

University of Groningen

Cardiovascular effects of non-cardiovascular drugs in heart failure

Yurista, Salva

DOI:
[10.33612/diss.132706675](https://doi.org/10.33612/diss.132706675)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2020

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
Yurista, S. (2020). *Cardiovascular effects of non-cardiovascular drugs in heart failure*. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.132706675>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Appendices

Dutch summary | Nederlandse samenvatting

Acknowledgements

List of publications

Curriculum vitae



NEDERLANDSE SAMENVATTING

Hartfalen (HF) is een klinisch syndroom dat een gemeenschappelijke eindstadium vormt voor vrijwel alle hartziekten en de incidentie van HF begint epidemische proporties aan te nemen. Ondanks ontwikkelingen van medicamenteuze en device therapie in HF, is het in de meeste gevallen nog niet mogelijk om de hartfunctie van patiënten met HF te herstellen of het hart te verjongen. Er is dus nog steeds behoefte aan klinisch en preklinisch onderzoek naar vernieuwende therapieën om dit probleem aan te pakken. Daarnaast is polyfarmacie een toenemend probleem in patiënten met HF, omdat HF als complexe ziekte vaak samen gaat met meer dan één comorbiditeit. Hoe meer comorbiditeiten er naast HF ontstaan, hoe complexer de therapeutische opties worden. Veel van de medicijnen die niet specifiek gebruikt worden om HF te behandelen kunnen echter wel cardiovasculaire (CV) effecten teweeg brengen. Cardiologen moeten zich daarom bewust zijn van de effecten en mogelijke interacties die het gebruik van deze nieuwe medicijnen met zich mee kunnen brengen.

Natrium-glucose-cotransporter 2 remmers (SGLT2i) hebben veel aandacht gekregen door de bewezen positieve CV effecten op patiënten met diabetes mellitus type 2 (T2D), waaronder ook patiënten met HF. Omdat SGLT2i antidiabetica zijn, is het onbekend of deze positieve effecten op CV eindpunten ook in niet-diabetische patiënten van toepassing zijn. In **Hoofdstuk 2** onderzochten we de rol van natrium-glucose-cotransporter 2 remmers (SGLT2i) empagliflozine (EMPA) in de context van niet-diabetisch HF. Om het effect van EMPA op hartfunctie en op metabole parameters in de niet-diabetische context te bepalen, behandelden we niet-diabetische ratten met linker ventrikel (LV) dysfunctie na een myocard infarct (MI) gedurende tien weken met EMPA of placebo. In dit hoofdstuk demonstreerden we dat EMPA de hartfunctie in niet-diabetische ratten met HF verbetert en dat dit geassocieerd is met een omkeer van verstoringen van het metabolisme in het falende hartspierweefsel. Daarnaast zorgde EMPA voor een toename in circulatoire en cardiale oxidatie van ketolichamen als aanvullend energie substraat. Het gebruik van EMPA induceerde echter geen hypoglykemie.

Het is aangetoond dat SGLT2i een beschermend effect hebben op de progressie van nierziekte in patiënten met T2D. Er wordt echter ook gewaarschuwd voor het feit dat SGLT2i endocriene veranderingen zouden kunnen veroorzaken wat het risico op fracturen van deze patiënten zou kunnen verhogen. De effecten van SGLT2i op de nieren zijn in de niet-diabetische context nog niet goed onderzocht, in tegenstelling tot in diabetische patiënten. In **Hoofdstuk 3** onderzochten we, de effecten (veiligheid) van EMPA op de structuur en functie van de nier in niet-diabetische ratten met LV dysfunctie na MI. In dit hoofdstuk toonden we aan dat EMPA de diurese bevordert zonder de structuur en functie van de nier aan te tasten of substantiële elektrolyt verstoringen teweeg te brengen in de niet-diabetische setting, wat overeenkomt met de bevindingen uit de DAPA-HF studie. Bovendien vonden we geen aanwijzingen voor toename van mineraalresorptie in het bot, wat suggereert dat

EMPA geen negatief effect heeft op de botgezondheid. Onze studie levert daarmee robuust bewijs dat SGLT2i met EMPA de potentie hebben om hartfunctie in niet-diabetische falende harten te verbeteren, en geeft meer mechanistische inzichten die suggereren dat SGLT2i zowel veilig zijn als beschermend werken in HF patiënten zonder diabetes.

In Hoofdstuk 4 formuleren we de hypothese dat SGLT2i als mitochondriale doelgerichte therapie zouden kunnen worden gebruikt tegen atriumfibrilleren (AF) bij patiënten met diabetes. In deze beschouwing wordt een manuscript van Shao *et al.* besproken waarin aangetoond werd dat SGLT2i EMPA de structurele en elektrofysiologische remodelering van het atriale weefsel verzwakt, wat geassocieerd is met biogenese van mitochondriën in ratten met diabetes. In **Hoofdstuk 4** bespreken we de mechanistische implicaties van deze studie en beschreven we hoe SGLT2i potentieel preventief zouden kunnen werken tegen atriumfibrilleren in T2D. We beargmenteren dat mitochondriale doelgerichte therapie als veelbelovend therapeutisch doelwit in AF zou kunnen fungeren, met name in diabetische patiënten.

Bij HF patiënten is er een vergrote kans op linker ventrikel (LV) trombose, ischemische beroertes en overige trombo-embolische insulden, dit suggereert dat HF beschouwd zou moeten worden als een status met hypercoagulatie. In **Hoofdstuk 5** hebben we de rol van FXa remming en hartfalen verder onderzocht. In dit hoofdstuk hebben we een dierproef uitgevoerd waarin ratten met HF, ontwikkeld na een groot myocard infarct (MI) in de anterieure hartwand, behandeld zijn met apixaban of een placebo middel gedurende tien weken. Zoals verwacht, resulteerde behandeling met apixaban in een significante reductie in FXa activiteit. Niettemin, resulteerde de reductie in FXa activiteit door apixaban niet tot een verandering in de activiteit van PAR1 signalering in harten van ratten met of zonder HF. Bovendien, had apixaban geen invloed op de cardiale functie en cardiale remodelering na MI. Onze bevindingen bevestigen en bieden mechanistische inzichten die de neutrale uitkomsten van de COMMANDER HF trial kunnen verklaren. Daarbij wordt het gebruik van FXa remmers in HF patiënten met het doel om de ernst van HF te moduleren, niet ondersteund door onze resultaten.

In patiënten met HF ontstaan obstakels in het metabolisme van koolhydraten en vetten, hierdoor verminderd de myocardiale capaciteit om ATP te generen. Dit resulteert in een energie deficiëntie in het myocard, aldus wordt het falende hart vaak gezien als een motor zonder brandstof. In **Hoofdstuk 6**, is in preklinische modellen van HF het effect van supplementaire orale ketonen esters (KE) op de cardiale functie onderzocht. In dit hoofdstuk demonstreren we dat we de cardiale remodelering kunnen verminderen en de cardiale functie kunnen verbeteren door middel van chronische orale toediening van supplementaire KE in twee verschillende preklinische HF modellen. Hierbij, leidt behandeling met KE ook tot normalisering van myocardiale ATP productie. Deze bevindingen suggereren dat behandeling met KE een bevorderlijk effect kan hebben voor patiënten met HF.

In **Hoofdstuk 7**, geven we een overzicht van de beschikbare data van experimentele en klinische studies gerelateerd aan ketonen. Hiermee evalueren we de pleiotrope effecten van ketonen die potentieel bijdragen aan beschermende eigenschappen van het hart, los van de effecten op cardiale energetica. We concludeerden dat beschermende eigenschappen van ketonen op het hart gemedieerd kunnen worden door effecten op vasodilatatie, anti-oxidante en anti-remodelering effecten, mitochondriële effecten en andere mogelijke mechanismen op lichaamsgewicht, bloed glucose en lipiden profiel.

TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Voordat er onverwacht ontdekt werd dat SGLT2i een voordelig effect hebben voor HF patiënten, werden ze oorspronkelijk geïndiceerd ter behandeling van diabetes. De huidige hypothese is dat de cardiovasculaire voordelen van SGLT2i los van het glucose-verlagende effect werken, en daarbij dus ook een positief effect hebben op HF patiënten zonder diabetes. Onze experimentele studie heeft laten zien dat SGLT2i EMPA, cardiale remodelering en fibrose verminderde, myocardiale metabole abnormaliteiten normaliseerde en cardiale functie post-MI verbeterde in een HF model zonder diabetes. Ook hebben we laten zien dat EMPA circulerende ketonen verhoogde, net als de oxidatie van cardiale ketonen wat geassocieerd was met een verhoging van myocardiale ATP productie. Op basis van deze experimentele studie, hebben we de hypothese gesteld dat SGLT2i veilig zijn en positieve effecten kunnen hebben voor HF patiënten zonder diabetes, waarbij de effecten gerelateerd kunnen zijn aan de milde ketose die wordt gezien bij behandeling met SGLT2i. Vergelijkbare bevindingen van andere onderzoeksgroepen zijn eerder aangetoond in een varkens model van HF zonder diabetes. Derhalve, hebben wij een experimentele studie ontworpen en uitgevoerd waarin we ketonen behandeling toedienden in muis- en ratmodellen met HF. In onze resultaten was de ketonen behandeling effectief voor beide preventie- en behandelstrategieën in experimentele HF. Daarnaast kon KE behandeling cardiale remodelering verminderen en cardiale functie verbeteren. Zoals verwacht, observeerden we ook een verhoging in cardiale ketonen oxidatie en normalisatie van myocardiale ATP productie tijdens KE behandeling. Samenvattend, biedt deze studie meer inzicht in de ketose-gemedieerde effecten van SGLT2i behandeling en de potentiële behandeling van KE bij patiënten met HF.

Wetenschappelijke studies suggereren dat HF patiënten een hoger risico hebben op het ontwikkelen van trombo-embolische insulden, ook als er sprake is van een sinus ritme. In feite, is HF de tweede belangrijkste oorzaak voor cardio-embolische beroerte na AF. Het klinkt daarom logisch dat behandeling met orale anticoagulantia een positief effect kan hebben bij HF patiënten. Echter, zijn er verscheidene gerandomiseerde klinische proeven uitgevoerd, waarbij de resultaten geen positief effect laten zien van orale anticoagulantia

bij HF met sinus ritme. Deze bevindingen reflecteren de huidige richtlijnen die het gebruik van anticoagulantia bij HF patiënten zonder AF, vóór een trombo-embolisch insult of een bekende cardio-embolische bron, niet ondersteunen. Onze experimentele studie bevestigt en verklaart waarom FXa remming niet succesvol is in het voorzien van positieve effecten in HF patiënten met een sinus ritme.

In dit proefschrift hebben we de rol van niet-cardiovasculaire medicamenten (d.w.z. SGLT2- en FXa remmer en ketonen esters) op de cardiovasculaire effecten bij HF in kaart gebracht. Hierbij hebben we ook de potentiële voordelen van SGLT2 remming en de beschermende eigenschappen van ketonen bij patiënten met AF en diabetes beschreven. Desalniettemin, is het mogelijk dat onze resultaten verschillen in modellen van andere organismen of andere ziekte modellen (bijvoorbeeld HFpEF). Met inachtneming van deze mogelijke verschillen, en om de kennis omtrent de positieve effecten en potentiële toepassing in de kliniek te optimaliseren, is het van belang dat er in de toekomst onderzoek plaatsvindt in beide dierlijke- en humane modellen. Desondanks, biedt onze studie moleculaire inzichten in de cardiovasculaire effecten van SGLT2- en FXa remmers en KE in het falende hart.

ACKNOWLEDGEMENTS

I gratefully acknowledge the funding received through The Indonesia Endowment Fund for Education (LPDP), Ministry of Finance, Republic of Indonesia to undertake my PhD. Undertaking this PhD has been a truly life-changing experience for me and I express my sincere appreciation to those who have contributed to this thesis and supported me in one way or another during this amazing journey, for without any of them, this research work would not have been possible.

First and foremost, I would like to thank my supervisors Prof. dr. **Rudolf de Boer**, Dr. **Daan Westenbrink** and Dr. **Herman Silljé**. It has been a privilege to work with you all. Your careful editing contributed enormously to the making of this thesis.

Dear **Rudolf**, thank you for your support and encouragement. At many stages in the course of this journey I benefited from your advice. Your wealth of knowledge in the field of cardiology in particular is inspiring. Your positive outlook and confidence in my research inspired me and gave me confidence - both made me go further professionally and personally. *Terima kasih!*

Dear **Daan**, thank you for guiding me through my academic career to date and going above and beyond your role every step of the way. I will always be grateful for the input, help and opportunity you have provided me over the last four years. Learned so much with you... many thanks for always being there no matter how busy life was.

Dear **Herman**, thank your warm encouragement, thoughtful guidance, availability and constructive suggestions, which were determinant for the accomplishment of the work presented in this thesis.

I am extremely grateful to my co-authors for their substantial contribution to uplift the studies presented in this thesis: Prof. dr. **Dirk Jan van Veldhuisen**, Prof. dr. **Harry van Goor**, Prof. dr. **Jan-Luuk Hillebrands**, Prof. dr. **Hiddo J. L. Heerspink**, Prof. dr. **Michiel Rienstra**, Prof. dr. **Antoni Bayés-Genís**, Prof. dr. **Daniel P. Kelly**, Prof. dr. **Juan J Badimon** and Dr. **Cher-Rin Chong**. I am delighted to have worked with you and I look forward to working with you again.

The work presented in this thesis has been critically assessed and approved by an outstanding committee: Prof. Dr.med. **Christoph Maack** from University Clinic Würzburg, Prof. dr. **Jan Glatz** from Maastricht University and Prof. dr. **Adriaan Voors** from University of Groningen. I feel so honored that you have accepted to be on my committee!

I am grateful for having been supported by the work of **Danielle** and **Carla** (thank you for assisting me in many different ways and handling the paperwork), **Janny** (thank you for your attention and especially for your broad and strong support for me and my experiments), **Silke** (thank you for always being available when I need a hand for my experiments!), **Martin**

(thank you for your extensive help with the staining) and **Marloes** (thank you for performing 287 surgeries and showing me how to properly work with animals).

Dear members of microsurgical team: **Michel, Annemieke, Bianca** and **Daryll**, I greatly appreciate your excellent assistance during the study. Hundreds of blood drawing to remember!

My sincere gratitude is reserved for my paranymphs, **Tim** and **Kirsten**. Thank you for accepting my request and for trusting me to become your fashion stylist for my thesis defense! Dear **Tim**, I truly appreciate everything you have ever done for me. It may not be much, but listening to me, and hearing what I have to say means so much more than you can ever imagine. Dear **Kirsten**, thanks for translating my summary into Dutch! and importantly, thank you for listening to my complaints and letting me vent for as long as I need.

Dear **Joseph** and **Canxia**, many thanks for your warm support when I needed most. Even though we may have not known each other for too long, I love that I can talk to you about anything and it's a no judgment zone. Thank you!

Completing this work would have been more difficult were it not for the support and friendship provided by the other members (postdocs, PhDs, students) of the Experimental Cardiology UMCG – past and present. I am indebted to them for their help: **Weijie** (I learned a lot from you!), **Wouter te Rijdt** (thanks for keeping a peaceful environment in our office), “Dinner club” [**Martijn** (my favourite candy master), **Wouter, David, Louise, Reinier**], “The team” [**Suzanne** (thank you for translating the summary into Dutch), **Mario, Pablo** and **Gijs**], **Nienke, Carolin, Aad, Sanne, Vivian, Arnold, Navin, Elles, Pedro** (I will miss your jokes!), **Valentina, Noa & Frouke** (sweet double trouble), **Nils, Jasper, Guido, Anne-Marie, Niels, Mathilde, Karla, Antonio, Frits, Annet, Jonas** (big kid who loves singing in the hallway), **Luiz** (wish you every success in your study, *Muito obrigado!*), **Belend, Freek, Joy, Paula, Romy, Tessa** and **Monic**.

I will forever be thankful to my former college research advisor: *papi* Prof. **Djoni Djunaedi**, Prof. **Bambang Budi Siswanto**, Prof. **Saifur Rohman**. You have been helpful in providing advice many times during my PhD. Thank you so much!

I also appreciate the constant support from *keluarga besar* LBMM: dr. **Indra**, dr. **Olly**, dr. **Gita**, dr. **Pudji**, dr. **Emmy**, dr. **Giek**, dr. **Ismahun**, dr. **Wahyudi**, dr. **Winarko**, dr. **Meddy**, dr. **Mia**, *Tante* **Erni**, *mba* **Rita**, *mba* **Anna**, *mba* **Desi**, *mba* **Ivo**, *mba* **Nova**, dr. **Dion**, dr. **Irene**, dr. **Mira**, dr. **Lana**, dr. **Verina**, *mba* **Anik**. *Terima kasih banyak atas doa dan dukungannya!*

Luckily, I have the luxury of being surrounded by lovely people who provided a much-needed form of escape from my studies in Groningen: **Ali** and *bubu* **Liany**, I can never thank you enough for making me feel so welcome and becoming my new family (and obviously, I

am the best uncle for **Cici!**). *Inti dari segala inti: bakal kangen masakan dan kejulidan lo sih pak!!* **Dina** and **Caecilia**, thank you for being my perfect travel partner- whether it's a day trip to the local park or a fancy trip across the world. *Bakalan kangen jalan-jalan, belanja, nyobain resto baru barang-bareng, sis!* **Masyitha** (*gadis cantik berdarah Sunda*), thank you for making me feel like I'm funny by laughing so hard at my jokes. *Lancar PhDnya ya kak, bakalan kangen ama jokes recehnya!* **Ucon**, thank you for always being so nice to me. *Makasih Ucoon udah mau direpotin terus, semoga lancar sekolahnya - bahagia terus sama Mei ya!* **Ika**, I wish you the best of luck with your PhD! **Erlangga** (with no superhuman gifts), may you find great happiness and success with your new job. *Semoga yang ini cocok ya, Lang! Kalo engga, yaudah sih jadi artis aja.* **Sugab, Reren, Mba Ica-Mas Krisna, Mas Ali-Teh Yosi, semoga sukses dan lancar semua rencana kedepannya ya!** **Ninda** (*member SNSD cabang tiktok*), *jadi lanjut PhD ga? bakalan kangen sama julid lo deh!*

There was no way of not loving Groningen after the warmest welcome from the Indonesian community in Groningen: *Om Basuki-Tante Pantja (sampai ketemu di Malang ya om Stante), Om Rudi, Om Yon-Tante Indah, Om Herman-Bude Ari, Bude Nani, Pak Asmoro-Bu Rini, mas Kus-mba Fitri, mas Zaenal-mba Ayu, Mas Bin-Kak Sofie, Pak Henky, Kak Fikri, Bu Ima, Bli Kadek-Mba Laksmi, Sasa-Kei-Ida, Jessie-Maurice, Wildan, Devina, Dasha, Mba Tantri, Aun, Ean, Eki, Mba Ferro, Ical, Mas Yoga, Audrey, Livia, Bella, Azka-Aidina, Yassaroh-Mas Surya, Mba Nuril, Didin-Anis, Mas Fajar-Mba Monik, Mba Ira, Mba Tania, Mba Frita, Mba Tiur, Mas Khairul, Mba Ira Sianturi, Mas Amak-mba Putri, Mas Wandu, Azkario, Shiddiq.*

Finally, I would like to thank my family for their love and encouragement, for without any of them, I would never have enjoyed so many opportunities. Over the last four years you have got me through some difficult times and helped me celebrate the good ones. Especially to *pakbos* Prof. dr. **Djangan Sargowo**, you have been more than just a father to me- you are my role model, my inspiration, my teacher and my friend too! *Terima kasih banyak atas segala doa dan juga support system dari Ijen dan Wilis: Bu Laksmi, Mba Dyan (my overprotective sis)-Mas Alfa, Mba Anty-Mas Reza, Winda.* I love you so much - I won't ever be able to repay you for everything but I will try my best!!!

At the end, I want to thank many other people whose names are not mentioned here but this does not mean that I have forgotten their help.

Keeping physical distance doesn't mean you need to be socially distanced (COVID-19, 2020-a year to remember).

Groningen, August 2020

Salva

LIST OF PUBLICATIONS

Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in nondiabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction

Yurista SR, Silljé HHW, Oberdorf-Maass SU, Schouten EM, Pavez Giani MG, Hillebrands JL, van Goor H, van Veldhuisen DJ, de Boer RA, Westenbrink BD.

Eur J Heart Fail. 2019 Jul;21(7):862-873.

Unraveling the Molecular Mechanism of Action of Empagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction With or Without Diabetes

Iborra-Egea O, Santiago-Vacas E, **Yurista SR**, Lupón J, Packer M, Heymans S, Zannad F, Butler J, Pascual-Figal D, Lax A, Núñez J, de Boer RA, Bayés-Genís A.

JACC Basic to Transl Sci. 2019;4:831-840.

Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition as a mitochondrial therapy for atrial fibrillation in patients with diabetes?

Yurista SR, Silljé HHW, Rienstra M, de Boer RA, Westenbrink BD.

Cardiovasc Diabetol. 2020 Jan 7;19(1):5.

Effects of sodium-glucose co-transporter inhibition with empagliflozin on renal structure and function in nondiabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction

Yurista SR, Silljé HHW, van Goor H, Hillebrands JL, Heerspink HJL, de Menezes Montenegro L, Oberdorf-Maass SU, de Boer RA, Westenbrink BD.

Cardiovasc Drugs Ther. 2020 Jun;34(3):311-321.

Factor Xa inhibition with apixaban does not influence cardiac remodeling in rats with heart failure after myocardial infarction

Yurista SR, Silljé HHW, Nijholt KT, Dokter MM, van Veldhuisen DJ, de Boer RA, Westenbrink BD.

Cardiovasc Drugs Ther. 2020 May 26. doi: 10.1007/s10557-020-06999-7. Online ahead of print.

Ketone ester treatment improves cardiac function and reduces pathologic remodelling in pre-clinical models of heart failure

Yurista SR, Matsuura TR, Silljé HHW, Nijholt KT, McDaid KS, Shewale SV, Leone TC, Newman JC, Verdin E, van Veldhuisen DJ, de Boer RA, Kelly DP, Westenbrink BD.

Submitted.

The erythropoietin receptor expressed in cardiac and skeletal muscle is critical for mitochondrial biogenesis and the physiological adaptation to exercise

Nijholt KT, Meems LMG, Ruifrok WPT, Maass AH, **Yurista SR**, Pavez-Giani MG, Reyes-Luck J, Giepmans BNG, van Veldhuisen DJ, van Gilts WH, Silljé HHW, de Boer RA, Westenbrink BD.

Submitted.

ATPase inhibitor factor-1 induced mitochondrial reprogramming promotes pathological cardiac hypertrophy through CaMKII δ

Pavez-Giani MG, Bömer N, Miyamoto S, Booij HG, Giraldo P, Oberdorf-Maass SU, Nijholt KT, **Yurista SR**, van der Meer P, de Boer RA, Brown JH, Silljé HHW, Westenbrink BD.

Submitted.

ABOUT THE AUTHOR

Salva Reverentia Yurista received his M.D. degree and completed general practice training program in Indonesia (2015). In October 2015, he was awarded a scholarship from the Ministry of Finance, Republic of Indonesia to undertake PhD at the Department of Cardiology of the University Medical Center Groningen under supervision of Prof. dr. Rudolf de Boer, Dr. Daan Westenbrink, and Dr. Herman Silljé. His PhD research focused on cardiovascular pharmacology in HF, with a particular interest in (cardiac) ketone metabolism. During his PhD, Salva presented his research at various international conference, including European Society of Cardiology (ESC) Heart Failure and World Congress on Acute Heart Failure, Annual Meeting of the Society for Heart and Vascular Metabolism (SHVM) and The HFA Winter Meeting on Translational Heart Failure Research. He is interested in pursuing cardiology training and hopes to have a career in academic medicine. His first step in pursuing career as physician-scientist will be as a postdoctoral fellow at the Department of Cardiology of the University Medical Center Groningen, aiming to unravel the role of ketone bodies in HF. Salva will continue his fellowship to focus on (clinical) cardiac MRI in HFpEF at Cardiovascular Research Center (CVRC) and Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts General Hospital/ Harvard Medical School. In his spare time, he enjoys watching movies/ TV series, traveling, and spending time with his friends and family.