

**“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY FROM
TIMIȘOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT OF CARDIOLOGY**

OLIVIA-MARIA CIUNCANU



PhD THESIS

**BENEFITS OF SGLT2 INHIBITORS ON CARDIO–VASCULO–
RENAL PROTECTION IN HEART FAILURE**

Scientific Advisor

PROF. DR. SIMONA RUXANDA DRAGAN

**Timișoara
2026**

TABLE OF CONTENTS

Current state of knowledge	3
Aim and objectives of the doctoral research.....	4
Study 1 – Real-world cardio–vasculo–renal benefits of SGLT2 inhibitor Cardio–Vasculo–Renal Benefits of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure – Real-World Evidence from a Tertiary Center	6
Study 2 – Effects of SGLT2 Inhibitors on Clinical Outcomes, Symptoms, Functional Capacity, and Cardiac Remodeling in Heart Failure – A Comprehensive Systematic Review and Multidomain Meta-Analysis of Randomized Trials	7
Study 3 – Effect of Coenzyme Q10 Supplementation on Cardiac Function and Quality of Life in Patients with Heart Failure – A Randomized Controlled Trial	9

Current state of knowledge

Heart failure (HF) is a major public health problem, affecting over 64 million individuals worldwide and causing high rates of hospitalization, reduced quality of life, and premature mortality despite modern pharmacological and device-based therapies. Contemporary understanding recognises HF as a multisystem syndrome involving tightly coupled interactions between the heart, kidneys, and vascular system, often referred to as the cardio–renal and broader cardio–vasculo–renal continuum.

Chronic kidney disease is present in up to half of HF patients and is a powerful predictor of cardiovascular death, HF hospitalisation, and overall mortality, while at the same time limiting the safe use of guideline-directed therapies. In this setting, progressive renal dysfunction, neurohormonal activation, venous congestion, endothelial dysfunction, and systemic inflammation reinforce one another and accelerate clinical deterioration.

Sodium–glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors were initially developed as glucose-lowering agents for type 2 diabetes but have emerged as a transformative therapeutic class in HF. Large cardiovascular and renal outcome trials have consistently shown that SGLT2 inhibitors reduce HF hospitalisations, cardiovascular death, and progression of kidney disease across a broad spectrum of ejection fraction and in patients with or without diabetes. Beyond glycaemic control, SGLT2 inhibitors exert pleiotropic actions including haemodynamic unloading, restoration of tubuloglomerular feedback, improvement in myocardial energetics, and anti-inflammatory and antifibrotic effects.

Nevertheless, important gaps remain. Most pivotal evidence comes from highly selected trial populations, whereas implementation in real-world, often lower-resource healthcare systems is delayed and heterogeneous. In addition, many prior evidence syntheses have focused on isolated outcomes (e.g., mortality or HF hospitalisation), without integrating symptoms, functional capacity, quality of life, and structural cardiac remodelling into a unified multidomain framework. Finally, residual symptoms and impaired functional capacity persist even under optimal guideline-directed therapy, supporting interest in adjunctive treatments targeting myocardial bioenergetics, such as coenzyme Q10 (CoQ10) supplementation.

Aim and objectives of the doctoral research

The overarching aim of this doctoral thesis was to characterise, in a unified framework, how SGLT2 inhibitors modify the natural history of heart failure by acting simultaneously on cardiovascular, renal, vascular, functional, and patient-centred outcomes, and to position these agents within a broader multidomain therapeutic strategy that also includes adjunctive interventions such as coenzyme Q10. This global aim reflects the contemporary view of HF as a multisystem cardio–vasculo–renal disorder in which therapies should not only prolong survival, but also preserve organ function, improve symptoms and exercise capacity, and enhance quality of life over the long term.

To operationalise this aim, the research programme was structured around three complementary pillars that mirror the translational continuum from routine clinical practice to large-scale trial evidence and focused interventional studies. First, a real-world observational component was designed to answer whether the benefits of SGLT2 inhibitors observed in trials are preserved in everyday practice, in a tertiary centre serving a mixed and often multimorbid HF population. Second, an evidence-synthesis component was developed to integrate, within a single multidomain meta-analytic framework, the heterogeneous body of randomised trial data on SGLT2 inhibitors, thereby quantifying their impact across multiple clinically meaningful domains instead of isolated endpoints. Third, an interventional clinical component was conceived to test whether adding a bioenergetic adjunct (CoQ10) to guideline-directed therapy can further improve cardiac performance and patient well-being, thus exploring how multidimensional strategies can be extended beyond SGLT2 inhibition alone.

Within this architecture, the specific objectives were articulated as follows:

- To assess the real-world effectiveness of SGLT2 inhibitors on a composite cardio–vasculo–renal endpoint, its individual components, and renal function trajectories in HF patients managed in a tertiary centre, using robust statistical adjustment (multivariable Cox regression and propensity score techniques) to approximate causal effects in an observational setting.
- To perform a rigorous systematic review and multidomain meta-analysis of randomised trials of SGLT2 inhibitors in HF, integrating effects on major clinical outcomes (cardiovascular death, HF hospitalisation, composite endpoints), symptom burden and health-related quality of life, functional capacity (six-minute walk distance, peak oxygen consumption), and cardiac remodelling (ventricular volumes, ejection fraction, myocardial energetics), with prespecified subgroup analyses across ejection-fraction phenotypes, diabetes status, and clinical presentations.
- To evaluate, in a prospective randomised controlled trial, the impact of adjunctive CoQ10 therapy—added to optimised standard HF treatment—on left ventricular systolic function, myocardial deformation indices, exercise capacity, neurohormonal activation, and patient-reported quality of life, thereby testing whether targeting myocardial bioenergetics can provide incremental multidomain benefit beyond current standard care.

Collectively, these objectives were designed to generate an integrated, evidence-based view of how SGLT2 inhibitors and related multidomain therapeutic strategies can modify the trajectory of HF across the cardio–vasculo–renal continuum, from biological mechanisms and trial-level

efficacy to effectiveness in routine care and enhancement of daily functioning and well-being at the patient level.

Study 1 – Real-world cardio–vasculo–renal benefits of SGLT2 inhibitor Cardio–Vasculo–Renal Benefits of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure – Real-World Evidence from a Tertiary Center

Study I was a retrospective observational cohort conducted in a lower-resource tertiary cardiovascular centre, including consecutive adults with chronic HF and reduced or mildly reduced left ventricular ejection fraction who were followed in routine outpatient and inpatient care. Patients who initiated SGLT2 inhibitor therapy on top of guideline-directed medical treatment were compared with contemporaneous controls not receiving SGLT2 inhibitors but otherwise treated according to current HF standards, reflecting real prescribing patterns, comorbidities, and resource constraints from a Central-Eastern European setting. Baseline demographics, comorbid conditions, laboratory parameters, renal function indices, and echocardiographic variables were systematically extracted from electronic records to allow robust multivariable adjustment.

The primary outcome was a composite cardio–vasculo–renal endpoint comprising cardiovascular death, first HF hospitalisation, and major renal deterioration, defined as a sustained decline in estimated glomerular filtration rate beyond a prespecified threshold or the need for kidney replacement therapy. Secondary outcomes included each component of the composite, all-cause mortality, and longitudinal renal trajectories captured through the annualised eGFR slope, providing a sensitive measure of kidney function decline over the entire follow-up. Time-to-event analyses used Cox proportional hazards models adjusted for key clinical and therapeutic covariates (age, sex, ejection fraction, NYHA class, baseline eGFR, diabetes, atrial fibrillation, blood pressure, and background HF medications), and complementary propensity score–based analyses were performed to minimise treatment-selection bias.

Across a follow-up of up to 36 months, SGLT2 inhibitor therapy was independently associated with a significantly lower incidence of the composite cardio–vasculo–renal endpoint, with particularly marked reductions in HF hospitalisations and a flatter (less negative) eGFR slope compared with the non-SGLT2 group. The protective association remained directionally and statistically robust in multivariable and propensity score–adjusted models, and favourable trends were observed consistently across clinically relevant subgroups, including patients with and without type 2 diabetes and across different degrees of baseline renal impairment. These findings indicate that the multidimensional benefits of SGLT2 inhibitors demonstrated in randomised trials are reproducible in everyday practice within a resource-limited tertiary setting, supporting their role as core agents for integrated cardio–vasculo–renal protection in HF.

Study 2 – Effects of SGLT2 Inhibitors on Clinical Outcomes, Symptoms, Functional Capacity, and Cardiac Remodeling in Heart Failure – A Comprehensive Systematic Review and Multidomain Meta-Analysis of Randomized Trials

Study II was designed as a comprehensive systematic review and multidomain meta-analysis of randomised controlled trials evaluating SGLT2 inhibitors in adult patients with HF across the full spectrum of left ventricular ejection fraction and clinical presentations (chronic stable HF and acute or recently decompensated HF). Trials comparing an SGLT2 inhibitor with placebo, on top of guideline-directed therapy, were identified through structured searches of major databases and trial registries, with additional screening of reference lists to ensure completeness. Methodological quality and risk of bias were appraised using contemporary tools, and only studies with extractable quantitative data for at least one predefined domain were included.

Four clinically relevant outcome domains were prespecified: (1) major clinical outcomes, including cardiovascular death, HF hospitalisation, composite HF endpoints, and all-cause mortality; (2) symptoms and health-related quality of life, primarily assessed by Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire scores and equivalent validated instruments; (3) functional capacity, captured by six-minute walk distance, peak oxygen consumption, and performance indices; and (4) cardiac remodelling and mechanistic imaging parameters, such as left ventricular volumes, mass, ejection fraction, and myocardial energetics. Random-effects models with Hartung–Knapp adjustment were used to pool hazard ratios for time-to-event outcomes and (standardised) mean differences for continuous variables, and heterogeneity was quantified using the I^2 statistic and Cochran's Q test.

Predefined subgroup analyses explored the consistency of treatment effects across HF phenotypes (HFrEF, HFmrEF, HFpEF), diabetes versus non-diabetes, and clinical setting (chronic stable vs acute/recently decompensated HF), with interaction tests assessing potential effect modification. Sensitivity analyses (leave-one-out procedures and alternative modelling assumptions) and assessments of small-study and publication bias were also performed to test robustness.

The meta-analysis showed that SGLT2 inhibitors significantly reduced the risk of cardiovascular death or first HF hospitalisation and improved composite HF outcomes, with benefits extending across the ejection-fraction spectrum and independent of diabetes status. Parallel gains were observed in symptom burden and quality-of-life scores, in functional capacity (including meaningful increases in six-minute walk distance and peak oxygen consumption), and in structural indices of cardiac remodelling, such as reductions in left ventricular volumes and improvements in ejection fraction and myocardial energetics. Treatment effects were directionally consistent in most subgroups, and no major safety signals emerged, supporting the broad applicability of SGLT2 inhibitors.

By integrating these domains within a single analytical framework, Study II provides a multidimensional quantification of SGLT2 inhibitor benefits, moving beyond isolated endpoints and reinforcing their position as foundational therapy in HF. The findings strengthen the biological and clinical rationale for early and systematic implementation of SGLT2 inhibitors as agents that

simultaneously improve prognosis, symptoms, functional status, and cardiac structure across diverse HF populations.

Study 3 – Effect of Coenzyme Q10 Supplementation on Cardiac Function and Quality of Life in Patients with Heart Failure – A Randomized Controlled Trial

Study III was a prospective, single-centre, randomised controlled trial designed to evaluate whether adjunctive coenzyme Q10 (CoQ10) supplementation, added to optimised standard HF therapy, can improve cardiac function and patient-centred outcomes in clinically stable HF patients with reduced or mildly reduced left ventricular ejection fraction. Adults already receiving guideline-directed medical treatment and with persistent symptoms were randomly allocated in a 1:1 ratio to CoQ10 plus standard of care or to standard of care alone, using concealed allocation. Key exclusion criteria included recent acute decompensation, advanced renal failure requiring dialysis, significant hepatic dysfunction, recent myocardial infarction, and conditions precluding accurate functional testing.

The intervention group received oral CoQ10 at a fixed daily dose in addition to their background HF therapy, while the control group continued guideline-directed treatment without CoQ10. Both groups underwent comprehensive baseline and 6-month evaluations including echocardiography with speckle-tracking global longitudinal strain assessment, six-minute walk test, NT-proBNP measurement, and validated quality-of-life questionnaires.

Primary endpoints were changes from baseline to follow-up in left ventricular systolic function (ejection fraction), myocardial deformation indices (global longitudinal strain), functional capacity (six-minute walk distance), and health-related quality of life. Secondary endpoints included changes in NT-proBNP, NYHA functional class, and safety/tolerability measures. Statistical analyses used linear mixed models or ANCOVA, adjusting for baseline values, to compare trajectories between groups and to account for within-subject correlations over time.

Adjunctive CoQ10 led to improvements in myocardial performance (reflected by more favourable ejection fraction and strain parameters), increased exercise capacity, and better quality-of-life scores compared with standard therapy alone, while being generally well tolerated without major safety concerns. Although the sample size was modest and follow-up duration limited, the trial supports the concept that targeting myocardial bioenergetics can provide additional multidomain benefit on top of guideline-directed HF treatment. In the context of the thesis, Study III illustrates how complementary strategies such as CoQ10 supplementation can extend the multidimensional treatment paradigm exemplified by SGLT2 inhibitors, focusing not only on hard outcomes but also on functional status and patient well-being.

**UNIVERSITATEA DE MEDICINA SI FARMACIE “VICTOR BABEȘ”
TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINA
DEPARTMENTUL DE CARDIOLOGIE**

OLIVIA-MARIA CIUNCANU



THEZA DE DOCTORAT

**BENEFICIILE INHIBITORILOR SGLT2 ASUPRA PROTECȚIEI
CARDIO-VASCULO-RENALE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ**

Coordonator științific

PROF. DR. SIMONA RUXANDA DRAGAN

**Timișoara
2026**

Cuprins

Stadiul actual al cunoașterii.....	2
Scopul și obiectivele cercetării doctorale.....	3
Studiul I – Beneficiile cardio–vasculo–renale ale inhibitorilor SGLT2 în insuficiența cardiacă: dovezi din practica reală într-un centru terțiar.....	5
Studiul II – Efectele inhibitorilor SGLT2 asupra rezultatelor clinice, simptomelor, capacității funcționale și remodelării cardiace în insuficiența cardiacă: revizuire sistematică cuprinzătoare și meta-analiză multidomeniu a studiilor randomizate	7
Studiul III – Efectul suplimentării cu coenzima Q10 asupra funcției cardiace și calității vieții la pacienții cu insuficiență cardiacă: studiu clinic randomizat controlat	9

Stadiul actual al cunoașterii

Insuficiența cardiacă (IC) reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, afectând peste 64 de milioane de persoane la nivel mondial și determinând rate crescute de spitalizare,

scăderea calității vieții și mortalitate prematură, în ciuda terapiilor farmacologice și intervenționale moderne. În prezent, IC este recunoscută ca un sindrom multisistemic, caracterizat de interacțiuni strâns interconectate între cord, rinichi și sistemul vascular, adesea descrise prin conceptul de continuum cardio–renal și, mai larg, cardio–vasculo–renal.

Boala cronică de rinichi este prezentă la până la jumătate dintre pacienții cu IC și reprezintă un predictor puternic pentru deces cardiovascular, spitalizare pentru IC și mortalitate globală, limitând în același timp utilizarea în siguranță a terapiei ghidate de ghiduri. În acest context, disfuncția renală progresivă, activarea neurohormonală, congestia venoasă, disfuncția endotelială și inflamația sistemică se potențează reciproc și accelerează deteriorarea clinică.

Inhibitorii cotransportorului sodiu–glucoză de tip 2 (SGLT2) au fost dezvoltați inițial ca agenți hipoglicemianți pentru diabetul zaharat de tip 2, dar au devenit treptat o clasă terapeutică transformatoare în IC. Studii majore de supraviețuire cardiovasculară și renală au demonstrat în mod constant că inhibitorii SGLT2 reduc spitalizările pentru IC, decesele cardiovasculare și progresia bolii renale pe un spectru larg de fracție de ejeție și atât la pacienți cu, cât și fără diabet. Dincolo de controlul glicemic, inhibitorii SGLT2 exercită efecte pleiotrope, incluzând descărcarea hemodinamică, restaurarea feedback-ului tubuloglomerular, îmbunătățirea bioenergeticii miocardice și efecte antiinflamatorii și antifibrotice.

Cu toate acestea, persistă importante lacune de cunoaștere. Cea mai mare parte a dovezilor provine din populații foarte selectate, incluse în studii randomizate, în timp ce implementarea în practica reală, adesea în sisteme de sănătate cu resurse limitate, este întârziată și heterogenă. În plus, multe sinteze de dovezi s-au concentrat pe rezultate izolate (de exemplu, mortalitate sau spitalizare pentru IC), fără a integra simptomele, capacitatea funcțională, calitatea vieții și remodelarea structurală cardiacă într-un cadru multidomeniu unificat. În fine, chiar și sub terapie optimă ghidată de ghiduri, mulți pacienți rămân cu simptome reziduale și capacitate funcțională redusă, ceea ce susține interesul pentru tratamente adjuvante care vizează bioenergetica miocardică, precum suplimentarea cu coenzima Q10 (CoQ10).

Scopul și obiectivele cercetării doctorale

Obiectivul general al acestei teze de doctorat a fost de a caracteriza, într-un cadru unitar, modul în care inhibitorii SGLT2 modifică istoria naturală a insuficienței cardiace, acționând

simultan asupra rezultatelor cardiovasculare, renale, vasculare, funcționale și centrate pe pacient, și de a poziționa acești agenți într-o strategie terapeutică multidomeniu mai largă, care include și intervenții adjuvante, precum coenzima Q10. Acest scop global reflectă viziunea contemporană asupra IC ca tulburare cardio–vasculo–renală multisistemică, în care terapiile nu trebuie doar să prelungească supraviețuirea, ci și să păstreze funcția de organ, să amelioreze simptomele și capacitatea de efort și să îmbunătățească calitatea vieții pe termen lung.

Pentru a operaționaliza acest scop, programul de cercetare a fost structurat pe trei piloni complementari, care reflectă continuum-ul translational de la practica clinică de zi cu zi la dovezile din studii clinice mari și cercetarea intervențională focalizată. Primul pilon, observațional, în condiții de viață reală, a fost conceput pentru a răspunde la întrebarea dacă beneficiile inhibitorilor SGLT2 demonstrate în studii clinice se mențin și în practica curentă, într-un centru terțiar care deservește o populație eterogenă de pacienți cu IC, frecvent multimorbi. Al doilea pilon, de sinteză a dovezilor, a fost dezvoltat pentru a integra, într-un singur cadru meta-analytic multidomeniu, ansamblul heterogen de date din studii randomizate cu inhibitori SGLT2, cuantificând astfel impactul lor asupra mai multor domenii clinice relevante, și nu doar asupra unor endpointuri izolate. Al treilea pilon, clinic intervențional, a fost conceput pentru a testa dacă adăugarea unui adjuvant bioenergetic (CoQ10) la terapia ghidată de ghiduri poate îmbunătăți suplimentar performanța cardiacă și starea de bine a pacientului, explorând modul în care strategiile multidimensionale pot fi extinse dincolo de simpla inhibiție SGLT2.

În acest cadru, obiectivele specifice au fost formulate astfel:

- Să evalueze eficacitatea în practica reală a inhibitorilor SGLT2 asupra unui endpoint cardio–vasculo–renal compozit, a componentelor sale individuale și a traiectoriilor funcției renale la pacienți cu IC tratați într-un centru terțiar, utilizând ajustări statistice robuste (regresie Cox multivariată și tehnici bazate pe scoruri de propensitate) pentru a aproxima efecte cauzale într-un context observațional.
- Să realizeze o revizuire sistematică riguroasă și o meta-analiză multidomeniu a studiilor randomizate cu inhibitori SGLT2 în IC, integrând efectele asupra rezultatelor clinice majore (deces cardiovascular, spitalizare pentru IC, endpointuri compozite), poverii simptomatice și calității vieții, capacității funcționale (distanța la testul de mers 6 minute, consumul maxim de oxigen) și remodelării cardiace (volume ventriculare, fracție de ejeție, bioenergetică miocardică), cu analize predefinite pe subgrupuri în funcție de fenotipul de fracție de ejeție, statusul diabetic și tipul de prezentare clinică.
- Să evalueze, într-un studiu controlat randomizat prospectiv, impactul terapiei adjuvante cu CoQ10 – adăugată la tratamentul standard optimizat al IC – asupra funcției sistolice ventriculare stângi, indicilor de deformare miocardică, capacității de efort, activării neurohormonale și calității vieții raportate de pacient, testând astfel dacă țințirea bioenergeticii miocardice poate aduce un beneficiu multidomeniu suplimentar față de standardul actual de îngrijire.

În ansamblu, aceste obiective au fost concepute pentru a genera o viziune integrată, bazată pe dovezi, asupra modului în care inhibitorii SGLT2 și strategiile terapeutice multidomeniu înrudite pot modifica traiectoria IC de-a lungul continuum-ului cardio–vasculo–renal, de la mecanisme biologice și eficacitate demonstrată în studii până la eficacitate în practica de zi cu zi și îmbunătățirea funcționării și a stării de bine a pacientului.

Studiul I – Beneficiile cardio–vasculo–renale ale inhibitorilor SGLT2 în insuficiența cardiacă: dovezi din practica reală într-un centru terțiar

Studiul I a fost un studiu observațional retrospectiv de cohortă, realizat într-un centru cardiovascular terțiar cu resurse limitate, incluzând consecutiv adulți cu IC cronică și fracție de

ejecție redusă sau ușor redusă, urmăriți în regim ambulator și spitalicesc în condiții de practică de rutină. Pacienții care au inițiat terapie cu inhibitor SGLT2, în plus față de tratamentul medical ghidat de ghiduri, au fost comparați cu martori contemporani care nu primeau inhibitori SGLT2, dar erau tratați conform standardelor actuale pentru IC, reflectând tiparele reale de prescriere, comorbiditățile și constrângerile de resurse specifice unui context din Europa Centrală și de Est. Datele demografice, comorbiditățile, parametrii de laborator, indicii de funcție renală și variabilele ecocardiografice au fost extrase sistematic din evidențele electronice pentru a permite ajustări multivariate robuste.

Endpointul primar a fost un compozit cardio–vasculo–renal, incluzând deces cardiovascular, prima spitalizare pentru IC și deteriorare renală majoră, definită ca o scădere susținută a ratei de filtrare glomerulară estimate peste un prag prestabilit sau necesitatea inițierii terapiei de substituție renală. Endpointurile secundare au inclus fiecare componentă a compozitului, mortalitatea de orice cauză și traiectoriile renale longitudinale evaluate prin panta anualizată a eGFR, oferind o măsură sensibilă a declinului funcției renale pe întreaga durată de urmărire. Analizele de timp până la eveniment au folosit modele Cox ajustate pentru covariate clinice și terapeutice importante (vârstă, sex, fracția de ejecție, clasa NYHA, eGFR inițial, diabet, fibrilație atrială, tensiune arterială și medicație de fond pentru IC), iar analizele complementare bazate pe scoruri de propensitate au fost aplicate pentru a reduce biasul de selecție a tratamentului.

Pe o urmărire de până la 36 de luni, terapia cu inhibitor SGLT2 s-a asociat independent cu o incidență semnificativ mai mică a endpointului compozit cardio–vasculo–renal, cu reduceri deosebit de marcate ale spitalizărilor pentru IC și o pantă eGFR mai „plată” (mai puțin negativă) comparativ cu grupul fără inhibitor SGLT2. Asociația protectoare a rămas robustă din punct de vedere al direcției și al semnificației statistice atât în modelele multivariate, cât și în analizele ajustate pe baza scorului de propensitate, iar tendințele favorabile au fost observate în mod constant în subgrupuri clinice relevante, incluzând pacienți cu și fără diabet zaharat de tip 2 și diferite grade de afectare renală inițială. Aceste rezultate indică faptul că beneficiile multidimensionale ale inhibitorilor SGLT2 demonstrate în studiile randomizate sunt reproductibile în practica de zi cu zi, într-un mediu terțiar cu resurse limitate, susținând rolul acestor agenți ca terapii esențiale pentru protecția cardio–vasculo–renală integrată în IC.

Studiul II – Efectele inhibitorilor SGLT2 asupra rezultatelor clinice, simptomelor, capacității funcționale și remodelării cardiace în insuficiența cardiacă: revizuire sistematică cuprinzătoare și meta-analiză multidomeniu a studiilor randomizate

Studiul II a fost conceput ca o revizuire sistematică cuprinzătoare și o meta-analiză multidomeniu a studiilor clinice randomizate care au evaluat inhibitorii SGLT2 la pacienți adulți cu IC, acoperind întregul spectru de fracție de ejeție și tipuri de prezentare clinică (IC cronică stabilă, respectiv IC acută sau recent decompensată). Studiile care comparau un inhibitor SGLT2 cu placebo, pe fondul terapiei standard ghidate de ghiduri, au fost identificate prin căutări structurate în principalele baze de date și registre de studii, completate de screeningul listelor de referințe. Calitatea metodologică și riscul de bias au fost evaluate folosind instrumente contemporane, iar în analiză au fost incluse doar studiile cu date cantitative extractibile pentru cel puțin unul dintre domeniile predefinite.

Au fost precizate patru domenii de rezultat clinic relevante: (1) rezultate clinice majore, incluzând deces cardiovascular, spitalizare pentru IC, endpointuri compozite de IC și mortalitate totală; (2) simptome și calitatea vieții legate de sănătate, evaluate în principal prin scorurile Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire și instrumente valide echivalente; (3) capacitate funcțională, surprinsă prin distanța la testul de mers 6 minute, consumul maxim de oxigen și indici de performanță; și (4) remodelare cardiacă și parametri imagistici mecanistici, precum volumele ventriculare stângi, masa, fracția de ejeție și indicatorii de bioenergetică miocardică. Modelele cu efecte random, cu ajustare Hartung–Knapp, au fost utilizate pentru a agrega rapoartele de hazard pentru rezultatele de timp până la eveniment și diferențele (standardizate) ale mediilor pentru variabilele continue, iar heterogenitatea a fost cuantificată folosind statisticile I^2 și testul Q al lui Cochran.

Analizele pe subgrupuri predefinite au explorat consistența efectelor terapeutice între fenotipurile de IC (HF_rEF, HF_mrEF, HF_pEF), între pacienții cu și fără diabet și între setările clinice (IC cronică stabilă versus IC acută/recent decompensată), cu teste de interacțiune pentru a evalua modificarea potențială a efectului. Analizele de sensibilitate (proceduri „leave-one-out” și ipoteze alternative de modelare) și evaluările biasului de publicare și al studiilor mici au fost, de asemenea, efectuate pentru a verifica robustețea.

Meta-analiza a arătat că inhibitorii SGLT2 reduc semnificativ riscul de deces cardiovascular sau prima spitalizare pentru IC și îmbunătățesc endpointurile compozite de IC, cu beneficii care se extind pe întregul spectru de fracție de ejeție și sunt independente de statusul diabetic. Beneficii paralele au fost observate în povara simptomatică și scorurile de calitate a vieții, în capacitatea funcțională (incluzând creșteri semnificative ale distanței la testul de mers 6 minute și ale consumului maxim de oxigen) și în indicii structurali ai remodelării cardiace, precum reducerea volumelor ventriculare stângi și îmbunătățirea fracției de ejeție și a parametrilor de bioenergetică miocardică. Efectele terapeutice au fost în mare măsură consistente între subgrupuri, iar profilul de siguranță a fost favorabil, susținând aplicabilitatea largă a inhibitorilor SGLT2.

Prin integrarea acestor domenii într-un singur cadru analitic, Studiul II oferă o cuantificare multidimensională a beneficiilor inhibitorilor SGLT2, depășind evaluarea unor endpointuri izolate

și consolidând poziția acestora ca terapie de bază în IC. Rezultatele întăresc rațiunea biologică și clinică pentru inițierea precoce și implementarea sistematică a inhibitorilor SGLT2 ca agenți capabili să îmbunătățească simultan prognosticul, simptomele, statusul funcțional și structura cardiacă în populații diverse de pacienți cu IC.

Studiul III – Efectul suplimentării cu coenzima Q10 asupra funcției cardiace și calității vieții la pacienții cu insuficiență cardiacă: studiu clinic randomizat controlat

Studiul III a fost un studiu clinic randomizat controlat, prospectiv, monocentric, conceput pentru a evalua dacă suplimentarea adjuvantă cu coenzima Q10 (CoQ10), adăugată la terapia standard optimizată pentru IC, poate îmbunătăți funcția cardiacă și rezultatele centrate pe pacient la bolnavi cu IC stabilă, cu fracție de ejeție redusă sau ușor redusă. Adulții aflați deja sub tratament medical ghidat de ghiduri, cu simptome persistente, au fost randomizați într-un raport 1:1 la CoQ10 plus îngrijire standard sau doar îngrijire standard, folosindu-se o alocare ascunsă. Principalele criterii de excludere au inclus decompensarea acută recentă, insuficiența renală avansată care necesita dializă, disfuncția hepatică semnificativă, infarctul miocardic recent și condițiile care împiedicau testarea corectă a capacității funcționale.

Grupul de intervenție a primit CoQ10 oral, la o doză zilnică fixă, în plus față de tratamentul de fond al IC, în timp ce grupul de control a continuat terapia ghidată de ghiduri fără CoQ10. Ambele grupuri au efectuat evaluări cuprinzătoare la momentul inițial și la 6 luni, incluzând ecocardiografie cu analiză a strain-ului longitudinal global prin speckle-tracking, testul de mers 6 minute, determinări de NT-proBNP și chestionare validate de calitate a vieții.

Endpointurile primare au fost modificările dintre momentul inițial și urmărirea în funcția sistolică ventriculară stângă (fracția de ejeție), indicii de deformare miocardică (strain longitudinal global), capacitatea funcțională (distanța la testul de mers 6 minute) și calitatea vieții legată de sănătate. Endpointurile secundare au inclus modificările NT-proBNP, ale clasei NYHA și indicatorii de siguranță/tolerabilitate. Analizele statistice au folosit modele liniare mixte sau ANCOVA, ajustate pentru valorile inițiale, pentru a compara traiectoriile între grupuri și a ține cont de corelațiile intra-subiect în timp.

Terapia adjuvantă cu CoQ10 a determinat îmbunătățiri ale performanței miocardice (reflectate prin valori mai favorabile ale fracției de ejeție și ale strain-ului), creșterea capacității de efort și scoruri mai bune ale calității vieții în comparație cu tratamentul standard singur, fiind în general bine tolerată și fără semnale majore de siguranță. Deși dimensiunea eșantionului a fost relativ modestă și perioada de urmărire limitată, studiul susține conceptul că țintirea bioenergeticii miocardice poate oferi un beneficiu multidomeniu suplimentar peste terapia standard ghidată de ghiduri în IC. În contextul tezei, Studiul III ilustrează modul în care strategii complementare, precum suplimentarea cu CoQ10, pot extinde paradigma terapeutică multidimensională exemplificată de inhibitorii SGLT2, concentrându-se nu doar pe rezultate dure, ci și pe statusul funcțional și starea de bine a pacientului.