση της αριστεράς κοιλίας ( $< 97 \text{ ml/m}^2$ )

✓ Υπερηχογραφικά ευρήματα διαστολικής δυσλειτουργίας (εκτίμηση της διαμιτροειδικής ροής, ιστικό Doppler (TDI), εκτίμηση της ροής των πνευμονικών φλεβών, όγκος του αριστερού κόλπου)

➤ Η διάγνωση της διαστολικής καρδιακής ανεπάρκειας βασίστηκε στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (ESC guidelines 2012)



## **Υλικό και Μέθοδοι**

### **➤ Κριτήρια εισαγωγής ομάδας ελέγχου**

- ✓ Ασθενείς του ιατρείου υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας
- ✓ Χωρίς σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας
- ✓ Διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως  $EF > 50\%$  χωρίς σημαντική διάταση της αριστεράς κοιλίας ( $< 97 \text{ ml/m}^2$ )
- ✓ Χωρίς υπερηχογραφικά ευρήματα διαστολικής δυσλειτουργίας (εκτίμηση της διαμετροειδικής ροής, ιστικό Doppler (TDI), εκτίμηση της ροής των πνευμονικών φλεβών, όγκος του αριστερού κόλπου)

## Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης

	HFpEF group	Controls group	p
N (γυναίκες/άνδρες)	25 (15/10)	25 (15/10)	NS
Ηλικία, έτη	67 ± 16	68 ± 15	NS
BMI, kg/m <sup>2</sup>	31.7 ± 6	32.5 ± 7	NS
Υπέρταση, %	90	88	NS
Υπερλιπιδαιμία, %	78	79	NS
Στεφανιαία νόσος, %	33	30	NS
Σακχαρώδης Διαβήτης, %	67	65	NS
Υπνική άπνοια, %	65	64	NS
NT-proBNP (pg/ml)	553 ± 461	114 ± 36	<0,05
SBP/DBP (mmHg)	131/83 ± 36/7	136/85 ± 16/7	NS

## Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης

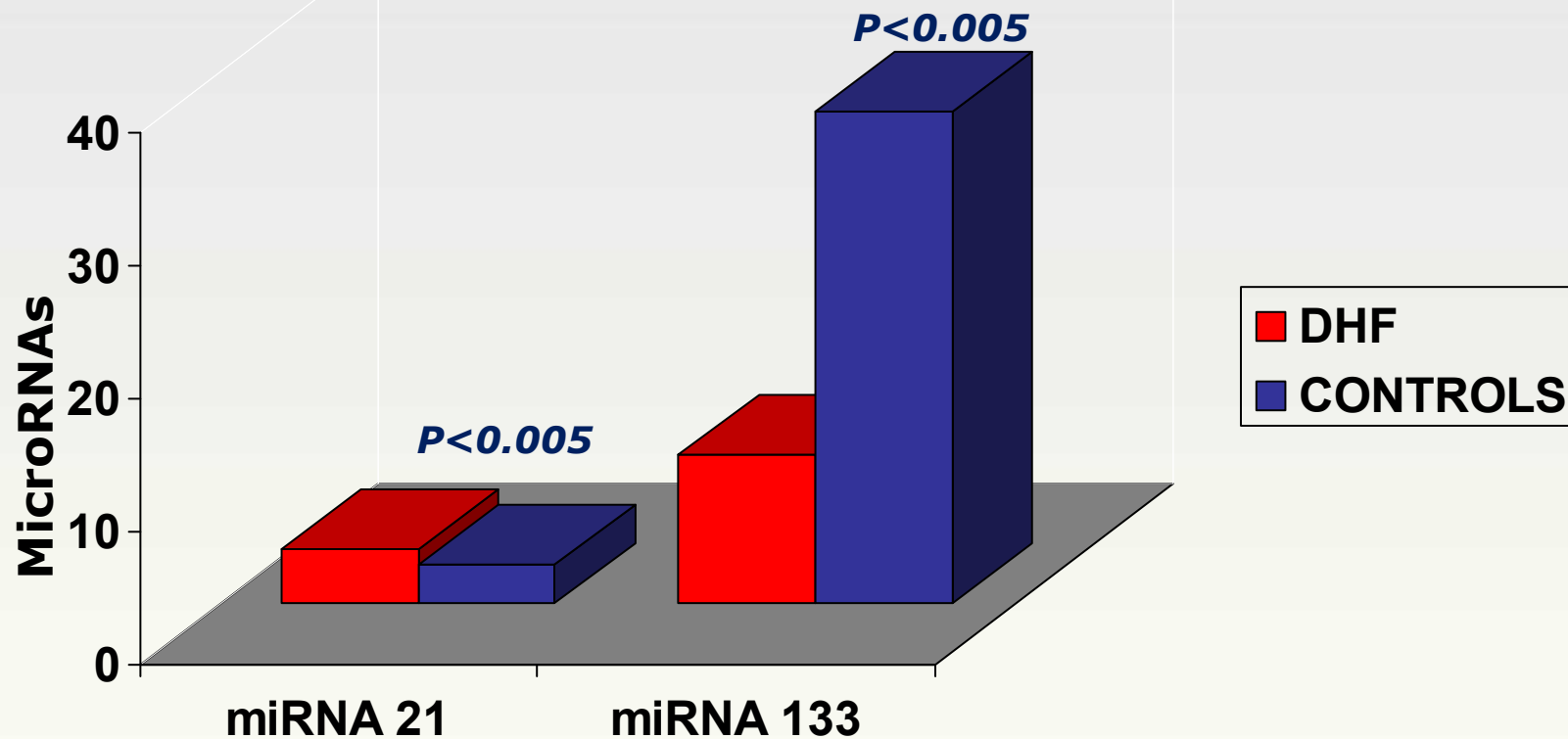
	DHF group	Controls group	p
β-blockers,%	65	62	NS
Θειαζιδικά διουρητικά, %	47	43	NS
ACEIs/ARBs, %	90	89	NS
Ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου, %	35	37	NS
Υπογλυκαιμικά δισκία ,%	45	48	NS
Στατίνες,%	69	70	NS

## **Υλικό και Μέθοδοι**

---

- Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε καρδιοπνευμονική δοκιμασία κοπώσεως με το πρωτόκολλο *Naughton*
- Τα επίπεδα των *microRNA* στα μονοπύρρηνα κύτταρα του περιφερικού αίματος (*PBMCs*) εκτιμήθηκαν με αντίδραση ανάστροφης μεταγραφής πραγματικού χρόνου *PCR*.

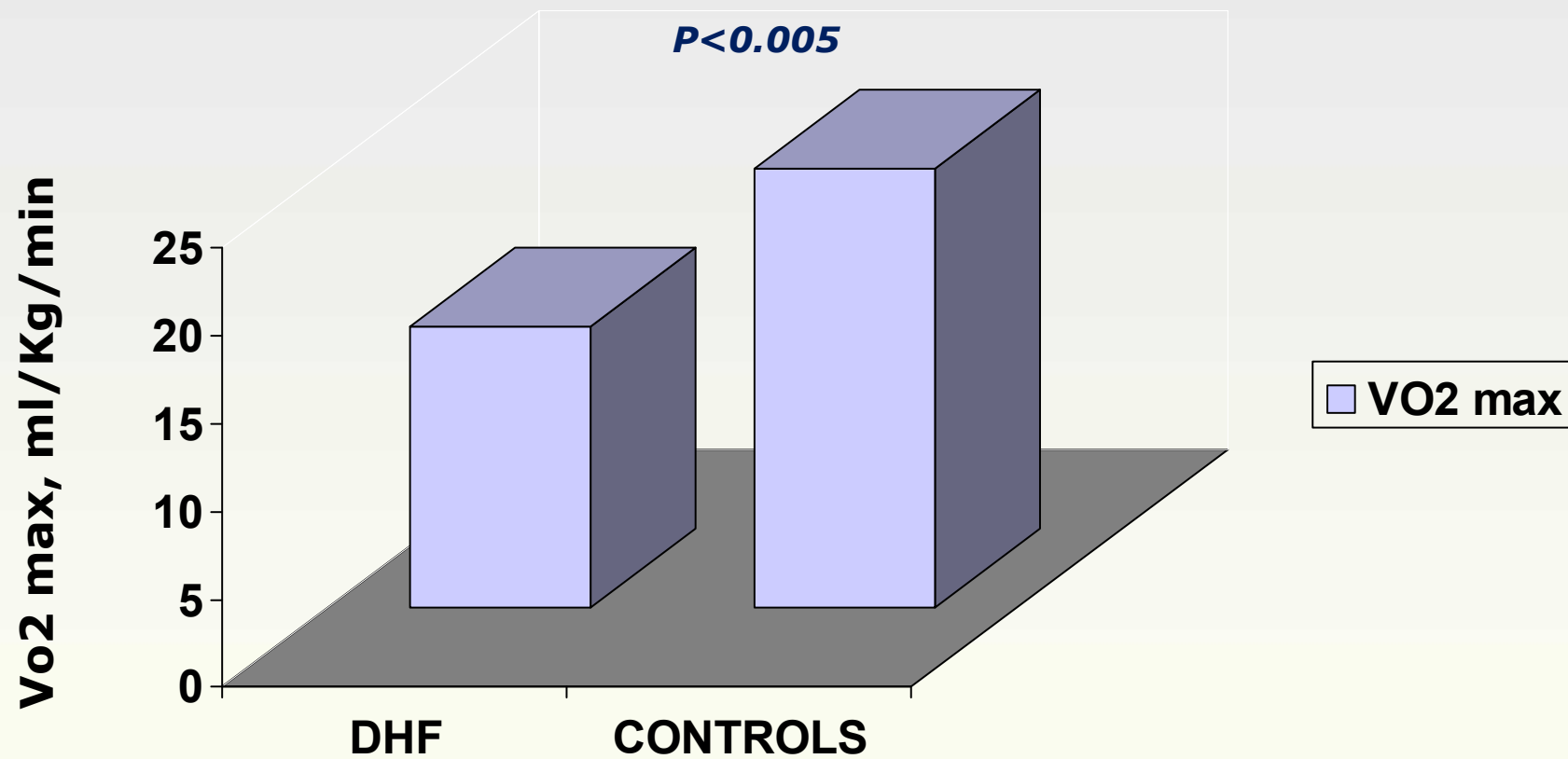
## Αποτελέσματα (I)



Παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα των *miRNA-21* ήταν αυξημένα ( $4.6 \pm 0.45$  vs  $2.05 \pm 0.31$ ,  $p < 0.05$ ) ενώ τα επίπεδα των *miRNA-133* ήταν μειωμένα ( $11.5 \pm 6.9$  vs  $37.03 \pm 8.18$ ,  $p < 0.05$ ) στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου



## Αποτελέσματα (II)



## Αποτελέσματα (III)

Πολυπαραγοντική ανάλυση για την εκτίμηση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου ( $VO_2 \max$ )

	miRNA-21		miRNA-133	
Παράμετρος	r	p	r	p
$VO_2 \max$ , ml/kg/min	0.51	0.004	-0.53	0.002

Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε σημαντική **θετική συσχέτιση ανάμεσα στα miRNA-21 επίπεδα και τη  $VO_2 \max$  ( $p=0.004$ ,  $r= 0.51$ ) και σημαντική αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα miRNA-133 και τη  $VO_2 \max$  ( $p=0.002$ ,  $r= 0.53$ ).**

# Conclusions

---

✓ Τα επίπεδα **miRNA-21** και **miRNA-133** των μονοπύρηνων κυττάρων του περιφερικού αίματος φαίνεται ότι αποτελούν **σημαντικούς βιοδείκτες ή ρυθμιστές** της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

✓ **Απαιτούνται μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες** προκειμένου να επιβεβαιωθεί και να εξακριβωθεί με σαφήνεια **ο ρόλος των microRNAs στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης**



***ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ  
!***