

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“VICTOR BABEȘ” DIN TIMISOARA

FACULTATEA DE MEDICINĂ

Departamentul IV - Biochimie și Farmacologie

MATEOC-SÎRB TEODORA



TEZĂ DE DOCTORAT

**Modularea translațională a remodelării cardiace post-infarct:
mecanisme, terapie și rezultate**

R E Z U M A T

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. VLAD CRISTINA-DALIBORCA

Timișoara

2026

REZUMAT

Introducere

Deși strategiile moderne de reperfuzie și terapiile farmacologice bazate pe dovezi au îmbunătățit semnificativ supraviețuirea după sindromul coronarian acut (SCA), mulți pacienți continuă să dezvolte remodelare progresivă a ventriculului stâng. Acest proces rămâne unul dintre principalii determinanți ai insuficienței cardiace, ai reinternărilor și al prognosticului nefavorabil pe termen lung după infarctul miocardic.

Remodelarea ventriculară post-infarct nu reprezintă doar consecința mecanică a necrozei miocardice, ci este un proces biologic complex și dinamic, care implică inflamație, activare neurohormonală, stres oxidativ, disfuncție endotelială, afectare mitocondrială, alterarea energiei miocardice și dezechilibru metabolic. Aceste mecanisme interacționează în timp și pot determina dilatare ventriculară, hipertrofie miocardică, fibroză, afectarea contractilității și, în final, insuficiență cardiacă.

În ultimii ani, inhibitorii cotransportorului sodiu–glucoză de tip 2 (SGLT2i) au schimbat semnificativ peisajul terapeutic al medicinei cardiovasculare. Introduși inițial ca medicamente antidiabetice orale, aceștia au devenit treptat agenți esențiali în tratamentul insuficienței cardiace și în protecția cardio-renală, cu beneficii observate inclusiv la pacienții fără diabet. Efectele lor depășesc controlul glicemic și includ natriureza, reducerea încărcării ventriculare, îmbunătățirea eficienței mitocondriale, modularea metabolismului corpurilor cetonice, reducerea stresului oxidativ, efecte antiinflamatorii și atenuarea remodelării fibrotice.

În același timp, implementarea în practica reală a terapiei medicale ghidate de recomandări — guideline-directed medical therapy (GDMT) — după infarctul miocardic rămâne incompletă. Acest aspect este deosebit de important în perioada precoce post-SCA, atunci când remodelarea ventriculară este încă biologic activă și potențial modificabilă. Prin urmare, teza de față urmărește să investigheze relația dintre terapia cu inhibitori SGLT2, intensitatea GDMT, fenotipul metabolic și remodelarea ventriculară post-SCA, utilizând evaluare ecocardiografică longitudinală în cohorte clinice din viața reală.

Context fiziopatologic

Remodelarea ventriculului stâng după SCA reprezintă o adaptare structurală și funcțională progresivă a miocardului după leziunea ischemică. În faza acută predomină necroza cardiomiocitelor, infiltratul inflamator, degradarea matricei extracelulare și expansiunea infarctului. În fazele subacută și cronică, formarea cicatricei, activarea fibroblastelor, depunerea de colagen, hipertrofia ventriculară și stimularea neurohormonală persistentă modelează treptat fenotipul ventricular final.

Direcția și severitatea remodelării sunt influențate de mai mulți factori. Dimensiunea și localizarea infarctului rămân determinanți importanți, însă factorii specifici pacientului sunt la fel de relevanți. Diabetul zaharat, boala cronică de rinichi, hipertensiunea arterială, hipertrofia ventriculară stângă preexistentă și funcția sistolică redusă la momentul inițial sunt asociate cu remodelare mai agresivă și recuperare mai slabă. Teza subliniază astfel că remodelarea nu este un proces uniform, ci o traiectorie dependentă de fenotip, influențată atât de leziunea inițială, cât și de substratul biologic al pacientului.

Un element central al acestui cadru conceptual este metabolismul miocardic. După infarct, miocardul devine vulnerabil energetic. Disfuncția mitocondrială persistă chiar și după reperfuzie, producția de ATP devine inefficientă, iar stresul oxidativ crește. Rezistența la insulină, inflexibilitatea metabolică, utilizarea alterată a substraturilor energetice și disfuncția endotelială contribuie suplimentar la afectarea recuperării. În acest context, terapiile capabile să îmbunătățească energetica miocardică și să reducă stresul metabolic pot avea implicații importante pentru recuperarea structurală post-infarct.

Inhibitorii SGLT2 ca modulatori metabolici și cardiovasculari

Secțiunea farmacologică a tezei a analizat familia cotransportorilor sodiu–glucoză și evoluția inhibitorilor SGLT, de la compuși timpurii precum phlorizina până la gliflozinele moderne de tip C-glucozid. Modificările structurale ale acestor molecule influențează selectivitatea, farmacocinetica, timpul de înjumătățire și profilul clinic. Acest fundament farmacologic este important deoarece efectele cardiovasculare ale inhibitorilor SGLT2 par legate nu doar de excreția renală a glucozei, ci și de mecanisme sistemice și miocardice mai largi.

Inhibitorii SGLT2 induc glicozurie, natriureză și diureză osmotică ușoară, reducând astfel presarcina, tensiunea arterială și stresul parietal ventricular. Spre deosebire de diureticele tradiționale, aceste efecte apar fără activare neurohormonală compensatorie marcată. La nivel miocardic, SGLT2i pot îmbunătăți eficiența mitocondrială, reduce stresul oxidativ, stabiliza homeostazia intracelulară a sodiului și calciului, favoriza utilizarea corpurilor cetonică și atenua inflamația și fibroza. Aceste mecanisme sunt extrem de relevante în contextul post-SCA, unde inflamația, deficitul energetic și instabilitatea structurală sunt factori centrali ai remodelării adverse.

Teza evidențiază, de asemenea, că efectele SGLT2i pot varia în funcție de fenotipul metabolic. La pacienții diabetici, reducerea glicemică, a rezistenței la insulină și a lipotoxicității poate fi deosebit de importantă. La pacienții non-diabetici, beneficiile pot depinde mai mult de reducerea încărcării hemodinamice, protecția mitocondrială, stabilizarea ionică și efectele antiinflamatorii. Acest lucru susține ideea că inhibitorii SGLT2 trebuie priviți nu doar ca agenți hipoglicemianți, ci ca modulatori metabolici cu relevanță cardiovasculară directă.

Studiul I: Terapia precoce cu inhibitori SGLT2 după SCA

Primul studiu clinic original a evaluat terapia precoce cu inhibitori SGLT2 într-o cohortă de pacienți internați cu SCA și tratați prin angioplastie coronariană percutană. Studiul a inclus 238 de pacienți cu evaluare ecocardiografică inițială și de follow-up. Pacienții au fost împărțiți într-un grup tratat cu SGLT2i și un grup fără SGLT2i.

Una dintre cele mai importante observații ale acestei cohorte a fost prezența unui dezechilibru inițial clar între grupuri, reflectând un fenomen evident de „confounding by indication”. Pacienții tratați cu inhibitori SGLT2 nu au reprezentat o populație cu risc mai mic. Dimpotrivă, aceștia au avut un profil cardiometabolic semnificativ mai sever, incluzând o prevalență mai mare a diabetului zaharat, fracție de ejeție ventriculară stângă inițială mai redusă, masă ventriculară stângă indexată mai mare, volume ventriculare mai mari și o frecvență numeric mai crescută a bolii cronice de rinichi. Acest aspect reflectă practica reală, în care clinicienii tind să inițieze SGLT2i la pacienții cu diabet, risc de insuficiență cardiacă sau boală structurală mai avansată.

În ciuda acestui profil inițial nefavorabil, pacienții tratați cu SGLT2i au obținut la follow-up rezultate structurale și funcționale comparabile cu cele ale pacienților cu risc mai redus. Analizele neajustate au sugerat o regresie mai importantă a masei ventriculare stângi în grupul SGLT2i. După ajustarea pentru severitatea ecocardiografică inițială și durata follow-up-ului, asocierea independentă s-a atenuat, indicând că fenotipul structural inițial a fost un determinant dominant al remodelării. Totuși, acest rezultat nu trebuie interpretat ca absență a relevanței clinice. Mai degrabă, sugerează că pacienții tratați cu SGLT2i, deși mai vulnerabili inițial, au urmat o traiectorie de remodelare similară cu cea a pacienților cu risc mai scăzut.

Această observație susține conceptul de stabilizare structurală. În practica reală post-SCA, inhibitorii SGLT2 au fost prescriși preferențial pacienților la care ne-am fi așteptat la o remodelare mai nefavorabilă, însă aceștia nu au prezentat evoluția structurală adversă anticipată. Analizele de interacțiune nu au evidențiat o modificare semnificativă în funcție de statusul diabetic, sugerând că modelul de remodelare asociat cu SGLT2i a fost în linii mari similar la pacienții diabetici și non-diabetici.

Concluzia principală a acestui studiu este că terapia precoce cu inhibitori SGLT2 poate contribui la stabilizarea remodelării ventriculare la pacienții cu SCA și fenotip de risc înalt. Rezultatele sunt asociative și generatoare de ipoteze, dar rămân biologic plauzibile și clinic relevante, în special la pacienții cu diabet, funcție sistolică redusă, hipertrofie ventriculară și încărcătură metabolică crescută.

Studiul II: Intensitatea GDMT, remodelarea ventriculară și prognosticul clinic

Al doilea studiu clinic original a mutat accentul de la o singură clasă farmacologică la conceptul mai larg de terapie multi-pilon GDMT. Studiul a inclus 186 de pacienți post-infarct miocardic acut, tratați prin PCI și evaluați ecocardiografic longitudinal. Intensitatea GDMT a fost definită prin numărul de piloni terapeutici fundamentali prescriși la externare: inhibitori ai sistemului renină–angiotensină, beta-blocante, antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi și inhibitori SGLT2.

Studiul a demonstrat existența unei discrepanțe semnificative între recomandările ghidurilor și practica reală. Deși inhibitorii RAAS, beta-blocantele și antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi au fost prescriși relativ frecvent, inhibitorii SGLT2 au rămas subutilizați. Doar 18,8% din cohorta totală și 26,2% dintre pacienții cu FEVS $\leq 40\%$ au fost externați cu toți cei patru piloni GDMT. Acest aspect este important clinic, deoarece pacienții cu fracție de ejeție redusă reprezintă grupul cu indicația cea mai puternică pentru terapie cvadruplă completă.

O constatare centrală a fost relația doză–răspuns dintre intensitatea GDMT și remodelarea ventriculară inversă. Fiecare pilon suplimentar de GDMT a fost asociat independent cu o reducere mai mare a diametrului telediastolic al ventriculului stâng. Această asociere a fost mai puternică în subgrupul HFrEF, unde fiecare pilon suplimentar a avut o relație mai pronunțată cu remodelarea structurală favorabilă. Intensitatea mai mare a GDMT a fost, de asemenea, asociată cu șanse mai mici de reinternare pentru insuficiență cardiacă în timpul follow-up-ului.

Aceste rezultate sugerează că GDMT nu trebuie înțeleasă doar ca o listă de medicamente prescrise, ci ca o expunere biologică gradată. Fiecare pilon terapeutic țintește mecanisme complementare implicate în remodelarea post-infarct. Inhibiția RAAS reduce post-sarcina și fibroza, beta-blocantele atenuează activarea simpatică și consumul miocardic de oxigen, MRA limitează fibroza mediată de aldosteron și remodelarea matricei extracelulare, iar inhibitorii SGLT2 influențează energetica miocardică, congestia, inflamația și stresul metabolic.

Prin urmare, rezultatele susțin conceptul că terapia parțială poate fi insuficientă pentru a contracara complet cascada remodelării. Terapia completă sau aproape completă pare să ofere un beneficiu cumulativ, mai ales la pacienții cu fracție de ejeție redusă, la care riscul de remodelare este cel mai mare. Discrepanța de implementare nu ar trebui privită doar ca o problemă de organizare a îngrijirii medicale, ci și ca un posibil determinant al vindecării miocardice.

Studiul experimental complementar: stres oxidativ și injurie metabolică

Teza a inclus și un studiu experimental complementar axat pe modularea stresului oxidativ într-un model animal de hiperlipidemie tratat cu atorvastatină și fitoterapie bogată în polifenoli. Deși acest studiu nu a fost realizat într-un model cardiac post-infarct direct, el a abordat mecanisme biologice strâns legate de cadrul general al tezei.

Hiperlipidemia indusă prin dietă bogată în grăsimi este asociată cu stres oxidativ, peroxidare lipidică, afectare hepatică, modificări renale și disfuncție metabolică sistemică. Aceste mecanisme se suprapun cu cele implicate în injuria cardiovasculară și remodelarea post-SCA. Studiul a evaluat dacă extractele de cătină și struguri pot reduce injuria oxidativă și susține mecanismele antioxidante endogene atunci când sunt administrate singure sau în combinație cu atorvastatina.

Rezultatele au arătat că fitoterapia a îmbunătățit markerii stresului oxidativ, inclusiv malondialdehida, glutatión peroxidaza, glutatiónul și capacitatea antioxidantă totală. Analiza histologică a sugerat că asocierea dintre atorvastatină și extractele vegetale a păstrat mai eficient arhitectura hepatică și renală comparativ cu expunerea la dietă hiperlipidică. Aceste rezultate susțin conceptul mai larg conform căruia echilibrul metabolic și redox poate influența recuperarea tisulară în condiții de stres sistemic.

În cadrul tezei, această componentă experimentală întărește ideea că vindecarea post-ischemică este influențată nu doar de reperfuzia coronariană și de hemodinamică, ci și de mediul metabolic sistemic. Stresul oxidativ, inflamația și disfuncția mitocondrială reprezintă căi comune care leagă boala metabolică, injuria vasculară și remodelarea adversă.

Interpretare integrativă

Conceptul principal care rezultă din această teză este că remodelarea ventriculară post-SCA nu este liniară, omogenă sau determinată exclusiv de leziunea ischemică. Ea reprezintă un proces dinamic și dependent de fenotip, modelat de interacțiunea dintre injuria miocardică, rezerva sistolică restantă, fenotipul metabolic, funcția renală, inflamație, stres oxidativ și intervenția farmacologică precoce.

În acest cadru, inhibitorii SGLT2 par să aibă un rol important ca parte a terapiei moderne post-SCA. Contribuția lor nu se limitează la controlul glicemic. Prin mecanisme hemodinamice, metabolice, mitocondriale, antiinflamatorii și antifibrotice, acești agenți pot ajuta la stabilizarea miocardului vulnerabil în perioada precoce de remodelare.

În același timp, teza arată că intensitatea implementării GDMT contează. Numărul de piloni terapeutici prescriși la externare a fost direct asociat cu remodelarea structurală și cu evenimentele legate de insuficiența cardiacă. Acest lucru sugerează că terapia precoce și completă poate redirecționa adaptarea ventriculară către recuperare, în timp ce terapia incompletă poate permite persistența mecanismelor de remodelare adversă.

Lucrarea susține astfel un nou model terapeutic în care îngrijirea post-SCA trebuie să fie precocă, intensivă, adaptată fenotipului și conștientă de dimensiunea metabolică a bolii. Tratamentul nu ar trebui amânat până când remodelarea devine clinic evidentă. Perioada precocă post-infarct reprezintă o fereastră critică în care intervenția farmacologică completă poate avea cel mai mare impact structural.

Concluzii generale

Această teză demonstrează că remodelarea ventriculară după SCA este un proces complex, heterogen și modificabil. Studiile clinice au arătat că pacienții cu risc cardiometabolic și structural crescut pot obține totuși traiectorii favorabile sau stabilizate de remodelare atunci când sunt expuși terapiei farmacologice adecvate.

Primul studiu clinic a sugerat că terapia precocă cu inhibitori SGLT2 a fost asociată cu stabilizare structurală la pacienții cu SCA și risc înalt, în ciuda unor dezavantaje inițiale importante. Al doilea studiu a demonstrat că o intensitate mai mare a GDMT a fost asociată independent și dependent de doză cu o remodelare ventriculară inversă mai favorabilă și cu șanse mai mici de rehospitalizare pentru insuficiență cardiacă.

Componentele farmacologice și experimentale au oferit suport mecanistic pentru aceste observații, subliniind importanța reglării metabolice, modulării stresului oxidativ, funcției mitocondriale și inflamației în recuperarea post-infarct.

În ansamblu, teza susține ideea că reducerea diferenței dintre recomandările ghidurilor și practica reală nu este doar un obiectiv administrativ. Ea poate influența direct biologia remodelării și prognosticul pacientului. Implementarea precocă și completă a GDMT, inclusiv a inhibitorilor SGLT2 atunci când sunt indicați, ar trebui considerată o strategie centrală pentru îmbunătățirea recuperării ventriculare după infarctul miocardic.

Rezultatele rămân observaționale și trebuie interpretate cu prudență, în special din cauza confounding by indication și a heterogenității follow-up-ului. Totuși, ele oferă un cadru translațional coerent și susțin necesitatea unor studii prospective viitoare care să includă ecocardiografie standardizată, rezonanță magnetică cardiacă, biomarkeri și follow-up pe termen mai lung, pentru a identifica mai precis pacienții care pot beneficia cel mai mult de intervenție terapeutică metabolică și multi-pilon precocă.

**“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY FROM
TIMISOARA**

FACULTY OF MEDICINE

DEPARTMENT IV – BIOCHEMISTRY AND FARMACOLOGY

MATEOC-SÎRB TEODORA



PHD THESIS

**Translational Modulation of Post-Infarction Cardiac Remodeling:
Mechanisms, Therapy, and Outcomes**

A B S T R A C T

Scientific Coordinator:

PROF. UNIV. DR. VLAD CRISTINA-DALIBORCA

Timișoara

2026

ABSTRACT

Introduction

Although modern reperfusion strategies and evidence-based pharmacological therapies have significantly improved survival after acute coronary syndrome (ACS), many patients continue to develop progressive left ventricular remodeling. This process remains one of the major determinants of heart failure, recurrent hospitalization, and adverse long-term prognosis after myocardial infarction.

Post-infarction ventricular remodeling is not simply the mechanical consequence of myocardial necrosis. It is a complex and dynamic biological process involving inflammation, neurohormonal activation, oxidative stress, endothelial dysfunction, mitochondrial impairment, altered myocardial energetics, and metabolic imbalance. These mechanisms interact over time and may lead to ventricular dilatation, myocardial hypertrophy, fibrosis, impaired contractility, and ultimately heart failure.

In recent years, sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) have changed the therapeutic landscape of cardiovascular medicine. Initially introduced as antidiabetic drugs, they have progressively become essential agents in heart failure and cardiorenal protection, with benefits observed even in patients without diabetes. Their effects extend beyond glucose lowering and include natriuresis, ventricular unloading, improved mitochondrial efficiency, modulation of ketone body metabolism, reduction of oxidative stress, anti-inflammatory effects, and attenuation of fibrotic remodeling.

At the same time, the real-world implementation of guideline-directed medical therapy (GDMT) after myocardial infarction remains incomplete. This is particularly important during the early post-ACS period, when ventricular remodeling is still biologically active and potentially modifiable. The present thesis therefore aimed to investigate the relationship between SGLT2 inhibitor therapy, GDMT intensity, metabolic phenotype, and post-ACS ventricular remodeling using longitudinal echocardiographic assessment in real-world clinical cohorts. The thesis objectives included characterizing post-ACS ventricular changes, evaluating early SGLT2i therapy, quantifying the GDMT implementation gap, and assessing whether metabolic phenotype modifies remodeling trajectories.

Pathophysiological Background

Left ventricular remodeling after ACS represents a progressive structural and functional adaptation of the myocardium after ischemic injury. In the acute phase, cardiomyocyte necrosis, inflammatory cell infiltration, extracellular matrix degradation, and infarct expansion predominate. During the subacute

and chronic phases, scar formation, fibroblast activation, collagen deposition, ventricular hypertrophy, and persistent neurohormonal stimulation gradually shape the final ventricular phenotype.

The direction and severity of remodeling depend on multiple factors. Infarct size and location remain major determinants, but patient-specific factors are equally important. Diabetes mellitus, chronic kidney disease, hypertension, pre-existing left ventricular hypertrophy, and reduced baseline systolic function are associated with more aggressive remodeling and poorer recovery. The thesis emphasizes that remodeling is therefore not a uniform process, but a phenotype-dependent trajectory influenced by both the initial injury and the biological background of the patient.

A central element of this framework is myocardial metabolism. After infarction, the myocardium becomes energetically vulnerable. Mitochondrial dysfunction persists even after reperfusion, ATP generation becomes inefficient, and oxidative stress increases. Insulin resistance, metabolic inflexibility, altered substrate utilization, and endothelial dysfunction further contribute to impaired recovery. In this context, therapies capable of improving myocardial energetics and reducing metabolic stress may have important implications for post-infarction structural recovery.

SGLT2 Inhibitors as Metabolic and Cardiovascular Modulators

The pharmacological section of the thesis reviewed the sodium–glucose cotransporter family and the evolution of SGLT inhibitors from early compounds such as phlorizin to modern C-glucoside gliflozins. Structural changes in these molecules influence their selectivity, pharmacokinetics, half-life, and clinical profile. This pharmacological background is important because the cardiovascular effects of SGLT2 inhibitors appear to be linked not only to renal glucose excretion, but also to broader systemic and myocardial mechanisms.

SGLT2 inhibitors induce glycosuria, natriuresis, and mild osmotic diuresis, which reduce preload, blood pressure, and ventricular wall stress. Unlike traditional diuretics, these effects occur without marked compensatory neurohormonal activation. At the myocardial level, SGLT2i may improve mitochondrial efficiency, reduce oxidative stress, stabilize intracellular sodium and calcium handling, promote ketone body utilization, and attenuate inflammation and fibrosis. These mechanisms are highly relevant in the post-ACS setting, where inflammation, energetic failure, and structural instability are central drivers of adverse remodeling.

The thesis also highlights that SGLT2i effects may differ according to metabolic phenotype. In diabetic patients, reductions in glucotoxicity, insulin resistance, and lipotoxicity may be particularly important. In non-diabetic patients, benefits may be more dependent on hemodynamic unloading, mitochondrial protection, ionic stabilization, and anti-inflammatory effects. This supports the idea that SGLT2 inhibitors should be viewed not only as glucose-lowering agents, but as metabolic modulators with direct cardiovascular relevance.

Study I: Early SGLT2 Inhibitor Therapy After ACS

The first original clinical study evaluated early SGLT2 inhibitor therapy in a real-world cohort of patients admitted with ACS and treated by percutaneous coronary intervention. The study included 238 patients with available baseline and follow-up echocardiography. Patients were divided into an SGLT2i group and a non-SGLT2i group.

A key finding was the presence of clear confounding by indication. Patients treated with SGLT2 inhibitors were not a lower-risk population. On the contrary, they had a significantly higher burden of cardiometabolic risk, including more diabetes mellitus, lower baseline left ventricular ejection fraction, higher indexed left ventricular mass, larger ventricular volumes, and numerically more chronic kidney disease. This reflects real-world prescribing patterns, where clinicians tend to initiate SGLT2 inhibitors in patients with diabetes, heart failure risk, or more advanced structural disease.

Despite this unfavorable baseline profile, SGLT2i-treated patients achieved follow-up structural and functional outcomes comparable to those of lower-risk controls. Unadjusted analyses suggested greater regression of left ventricular mass in the SGLT2i group. After adjustment for baseline echocardiographic severity and follow-up duration, the independent association was attenuated, indicating that baseline structural phenotype was a dominant determinant of remodeling. However, this should not be interpreted as absence of clinical relevance. Rather, it suggests that SGLT2-treated patients, despite being more vulnerable at baseline, followed a remodeling trajectory similar to lower-risk patients.

This finding supports the concept of structural stabilization. In routine post-ACS practice, SGLT2 inhibitors were preferentially prescribed to patients expected to have worse remodeling outcomes, yet these patients did not show the unfavorable evolution that might have been anticipated. Interaction analyses showed no significant modification by diabetes status, suggesting that the remodeling pattern associated with SGLT2i was broadly consistent in diabetic and non-diabetic patients.

The main conclusion of this study is that early SGLT2 inhibitor therapy may contribute to stabilization of ventricular remodeling in high-risk ACS phenotypes. The results are associative and hypothesis-generating, but they are biologically plausible and clinically relevant, especially in patients with diabetes, reduced systolic function, ventricular hypertrophy, and increased metabolic burden.

Study II: GDMT Intensity, Ventricular Remodeling, and Clinical Outcomes

The second original clinical study shifted the focus from one pharmacological class to the broader concept of multi-pillar GDMT. The study included 186 post-AMI patients who underwent successful PCI and had baseline and follow-up echocardiographic assessment. GDMT intensity was defined as the number of foundational therapies prescribed at discharge: RAAS inhibitors, beta-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists, and SGLT2 inhibitors.

The study demonstrated a significant real-world implementation gap. Although MRAs, RAAS inhibitors, and beta-blockers were prescribed relatively frequently, SGLT2 inhibitors remained underused. Only 18.8% of the overall cohort and 26.2% of patients with baseline LVEF $\leq 40\%$ were discharged on all four GDMT pillars. This is clinically important because patients with reduced ejection fraction represent the group with the strongest indication for complete quadruple therapy.

A central finding was the dose–response relationship between GDMT intensity and ventricular reverse remodeling. Each additional GDMT pillar was independently associated with greater reduction in left ventricular end-diastolic diameter. This association was stronger in the HFrEF subgroup, where each additional pillar had a more pronounced relationship with favorable structural remodeling. Higher GDMT intensity was also associated with lower odds of heart failure-related rehospitalization.

These results suggest that GDMT should not be understood only as a checklist of prescriptions, but as a graded biological exposure. Each therapeutic pillar targets complementary pathways involved in post-infarction remodeling. RAAS inhibition reduces afterload and fibrosis, beta-blockers attenuate sympathetic activation and myocardial oxygen demand, MRAs limit aldosterone-mediated fibrosis and extracellular matrix remodeling, while SGLT2 inhibitors influence myocardial energetics, congestion, inflammation, and metabolic stress.

The findings therefore support the concept that partial therapy may be insufficient to fully counteract the remodeling cascade. Complete or near-complete GDMT appears to provide cumulative benefit, particularly in patients with reduced ejection fraction, where remodeling risk is highest. The implementation gap should therefore be regarded not only as a healthcare delivery problem, but also as a potential determinant of myocardial healing.

Complementary Experimental Study: Oxidative Stress and Metabolic Injury

The thesis also included a complementary experimental study focused on oxidative stress modulation in a hyperlipidemic animal model treated with atorvastatin and polyphenol-rich plant extracts. Although this study was not performed in a direct post-infarction cardiac model, it addressed biological pathways directly connected to the broader thesis framework.

High-fat diet-induced hyperlipidemia is associated with oxidative stress, lipid peroxidation, hepatic injury, renal alterations, and systemic metabolic dysfunction. These mechanisms overlap with those involved in cardiovascular injury and post-ACS remodeling. The study evaluated whether sea buckthorn and grape extracts could reduce oxidative injury and support endogenous antioxidant defenses when administered alone or in combination with atorvastatin.

The findings showed that phytotherapy improved oxidative stress markers, including malondialdehyde, glutathione peroxidase, glutathione, and total antioxidant capacity. Histological analysis suggested that the combination of atorvastatin and plant extracts preserved hepatic and renal architecture more effectively than high-fat diet exposure alone. These results support the broader concept that metabolic and redox balance may influence tissue recovery under conditions of systemic stress.

Within the thesis, this experimental component reinforces the idea that post-ischemic healing is influenced not only by coronary reperfusion and hemodynamics, but also by the systemic metabolic environment. Oxidative stress, inflammation, and mitochondrial dysfunction represent common pathways linking metabolic disease, vascular injury, and adverse remodeling.

Integrative Interpretation

The main concept emerging from this doctoral thesis is that post-ACS ventricular remodeling is not linear, homogeneous, or determined by ischemic injury alone. Instead, it represents a dynamic and phenotype-dependent process shaped by the interaction between myocardial damage, residual systolic reserve, metabolic phenotype, renal function, inflammation, oxidative stress, and early pharmacological intervention.

Within this framework, SGLT2 inhibitors appear to have a meaningful role as part of modern post-ACS therapy. Their contribution is not limited to glycemic control. Through hemodynamic, metabolic, mitochondrial, anti-inflammatory, and antifibrotic mechanisms, they may help stabilize the vulnerable myocardium during the early remodeling period.

At the same time, the thesis shows that the intensity of GDMT implementation matters. The number of therapeutic pillars prescribed at discharge was directly associated with structural remodeling and heart failure-related outcomes. This suggests that early comprehensive therapy may actively redirect ventricular adaptation toward recovery, while incomplete therapy may allow adverse remodeling mechanisms to persist.

The work therefore supports an updated therapeutic paradigm in which post-ACS care should be early, intensive, phenotype-informed, and metabolically aware. Treatment should not be delayed until remodeling becomes clinically evident. The early post-infarction period represents a critical window where complete pharmacological intervention may have the greatest structural impact.

General Conclusions

This doctoral thesis demonstrates that ventricular remodeling after ACS is a complex and modifiable process. The clinical studies showed that patients with higher cardiometabolic and structural risk may still achieve favorable or stabilized remodeling trajectories when exposed to appropriate pharmacological therapy.

The first clinical study suggested that early SGLT2 inhibitor therapy was associated with structural stabilization in high-risk ACS patients, despite important baseline disadvantages. The second study demonstrated that increasing GDMT intensity was independently and dose-dependently associated with more favorable ventricular reverse remodeling and lower odds of heart failure rehospitalization.

The pharmacological and experimental components provided mechanistic support for these findings, emphasizing the importance of metabolic regulation, oxidative stress modulation, mitochondrial function, and inflammation in post-infarction recovery.

Taken together, the thesis supports the idea that closing the gap between guidelines and real-world practice is not only an administrative objective. It may directly influence remodeling biology and patient prognosis. Early and complete implementation of GDMT, including SGLT2 inhibitors when appropriate, should be considered a central strategy for improving ventricular recovery after myocardial infarction.

The findings remain observational and should be interpreted cautiously, especially because of confounding by indication and heterogeneity of follow-up. However, they provide a coherent translational framework and support the need for future prospective studies using standardized echocardiography, cardiac magnetic resonance, biomarkers, and longer follow-up to better identify patients most likely to benefit from early metabolic and multi-pillar therapeutic intervention.