

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL IV CARDIOLOGIE**

SUCIU IOANA-MARIA



TEZĂ DE DOCTORAT

NOILE ANTIDIABETICE ÎN BOALA ATEROSCLEROTICĂ

Conducător de doctorat
PROF. UNIV. DR. GAIȚĂ DAN

**Timișoara
2026**

REZUMAT

Teza de doctorat intitulată „Noile anti-diabetice în boala aterosclerotică” este structurată în două părți distincte.

Partea generală include trei capitole care oferă o sinteză actualizată și comprehensivă a datelor din literatură privind rolul inhibitorilor cotransportorului sodiu-glucoză de tip 2 (SGLT2) în patologia cardiovasculară, cu accent pe boala aterosclerotică și infarctul miocardic acut.

Capitolul 1 sintetizează date privind farmacologia și mecanismele de acțiune ale inhibitorilor SGLT2. Sunt descrise mecanismele fiziopatologice ale transportului renal al glucozei și rolul SGLT2 în reabsorbția tubulară proximală, precum și modul în care inhibarea acestuia determină efecte sistemice. De asemenea, sunt analizate proprietățile farmacologice ale inhibitorilor SGLT2 și efectele lor pleiotrope. O atenție deosebită este acordată mecanismelor cardiorenale, incluzând reducerea presiunilor de umplere ventriculară, efectele diuretice și natriuretice, ameliorarea funcției endoteliale și modularea inflamației și a stresului oxidativ. În plus, este discutat impactul asupra metabolismului acidului uric, cu evidențierea rolului potențial al reducerii acestuia în scăderea riscului cardiovascular.

Capitolul 2 abordează rolul inhibitorilor SGLT2 în contextul aterosclerozei și infarctului miocardic acut. Ateroscleroza este prezentată ca o boală multisistemică, caracterizată prin interacțiuni complexe între factori metabolici, inflamatori și hemodinamici. Sunt analizate efectele potențiale anti-aterosclerotice ale inhibitorilor SGLT2, inclusiv influența asupra inflamației vasculare, disfuncției endoteliale și stabilității plăcii de aterom. În continuare, infarctul miocardic acut este discutat ca expresie clinică majoră a bolii aterosclerotice, cu accent pe modificările fiziopatologice post-eveniment și pe dezvoltarea insuficienței cardiace. Este detaliat rolul axei cardio-reno-metabolice în determinarea prognosticului pacienților și sunt analizate dovezile clinice existente privind utilizarea inhibitorilor SGLT2 în boala cardiacă ischemică, inclusiv în prevenția evenimentelor cardiovasculare majore și la pacienții cu boală aterosclerotică stabilă. De asemenea, sunt prezentate datele emergente privind utilizarea acestor terapii în sindroamele coronariene acute, evidențiind beneficiile potențiale și limitele dovezilor actuale.

Capitolul 3 se concentrează asupra momentului optim de inițiere a terapiei cu inhibitori SGLT2 și asupra utilizării acestora în practica clinică reală. Sunt analizate argumentele fiziopatologice și clinice care susțin inițierea precoce a tratamentului după infarct miocardic acut, precum și barierele existente în implementarea acestuia. Deși dovezile științifice susțin beneficiile acestei clase terapeutice, utilizarea în practica curentă rămâne suboptimală, fiind influențată de factori precum lipsa recomandărilor explicite în ghiduri, caracteristicile clinice ale pacienților și percepția asupra siguranței tratamentului. Aceste aspecte justifică necesitatea unor investigații suplimentare și constituie fundamentul dezvoltării părții originale a tezei.

Prin această analiză, partea generală evidențiază atât potențialul terapeutic al inhibitorilor SGLT2 în reducerea riscului cardiovascular, cât și lacunele existente în ceea ce privește utilizarea acestora după infarct miocardic acut. Deși beneficiile cardiovasculare sunt documentate în diverse populații, datele specifice perioadei post-infarct rămân limitate și heterogene, în special la pacienții fără diabet zaharat tip 2 și în ceea ce privește momentul optim de inițiere a terapiei. În plus, utilizarea în practica clinică reală este insuficient caracterizată, existând posibile discrepanțe între dovezi și implementare. Pornind de la aceste considerente, prezenta teză abordează aceste lacune printr-o strategie de cercetare integrată, cu scopul de a evalua impactul inhibitorilor SGLT2 asupra prognosticului după infarct miocardic acut.

Infarctul miocardic acut reprezintă o cauză principală de mortalitate la nivel global, în ciuda progreselor semnificative în terapia de reperfuzie precoce și în prevenția secundară. Deși terapiile moderne au condus la îmbunătățirea supraviețuirii post-infarct, riscul cardiovascular rezidual persistă și se reflectă printr-o incidență crescută a mortalității, a reinfarctului și a insuficienței cardiace în perioada ulterioară evenimentului acut. În acest context, identificarea unor strategii terapeutice suplimentare, capabile să reducă acest risc rezidual, reprezintă o prioritate în cardiologia modernă.

Inhibitorii SGLT2 demonstrează beneficii cardiovasculare și renale semnificative, independent de statusul glicemic, fiind indicați ca terapie de elecție pentru pacienții cu insuficiență cardiacă, indiferent de valoarea fracției de ejeție, pentru pacienții cu boală cronică de rinichi sau diabet zaharat tip 2. Mecanismele prin care exercită aceste efecte cardioprotectoare sunt complexe, incluzând ameliorarea funcției renale, reducerea presiunilor de umplere ventriculară, scăderea inflamației și a stresului oxidativ, precum și optimizarea metabolismului energetic miocardic. Aceste efecte sugerează un potențial beneficiu extins al acestei clase terapeutice în contextul infarctului miocardic acut. Totuși, rolul inhibitorilor SGLT2 în perioada imediată post-infarct nu este pe deplin clarificat, iar momentul optim al inițierii acestora și impactul lor asupra evoluției post-infarct rămân insuficient definite.

Pornind de la aceste date, prezenta teză de doctorat își propune o abordare integrată a rolului inhibitorilor SGLT2 în infarctul miocardic acut, analizând efectele asupra rezultatelor clinice, utilizarea lor în practica reală și mecanismele biologice implicate în cardioprotecție. Această abordare combină date provenite din literatură cu rezultate obținute din studii clinice originale.

Cercetarea a fost una integrativă, vizând trei direcții principale: evaluarea impactului asupra evenimentelor cardiovasculare majore, analiza utilizării în practica reală și explorarea mecanismelor biologice implicate în cardioprotecție.

Partea specială include cinci capitole dedicate evaluării rolului inhibitorilor SGLT2 în contextul infarctului miocardic acut, printr-o abordare multidimensională care integrează

analiza datelor din literatură cu rezultate provenite din practica clinică reală și include o meta-analiză sistematică menită să evalueze impactul inhibitorilor SGLT2 asupra rezultatelor cardiovasculare după infarct miocardic acut, două studii de cohortă retrospectivă care analizează utilizarea și efectele acestora în practica clinică reală, precum și un raport de caz care ilustrează gangrena Fournier, o complicație rară, dar severă, asociată tratamentului cu inhibitori SGLT2.

Capitolul 4 prezintă raționamentul și designul general al cercetării, pornind de la dovezile existente privind beneficiile cardiovasculare și renale ale inhibitorilor SGLT2, demonstrate în special la pacienții cu insuficiență cardiacă, dar insuficient clarificate în contextul infarctului miocardic acut.

Obiectivul general al tezei este de a evalua dacă aceste efecte se traduc într-o reducere a recurenței infarctului miocardic și de a determina dacă inhibitorii SGLT2 pot reprezenta o strategie terapeutică extinsă dincolo de indicațiile metabolice clasice.

Pentru atingerea acestui obiectiv, a fost adoptată o abordare integrată, în trei etape: (1) realizarea unei meta-analize pentru evaluarea efectelor asupra prognosticului cardiovascular post-infarct; (2) analiza utilizării inhibitorilor SGLT2 în practica clinică reală și identificarea factorilor asociați prescrierii; (3) investigarea mecanismelor biologice implicate, cu accent pe rolul funcției renale și al acidului uric. Obiectivele specifice au inclus evaluarea impactului inhibitorilor SGLT2 asupra evenimentelor cardiovasculare, analiza tiparelor de utilizare în practica reală și explorarea mecanismelor cardiorenale implicate în reducerea recurenței infarctului miocardic.

Capitolul 5: Meta-analiză privind inhibitorii SGLT2 după infarctul miocardic acut.

Acest capitol prezintă o meta-analiză sistematică care evaluează impactul inhibitorilor SGLT2 asupra prognosticului cardiovascular la pacienții cu infarct miocardic acut, incluzând atât studii randomizate controlate, cât și studii observaționale. Meta-analiza a inclus 16 studii, însumând peste 130.000 de pacienți, oferind o imagine amplă asupra efectelor acestei clase terapeutice în perioada post-infarct.

Rezultatele au demonstrat că inițierea inhibitorilor SGLT2 după infarct miocardic acut este asociată cu o reducere semnificativă a mortalității de orice cauză și a mortalității cardiovasculare, evidențiind un efect cardioprotector consistent. În analizele pe subgrupuri, beneficiile au fost mai pronunțate la pacienții cu diabet zaharat tip 2, unde s-a observat o reducere semnificativă atât a mortalității totale, cât și a riscului de recurență a infarctului miocardic. În schimb, la pacienții fără diabet, efectele nu au fost statistic semnificative, probabil din cauza numărului mai redus de studii și a heterogenității crescute.

În ceea ce privește evenimentele secundare, inhibitorii SGLT2 au fost asociați cu tendințe favorabile privind reducerea recurenței infarctului, a necesității de revascularizare și a riscului de accident vascular cerebral, însă aceste rezultate nu au atins semnificație statistică

În toate analizele, fiind influențate de variabilitatea studiilor incluse. În ansamblu, meta-analiza sugerează că inhibitorii SGLT2 reprezintă o strategie terapeutică promițătoare în prevenția secundară după infarct miocardic acut, în special la pacienții cu diabet zaharat. Totuși, nivelul de certitudine al dovezilor variază de la scăzut la moderat, iar rezultatele necesită confirmare prin studii randomizate de amploare dedicate acestei populații.

Capitolul 6: Administrarea inhibitorilor SGLT2 în infarctul miocardic acut.

Reprezintă un studiu retrospectiv de cohortă care evaluează utilizarea inhibitorilor SGLT2 în practica clinică reală. Au fost incluși 180 pacienți internați cu infarct miocardic acut, considerați eligibili pentru terapia cu inhibitori SGLT2 pe baza indicațiilor de ghid, respectiv insuficiență cardiacă, diabet zaharat tip 2 și boală cronică de rinichi.

Rezultatele demonstrează că 65% dintre pacienții eligibili au primit tratament cu inhibitori SGLT2, prescrierea acestora fiind influențată în principal de severitatea clinică (clasa Killip), fenotipul insuficienței cardiace și sexul pacientului, mai degrabă decât factorii de risc cardiometabolici tradiționali. Pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă au avut o probabilitate mai mare de a primi tratament, în timp ce pacienții cu fracție de ejeție păstrată au fost semnificativ subtratați, în ciuda eligibilității.

Studiul evidențiază faptul că utilizarea inhibitorilor SGLT2 la pacienții cu infarct miocardic acut este moderată, dar suboptimală în raport cu proporția ridicată de pacienți eligibili conform indicațiilor din ghiduri, sugerând că decizia terapeutică este ghidată mai degrabă de profilul clinic și severitatea bolii decât de aplicarea sistematică a recomandărilor actuale.

Aceste rezultate evidențiază existența unei discrepanțe între dovezile științifice și implementarea acestora în practica clinică reală, subliniind necesitatea unor strategii de optimizare a utilizării inhibitorilor SGLT2 la pacienții cu infarct miocardic acut.

Capitolul 7: Efectele inhibitorilor SGLT2 după infarct miocardic acut.

Reprezintă un studiu observațional de cohortă retrospectiv care evaluează mecanismele biologice implicate în efectele inhibitorilor SGLT2 asupra prognosticului după infarct miocardic acut, utilizând o analiză de mediere cauzală pentru a diferenția contribuția reducerii acidului uric și a conservării funcției renale. Au fost incluși 142 de pacienți cu infarct miocardic acut, atât pacienți diabetici, cât și non-diabetici.

Rezultatele au demonstrat că tratamentul cu inhibitori SGLT2 a fost asociat cu o reducere semnificativă a nivelului acidului uric seric comparativ cu grupul control, efect observat independent de statusul diabetic. De asemenea, scăderea acidului uric a fost inițial asociată cu un risc redus de recurență a infarctului miocardic. Totuși, analiza de mediere a evidențiat faptul că, după ajustarea pentru modificările funcției renale, efectul mediator al acidului uric nu a mai fost semnificativ, în timp ce modificările funcției renale au rămas un mediator semnificativ al relației dintre tratamentul cu SGLT2 și reducerea recurenței infarctului.

Mai mult, variația creatininei serice a fost identificată ca cel mai puternic predictor independent al recurenței infarctului miocardic.

Studiul evidențiază faptul că efectele cardioprotectoare ale inhibitorilor SGLT2 după infarct miocardic acut sunt mediate predominant prin mecanisme renale, mai degrabă decât prin reducerea independentă a acidului uric. Aceste rezultate susțin ipoteza unui rol central al axei cardiorenale în beneficiile clinice ale inhibitorilor SGLT2 și subliniază importanța evaluării integrate a mecanismelor biologice în înțelegerea efectelor acestei clase terapeutice în perioada post-infarct.

Capitolul 8 prezintă un raport de caz, care ilustrează apariția gangrenei Fournier, o posibilă complicație asociată tratamentului cu inhibitori SGLT2. Cazul prezentat evidențiază debutul clinic, evoluția rapidă și managementul multidisciplinar al acestei infecții necrozante, subliniind importanța recunoașterii precoce a semnelor și simptomelor sugestive. De asemenea, sunt discutate mecanismele potențiale implicate în apariția acestei reacții adverse, inclusiv modificările metabolice și glicozuria indusă de tratament, care pot favoriza dezvoltarea infecțiilor urogenitale severe. Raportul de caz are rolul de a completa datele privind eficacitatea inhibitorilor SGLT2 printr-o perspectivă asupra profilului de siguranță, evidențiind necesitatea unei monitorizări atente și a unei selecții adecvate a pacienților.

Prin integrarea rezultatelor clinice, a datelor din practica reală și a mecanismelor biologice implicate, prezenta teză oferă o viziune comprehensivă asupra rolului inhibitorilor SGLT2 în sindromul coronarian acut, evidențiind potențialul acestora ca strategie terapeutică pentru reducerea riscului cardiovascular rezidual și contribuind la optimizarea managementului acestor pacienți.

Concluzii și contribuții personale

Rezultatele evidențiază rolul inhibitorilor SGLT2 în reducerea riscului cardiovascular rezidual la pacienții cu infarct miocardic acut, susținând beneficiile acestei clase terapeutice asupra prognosticului cardiovascular și evidențiind totodată existența unor lacune în utilizarea lor în practica clinică reală. De asemenea, datele sugerează implicarea mecanismelor cardiorenale în efectele cardioprotectoare observate. Prin integrarea datelor clinice, a celor din practica reală și a mecanismelor biologice implicate, teza oferă o viziune comprehensivă asupra rolului inhibitorilor SGLT2 în sindromul coronarian acut, evidențiind potențialul acestora ca strategie terapeutică pentru reducerea riscului cardiovascular rezidual și contribuind la optimizarea managementului acestor pacienți.

Contribuțiile personale constau în realizarea unei analize integrate a rolului inhibitorilor SGLT2 după infarct miocardic acut, prin combinarea datelor provenite din meta-analiză, studii de cohortă și observații clinice. Au fost evaluate efectele acestei clase terapeutice asupra mortalității și evenimentelor cardiovasculare, precum și utilizarea lor în practica clinică reală, evidențiindu-se discrepanțele dintre eligibilitatea conform ghidurilor și prescrierea efectivă. De

asemenea, au fost identificați factorii clinici asociați inițierii terapiei, demonstrând rolul predominant al severității bolii și al fenotipului insuficienței cardiace. Un alt aspect original îl reprezintă analiza mecanismelor biologice implicate, care a evidențiat rolul central al funcției renale în reducerea riscului de recurență a infarctului miocardic. În plus, integrarea acestor date într-un model unitar bazat pe axa cardio-reno-metabolică, completează contribuțiile tezei și susține relevanța clinică a rezultatelor obținute.

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

SUCIU IOANA-MARIA



PhD THESIS

NOVEL ANTIDIABETICS IN ATHEROSCLEROSIS

Scientific Coordinator

Prof. GAIȚĂ DAN ION, MD PhD

**Timișoara
2026**

ABSTRACT

The doctoral thesis entitled “Novel antidiabetics in atherosclerosis” is structured into two distinct parts.

The general part includes three chapters that provide an updated and comprehensive synthesis of the literature regarding the role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in cardiovascular pathology, with a focus on atherosclerotic disease and acute myocardial infarction.

Chapter 1 summarizes data on the pharmacology and mechanisms of action of SGLT2 inhibitors. The pathophysiological mechanisms of renal glucose transport and the role of SGLT2 in proximal tubular reabsorption are described, as well as how its inhibition leads to systemic effects. The pharmacological properties of SGLT2 inhibitors and their pleiotropic effects are also analyzed. Particular attention is given to cardiorenal mechanisms, including the reduction of ventricular filling pressures, diuretic and natriuretic effects, improvement of endothelial function, and modulation of inflammation and oxidative stress. In addition, the impact on uric acid metabolism is discussed, highlighting the potential role of its reduction in lowering cardiovascular risk.

Chapter 2 addresses the role of SGLT2 inhibitors in the context of atherosclerosis and acute myocardial infarction. Atherosclerosis is presented as a multisystem disease characterized by complex interactions between metabolic, inflammatory, and hemodynamic factors. The potential anti-atherosclerotic effects of SGLT2 inhibitors are analyzed, including their influence on vascular inflammation, endothelial dysfunction, and plaque stability. Acute myocardial infarction is further discussed as a major clinical manifestation of atherosclerotic disease, with emphasis on post-event pathophysiological changes and the development of heart failure. The role of the cardio–reno–metabolic axis in determining patient prognosis is detailed, and existing clinical evidence regarding the use of SGLT2 inhibitors in ischemic heart disease is reviewed, including their role in the prevention of major cardiovascular events and in patients with established atherosclerotic disease. Emerging data on their use in acute coronary syndromes are also presented, highlighting both potential benefits and current limitations.

Chapter 3 focuses on the optimal timing of SGLT2 inhibitor initiation and their use in real-world clinical practice. The physiological and clinical rationale supporting early initiation after acute myocardial infarction is discussed, along with the barriers to implementation. Although scientific evidence supports the benefits of this therapeutic class, its use in routine clinical practice remains suboptimal, being influenced by factors such as the lack of explicit guideline recommendations, patient characteristics, and perceptions of treatment safety.

These aspects justify the need for further investigation and form the basis for the original part of the thesis.

Through this analysis, the general part highlights both the therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in reducing cardiovascular risk and the existing gaps regarding their use after acute myocardial infarction. Although cardiovascular benefits are documented across various patient populations, data specific to the post-infarction period remain limited and heterogeneous, particularly in non-diabetic patients and regarding the optimal timing of therapy initiation. Moreover, their use in real-world clinical practice is insufficiently characterized, with potential discrepancies between evidence and implementation. Based on these considerations, the present doctoral thesis addresses these gaps through an integrated research strategy aimed at evaluating the impact of SGLT2 inhibitors on prognosis after acute myocardial infarction.

Acute myocardial infarction remains a leading cause of mortality worldwide, despite significant advances in early reperfusion therapy and secondary prevention. Although modern therapies have improved post-infarction survival, residual cardiovascular risk persists, reflected by increased rates of mortality, reinfarction, and heart failure following the acute event. In this context, identifying additional therapeutic strategies capable of reducing this residual risk represents a priority in modern cardiology.

SGLT2 inhibitors demonstrate significant cardiovascular and renal benefits, independent of glycemic status, and are currently indicated as first-line therapy in patients with heart failure, regardless of ejection fraction, as well as in those with chronic kidney disease or type 2 diabetes. The mechanisms underlying these cardioprotective effects are complex and include improvement of renal function, reduction of ventricular filling pressures, attenuation of inflammation and oxidative stress, and optimization of myocardial energy metabolism. These effects suggest a potential extended benefit of this therapeutic class in the context of acute myocardial infarction. However, their role in the immediate post-infarction period is not yet fully clarified, and the optimal timing of initiation as well as their impact on post-infarction evolution remain insufficiently defined.

Based on these considerations, the present doctoral thesis proposes an integrated approach to the role of SGLT2 inhibitors in acute myocardial infarction, analyzing their effects on clinical outcomes, their use in real-world practice, and the biological mechanisms involved in cardioprotection. This approach combines data from the literature with results obtained from original clinical studies.

The research was integrative, focusing on three main directions: evaluation of the impact on major cardiovascular events, analysis of real-world utilization, and exploration of biological mechanisms involved in cardioprotection.

The special part includes five chapters dedicated to evaluating the role of SGLT2 inhibitors in the context of acute myocardial infarction, through a multidimensional approach integrating literature data with real-world clinical findings. It includes a systematic meta-analysis assessing the impact of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes after acute myocardial infarction, two retrospective cohort studies analyzing their use and effects in clinical practice, and a case report illustrating Fournier's gangrene, a rare but severe complication associated with SGLT2 inhibitor therapy.

Chapter 4 outlines the rationale and overall design of the research, based on existing evidence demonstrating the cardiovascular and renal benefits of SGLT2 inhibitors, particularly in heart failure, while their role in the setting of acute myocardial infarction remains insufficiently defined. The main objective of this thesis is to evaluate whether these effects translate into a reduction in recurrent myocardial infarction and to determine whether SGLT2 inhibitors may represent a therapeutic strategy extending beyond traditional metabolic indications.

To address this objective, an integrated, stepwise approach was adopted: (1) a meta-analysis to assess the impact of SGLT2 inhibitors on post-infarction cardiovascular outcomes; (2) an evaluation of real-world utilization patterns and predictors of SGLT2 inhibitor prescription; and (3) an investigation of the underlying biological mechanisms, focusing on renal function and uric acid pathways. The specific objectives included evaluating the effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes, assessing real-world prescribing patterns, and exploring cardiorenal mechanisms involved in reducing recurrent myocardial infarction.

Chapter 5: Meta-analysis on SGLT2 inhibitors following acute myocardial infarction.

This chapter presents a systematic meta-analysis evaluating the impact of SGLT2 inhibitors on cardiovascular prognosis in patients with acute myocardial infarction, including both randomized controlled trials and observational studies. The meta-analysis included 16 studies, comprising over 130,000 patients, providing a comprehensive overview of the effects of this therapeutic class in the post-infarction period.

The results demonstrated that initiation of SGLT2 inhibitors after acute myocardial infarction is associated with a significant reduction in all-cause mortality and cardiovascular mortality, highlighting a consistent cardioprotective effect. In subgroup analyses, the benefits were more pronounced in patients with type 2 diabetes, where a significant reduction in both overall mortality and recurrent myocardial infarction risk was observed. In contrast, in non-diabetic patients, the effects were not statistically significant, likely due to the smaller number of studies and increased heterogeneity.

Regarding secondary outcomes, SGLT2 inhibitors were associated with favorable trends in reducing recurrent myocardial infarction, the need for revascularization, and the risk of stroke; however, these results did not reach statistical significance across all analyses, being influenced by variability among the included studies.

Overall, the meta-analysis suggests that SGLT2 inhibitors represent a promising therapeutic strategy for secondary prevention after acute myocardial infarction, particularly in patients with type 2 diabetes. However, the level of evidence ranges from low to moderate, and these findings require confirmation through large-scale randomized controlled trials specifically designed for this population.

Chapter 6: Administration of SGLT2 inhibitors in acute myocardial infarction.

This chapter presents a retrospective cohort study evaluating the use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice. A total of 180 patients hospitalized with acute myocardial infarction were included, all considered eligible for SGLT2 inhibitor therapy based on guideline indications (heart failure, type 2 diabetes, or chronic kidney disease).

The results showed that 65% of eligible patients received SGLT2 inhibitors. Prescription was mainly influenced by clinical severity (Killip class), heart failure phenotype, and patient sex, rather than traditional cardiometabolic risk factors. Patients with reduced ejection fraction were more likely to receive treatment, whereas those with preserved ejection fraction were significantly undertreated despite eligibility. These findings highlight a discrepancy between scientific evidence and real-world implementation, emphasizing the need for strategies to optimize SGLT2 inhibitor use in patients with acute myocardial infarction.

Chapter 7: Effects of SGLT2 inhibitors after acute myocardial infarction.

This chapter presents a retrospective observational cohort study evaluating the biological mechanisms underlying the effects of SGLT2 inhibitors on post-infarction prognosis, using causal mediation analysis to differentiate the contribution of uric acid reduction and renal function preservation. A total of 142 patients with acute myocardial infarction, both diabetic and non-diabetic, were included. Results showed that SGLT2 inhibitor treatment was associated with a significant reduction in serum uric acid levels compared to controls, independently of diabetes status. Although uric acid reduction was initially associated with a lower risk of recurrent myocardial infarction, mediation analysis demonstrated that this effect was no longer significant after adjustment for renal function changes. In contrast, renal function changes remained a significant mediator, and serum creatinine variation emerged as the strongest independent predictor of myocardial infarction recurrence. These findings suggest that the cardioprotective effects of SGLT2 inhibitors are predominantly mediated through renal mechanisms, supporting a central role of the cardiorenal axis.

Chapter 8: Case report

This chapter presents a case report illustrating the occurrence of Fournier's gangrene, a rare but severe complication associated with SGLT2 inhibitor therapy. The case highlights the clinical presentation, rapid progression, and multidisciplinary management of this necrotizing infection, emphasizing the importance of early recognition. Potential mechanisms, including treatment-induced glycosuria and metabolic changes predisposing to severe

urogenital infections, are discussed. This report complements efficacy data by providing insight into the safety profile of SGLT2 inhibitors.

Through the integration of clinical outcomes, real-world data, and underlying biological mechanisms, the thesis provides a comprehensive perspective on the role of SGLT2 inhibitors in acute coronary syndrome, highlighting their potential as a therapeutic strategy for reducing residual cardiovascular risk and contributing to the optimization of patient management.

Conclusions and Personal Contributions

The results highlight the role of SGLT2 inhibitors in reducing residual cardiovascular risk in patients with acute myocardial infarction, supporting their beneficial impact on cardiovascular prognosis while also identifying gaps in their real-world use. The findings also suggest the involvement of cardiorenal mechanisms in the observed cardioprotective effects. By integrating clinical data, real-world evidence, and biological mechanisms, the thesis provides a comprehensive view of the role of SGLT2 inhibitors in acute coronary syndrome.

Personal contributions include conducting an integrated analysis of the role of SGLT2 inhibitors after acute myocardial infarction, combining data from meta-analysis, cohort studies, and clinical observations. The study evaluated their effects on mortality and cardiovascular events, as well as their real-world use, highlighting discrepancies between guideline eligibility and actual prescription. Furthermore, clinical predictors of treatment initiation were identified, emphasizing the role of disease severity and heart failure phenotype. An additional original contribution is the analysis of biological mechanisms, demonstrating the central role of renal function in reducing the risk of recurrent myocardial infarction. The integration of these findings into a unified cardiorenal-metabolic model, further supports the clinical relevance of the results.