



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA

**DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA SANITÀ PUBBLICA,
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE**

Dottorato di Ricerca in Medicina Clinica e Sanità Pubblica

Curriculum Scienze Cardiovascolari

XXXVIII ciclo

Titolo della tesi

**Effetto di Dapagliflozin sugli Eventi Aritmici Ventricolari nei Pazienti con
Scompenso Cardiaco con Ridotta Frazione di Eiezione, Portatori di
Defibrillatore Cardiaco Impiantabile**

Dottorando

Dr Gabriele De Masi De Luca

Coordinatore del corso

Prof. Stefano Necozone

Tutor

Prof. Silvio Romano

aa. 2024/2025

*Ai miei figli,
perchè ogni mio traguardo è merito del vostro amore.*

INDICE

CAPITOLO PRIMO *LO SCOMPENSO CARDIACO*

1.1. Definizione.....	
1.2. Epidemiologia.....	
1.3. Classificazione e meccanismi fisiopatogenetici.....	
1.3.1. HFrEF.....	
1.3.2. HfpEF.....	
1.3.3. HFmrEF.....	
1.4. Eziologia.....	
1.5. Clinica e comorbidità.....	
1.6. Diagnosi.....	
1.7. Trattamento.....	
1.8. Storia naturale e prognosi.....	

CAPITOLO SECONDO *INIBITORI DEL CO-TRASPORTATORE SODIO-GLUCOSIO 2*

2.1 Introduzione.....	
2.2 SGLT2 come agenti ipoglicemizzanti e riduzione del rischio cardiovascolare nel diabete	
2.3 SGLT2 ed HFrEF	
2.4 SGLT2 ed HfpEF	
2.5 SGLT2 e funzione renale: la protezione dell'asse cardiorenale	
2.6 Conclusioni	

BIBLIOGRAFIA PARTE TEORICA

CAPITOLO TERZO

Effetto di Dapagliflozin sugli Eventi Aritmici Ventricolari nei Pazienti con Scompenso Cardiaco con Ridotta Frazione di Eiezione, Portatori di Defibrillatore Cardiaco Impiantabile

BIBLIOGRAFIA PARTE SPERIMENTALE

Abstract

Heart failure is a complex and progressive syndrome characterized by high morbidity and mortality, in which neurohormonal activation, ventricular remodeling, and comorbidities drive clinical deterioration. In recent years, sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) have reshaped the therapeutic landscape of heart failure, demonstrating consistent prognostic benefits across all phenotypes and suggesting potential direct and indirect antiarrhythmic effects.

This PhD project aimed to evaluate the impact of dapagliflozin on ventricular arrhythmic burden (VAb) in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) carrying an implantable cardioverter-defibrillator (ICD), and to explore the relationship between arrhythmic reduction, functional class, and ventricular reverse remodeling.

In a prospective observational study, 117 outpatients with HFrEF and ICDs treated with dapagliflozin 10 mg were enrolled. VAb (sustained VT, non-sustained VT, VF, and total ventricular arrhythmias) and ICD therapies (ATP and shocks) were compared before and after treatment. Echocardiographic parameters, NT-proBNP, NYHA class, and reverse remodeling ($\Delta\text{LVEF} > 15\%$) were also assessed.

Dapagliflozin significantly reduced VAb (2.9 ± 1.8 vs 4.5 ± 2.0 events/patient/month; $P = 0.01$) and appropriate ATP therapies ($P = 0.03$). The reduction in arrhythmic events was more pronounced in NYHA III/IV patients ($P = 0.001$) and in those exhibiting significant reverse remodeling ($P = 0.01$). Two-way ANOVA demonstrated significant interactions between VTA variation and baseline NYHA class ($\eta^2 = 0.553$), as well as between VTA variation and ΔLVEF ($\eta^2 = 0.484$).

In conclusion, dapagliflozin reduces ventricular arrhythmic burden in ICD carriers with HFrEF, with greater benefit in more symptomatic patients and in those achieving reverse remodeling. These findings support the hypothesis that the hemodynamic and structural effects of SGLT2 inhibition contribute substantially to short- and mid-term arrhythmic reduction.

Keywords: Heart failure; HFrEF; Ventricular arrhythmias; Dapagliflozin; SGLT2 inhibitors; ICD.

CAPITOLO 1

LO SCOMPENSO CARDIACO

1.1 DEFINIZIONE

L'insufficienza cardiaca (IC) rappresenta una condizione clinica di estrema complessità, per la quale risulta tuttora arduo stabilire una definizione univoca capace di sintetizzarne l'ampia eterogeneità fenotipica. Le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) 2021 evidenziano come lo scompenso cardiaco non debba essere interpretato come una singola entità nosologica, definendolo piuttosto come una “sindrome clinica caratterizzata da sintomi cardine (quali dispnea, edema delle caviglie e facile affaticabilità) che possono associarsi a segni obiettivi (come l'innalzamento della pressione venosa giugulare, i rantoli polmonari e gli edemi periferici) derivanti da un'anomalia cardiaca strutturale o funzionale. Tale condizione determina una riduzione della portata cardiaca o un incremento delle pressioni intracardiache, sia in condizioni basali che durante l'esercizio fisico” [1].

Ciononostante, questa definizione si focalizza su una fase patologica già clinicamente manifesta, trascurando una quota rilevante di soggetti che, pur non mostrando sintomi evidenti, presentano una latente compromissione ventricolare. Quest'ultimo scenario viene identificato come uno “stadio precursore” dello scompenso vero e proprio e viene preferibilmente denominato “insufficienza cardiaca silente”, intesa come una disfunzione di tipo diastolico, sistolico o misto priva di manifestazioni cliniche esplicite. L'identificazione di tale stato permette di diagnosticare e trattare precocemente le disfunzioni asintomatiche, osservando come un intervento tempestivo possa decrementare sensibilmente il tasso di mortalità, specialmente nei pazienti con deficit sistolico non ancora sintomatico [2].

1.2 EPIDEMIOLOGIA

Ad oggi, lo HF esercita un peso epidemiologico considerevole, coinvolgendo oltre 20 milioni di individui su scala mondiale. Mentre nella popolazione adulta dei paesi industrializzati la prevalenza generale si attesta intorno al 2%, nei soggetti di età superiore ai 65 anni tale dato subisce un incremento marcato, interessando il 6-10% della popolazione. Secondo le stime epidemiologiche più recenti, è previsto un ulteriore aumento di tale prevalenza nei prossimi anni. Ciò è dovuto al fatto che le attuali strategie terapeutiche per le patologie cardiovascolari che conducono all'IC (come l'infarto del miocardio, le malattie valvolari e le aritmie) garantiscono una sopravvivenza più prolungata dei pazienti, i quali evolvono successivamente verso lo scompenso [3].

1.3 CLASSIFICAZIONE E MECCANISMI FISIOPATOGENETICI

Nel corso del tempo sono stati proposti molteplici sistemi di classificazione per inquadrare lo scompenso cardiaco, ciascuno basato su parametri differenti pur descrivendo la medesima patologia. Alcuni schemi classificativi si fondano sulla presentazione clinica (ad esempio la classificazione NYHA), altri categorizzano lo scompenso in base a variabili funzionali misurabili con strumenti diagnostici (classificazione morfologico-funzionale centrata sulla frazione di eiezione), mentre altri ancora utilizzano il criterio temporale, distinguendo tra forme ad esordio acuto o cronico. Tuttavia, è fondamentale enfatizzare l'importanza della classificazione eziologica, poiché essa offre dati preziosi sulla prognosi e funge da guida strategica per il medico nella scelta del protocollo terapeutico più idoneo. Malgrado ciò, definire l'eziologia nel singolo paziente risulta spesso complesso, in quanto l'insufficienza cardiaca deriva frequentemente dalla convergenza di molteplici fattori causali che interagiscono tra loro. Spesso, la classificazione eziologica mostra una correlazione diretta con quella morfologico-funzionale, provando come diverse cause possano indurre alterazioni strutturali differenti ma coerenti con il processo patogenetico sottostante [Fig 1].

Nella pratica medica quotidiana, il criterio più utilizzato rimane quello basato sulla valutazione della funzionalità del ventricolo sinistro. Il parametro cardine per analizzare la funzione sistolica ventricolare sinistra è la frazione di eiezione (ejection fraction, EF). Quest'ultima viene calcolata come il rapporto tra il volume ematico espulso dal ventricolo sinistro alla fine della sistole e il volume totale presente nel ventricolo al termine della diastole, espressa dalla formula: $LVEF = [(EDV - ESV) / EDV] \times 100$.

Attualmente, il calcolo della FE può essere effettuato tramite diversi strumenti diagnostici. Le metodiche più diffuse sono: (1) l'ecocardiografia; (2) la risonanza magnetica cardiaca. In conclusione, in base alla capacità contrattile, l'insufficienza cardiaca viene suddivisa in tre gruppi principali:

(1) HF con EF ridotta (HFrEF); (2) HF con EF preservata (HFpEF); (3) HF con EF lievemente ridotta (HFmrEF) [4].

Ogni fenotipo è associato a diversi quadri eziologici e comorbidità [Fig. 1].

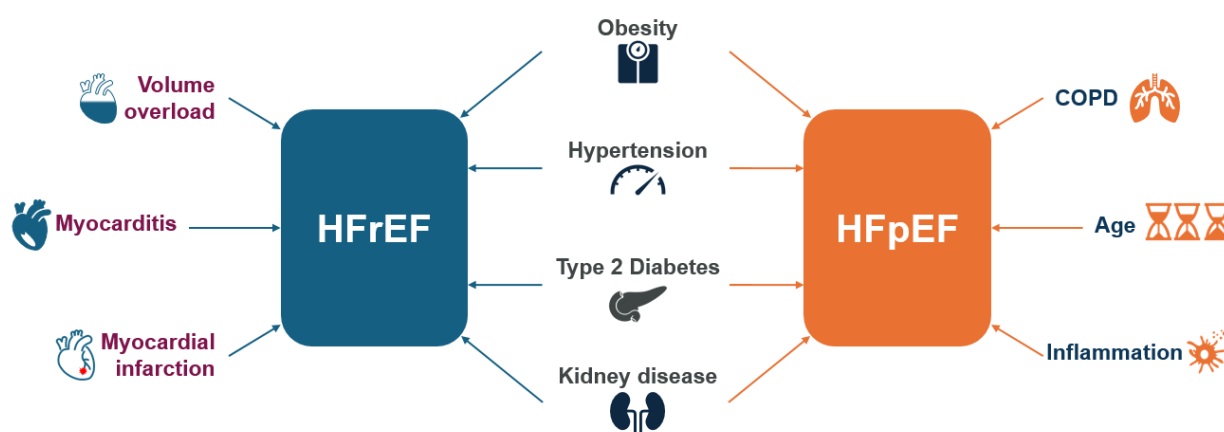


Fig. 1: Comorbidità e fattori di rischio associati ai diversi fenotipi di scompenso cardiaco. COPD = chronic obstructive pulmonary disease; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction. Simmonds SJ et al. Cells. 2020; 9:242.

1.3.1 SCOMPENSO CARDIACO CON FRAZIONE DI EIEZIONE RIDOTTA (HFrEF)

Definizione

L'insufficienza cardiaca viene catalogata come a frazione di eiezione ridotta quando si riscontra un valore di LVEF < 40% [1]. La riduzione della FE trova come genesi un deficit contrattile del miocardio, il quale si configura come una disfunzione sistolica. Come conseguenza di ciò, il muscolo cardiaco non è in grado di garantire sufficiente perfusione periferica e un apporto ematico tale da soddisfare le richieste metaboliche dell'organismo.

Fisiopatologia

Il deficit può essere scatenato da fattori acuti, come un infarto miocardico acuto, o manifestarsi progressivamente, come avviene in un sovraccarico di volume cronico [5]. Inoltre, diverse mutazioni genetiche possono danneggiare i miociti, portando a perdita di funzionalità, instabilità del sarcolemma e morte cellulare, rappresentando la causa primaria di IC a ridotta FE. La suddetta disfunzione sistolica innesca alterazioni emodinamiche che attivano inizialmente svariati meccanismi compensatori, mirati a ripristinare la stabilità cardiovascolare. Nello specifico, intervengono due sistemi principali: (1) l'attivazione del sistema nervoso simpatico (SNS) e (2) l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). Questi cooperano per mantenere la gittata cardiaca entro limiti normali, mediando la produzione di fattori che inducono vasocostrizione, aumento della contrattilità e riassorbimento di fluidi. Tuttavia, contemporaneamente, aumenta la produzione di molecole infiammatorie che promuovono il rimodellamento del cuore [6].

Oltre a questi, partecipano alla fisiopatologia anche il sistema nervoso parasimpatico e i peptidi natriuretici, con l'intento di bilanciare l'iperattivazione del SNS e del RAAS. In tale contesto, una ridotta attività parasimpatica e una resistenza all'azione dei peptidi natriuretici costituiscono passaggi chiave per la stabilizzazione dell'IC.

L'insieme di questi processi è noto come “attivazione neurormonale” [7]. Tuttavia, questi meccanismi di compenso risultano vantaggiosi solo in una fase iniziale; se l'attivazione persiste nel tempo, si genera un effetto paradosso che produce ulteriori danni. Le conseguenze negative principali colpiscono: (1) i reni, (2) i vasi periferici e (3) le cellule del miocardio [8].

A livello renale, i recettori beta-adrenergici dell'apparato iuxtaglomerulare stimolano la secrezione di renina. Questa provoca vasocostrizione renale e converte l'angiotensinogeno in angiotensina I, la quale viene poi trasformata in angiotensina II dagli enzimi ACE polmonari. L'angiotensina II induce potenti effetti sistemici: aumenta l'attività simpatica, stimola la secrezione di aldosterone dal surrene, causa vasocostrizione periferica e ritenzione idrosalina. Mentre aldosterone e angiotensina II promuovono la ritenzione di sodio, l'ADH (ormone antidiuretico) aumenta il riassorbimento di acqua libera, favorendo l'iponatriemia tipica dei pazienti scompensati [9].

I peptidi natriuretici atriale e cerebrale (ANP e BNP) avrebbero il compito di contrastare l'eccesso di RAAS [10]. Essi vengono secreti in risposta allo stiramento delle pareti atriali e inducono vasodilatazione e diuresi. Tuttavia, nello scompenso si osserva una resistenza periferica a tali peptidi. L'importanza clinica di questo sistema è dimostrata dall'efficacia dei farmaci inibitori della neprilisina (enzima che degrada i peptidi natriuretici), i quali hanno ridotto mortalità e ospedalizzazioni rispetto alla sola terapia con ACE-inibitori [10, 11]. Sul piano vascolare, il SNS e il RAAS aumentano il tono arterioso e venoso, incrementando rispettivamente il post-carico e il precarico ventricolare. Tali fattori alimentano un rimodellamento miocardico sfavorevole, creando un circolo vizioso che aggrava la disfunzione cardiaca [5]. A livello cellulare, l'attivazione neurormonale cronica porta a una massiva perdita di miociti per necrosi e apoptosi, accompagnata da una riorganizzazione patologica della matrice extracellulare (fibrosi). Il risultato finale è un deficit contrattile progressivo che evolve in HFrEF.

Modificazioni anatomo-strutturali

I cambiamenti morfologici secondari al rimodellamento coinvolgono massa, volume e forma del ventricolo, accelerando la progressione clinica dello scompenso [5]. Sotto l'impulso dei meccanismi neurormonali, il ventricolo sinistro subisce un sovraccarico di volume che ne causa la dilatazione e l'assottigliamento parietale. Ciò peggiora ulteriormente la LVEF. L'aumento della pressione telediastolica comporta inoltre: (1) ischemia subendocardica per ipoperfusione; (2) stress ossidativo; (3) ipertrofia eccentrica dovuta alla formazione di nuovi sarcomeri disposti in serie. Infine, la dilatazione ventricolare distorce i muscoli papillari, causando un'insufficienza mitralica funzionale che aggrava il sovraccarico volumetrico esistente [3].

1.3.2 SCOMPENSO CARDIACO CON FRAZIONE DI EIEZIONE PRESERVATA (HFpEF)

Definizione

Si definisce HFpEF una condizione in cui la frazione di eiezione permane $> 50\%$ nonostante la presenza di segni o sintomi clinici. In questo scenario si osserva una riduzione del volume telediastolico ma una conservazione della funzione sistolica; il rapporto SV/EDV rimane stabile, sebbene la quantità totale di sangue immessa nel circolo sia ridotta. Pertanto, la disfunzione sottostante è primariamente di tipo diastolico.

Fisiopatologia

La comprensione dei meccanismi dell'HFpEF è meno approfondita rispetto all'HFrEF. Studi attuali indicano che l'eziologia non è puramente diastolica, ma legata a una combinazione di fattori cardiaci ed extracardiaci [3]. La disfunzione diastolica consiste in un prolungamento del rilassamento isovolumetrico, in un riempimento rallentato e in una maggiore rigidità parietale [12]. La rigidità miocardica (stiffness) dipende dalla matrice extracellulare e dai cardiomiociti.

La matrice gioca un ruolo centrale tramite la quantità e il grado di legame (cross-linking) delle fibre di collagene. Sebbene la disfunzione diastolica sia l'elemento più studiato, ricerche recenti evidenziano come anche un lieve deficit sistolico possa essere presente (rilevabile con Doppler tissutale), pur non alterando la FE globale [13]. Si ipotizza che la stiffness diastolica si rifletta in una stiffness sistolica, causando intolleranza allo sforzo e ridotta capacità aerobica [12, 14]. Tra i fattori extracardiaci, la rigidità vascolare è cruciale: l'aumento simultaneo di rigidità ventricolare e arteriosa rende la pressione arteriosa instabile, causando picchi di post-carico che peggiorano il rilassamento diastolico sotto stress [12].

Modificazioni anatomo-strutturali

Tradizionalmente, il rimodellamento nell'HFpEF è stato associato all'ipertensione cronica [15]. Il modello classico è l'ipertrofia concentrica, con miociti disposti in parallelo che aumentano lo spessore parietale. Tuttavia, il quadro è eterogeneo: il trial I-PRESERVED ha mostrato che quasi la metà dei pazienti presenta in realtà una geometria ventricolare normale [16], mentre lo studio PARAMOUNT ha rilevato casi di ipertrofia eccentrica [17]. La presenza di ipertrofia correla comunque con una prognosi peggiore e maggiori ricoveri [16]. Anche il rimodellamento atriale sinistro è un importante predittore di mortalità in questi pazienti [18].

1.3.3 SCOMPENSO CARDIACO CON FRAZIONE D'EIEZIONE MODERATAMENTE RIDOTTA (HFmrEF)

Il termine HFmrEF è stato coniato nel 2014 per identificare i pazienti con EF tra il 40% e il 49%, spesso esclusi dai grandi trial. Dal 2016, l'ESC la considera un fenotipo autonomo per coprire l'"area grigia" tra le forme ridotte e preservate. Nel 2021, la denominazione è stata aggiornata in "Mildly Reduced" (lievemente ridotta). Questa categoria interessa circa il 13-14% dei pazienti e la sua distinzione mira a promuovere terapie mirate [19]. L'HFmrEF può evolvere, venendo suddivisa in:

(1) migliorata (ex HFrEF); (2) peggiorata (ex HFpEF); (3) stabile. Le evidenze scientifiche sull'HFmrEF sono ancora scarse. Analisi su biomarcatori indicano che l'HFmrEF si colloca in una posizione intermedia: mentre l'HFrEF è più legata allo stiramento cellulare e l'HFpEF all'infiammazione, l'HFmrEF presenta profili biomolecolari di transizione tra i due stati [19].

1.4 EZIOLOGIA

Qualsiasi condizione in grado di determinare un'alterazione strutturale e/o funzionale può predisporre il paziente allo sviluppo di IC. Le diverse condizioni socioeconomiche globali hanno determinato notevoli differenze eziologiche geografiche, per cui, nei paesi industrializzati la principale causa associata ad IC è da ricondurre alla malattia coronarica che senza distinzione di sesso è alla base del 60- 75% dei casi di scompenso cardiaco. Un'altra causa, molto diffusa in tutta la popolazione globale, corrisponde all'ipertensione arteriosa, la quale è in grado di determinare IC sia a frazione di eiezione ridotta che preservata. Tra le cause di maggior rilevanza sociale annoveriamo quella esotossica, corrispondente all'assunzione di alcol o sostanze stupefacenti ma anche a trattamenti chemioterapici. Infine, numerose comorbidità partecipano ad aumentare il rischio di IC e tra queste ricordiamo il diabete mellito, particolarmente incidente nei paesi ad alto reddito. Nei paesi in via di sviluppo, invece, alla base dell'IC predominano le infezioni, le quali sono in grado di causare scompenso cardiaco sia per mezzo di miocarditi, come quelle virali o da *Trypanosoma Cruzi*, sia per mezzo di valvulopatie che a causa di alterazione emodinamiche comportano secondariamente IC. Esempio tipico di quest'ultima evenienza è la malattia reumatica, alla cui base vi è una precedente infezione da parte dello *Streptococco* beta-emolitico di gruppo A, la quale porta alla formazione di anticorpi che attraverso meccanismi di mimetismo molecolare riconoscono anche antigeni self, tra cui proteine del tessuto miocardico. Tuttavia, esiste anche una categoria di cardiomiopatie definite non ischemiche/dilatative/idiopatiche, corrispondenti al 20-30% dei casi di IC con FE depressa, in cui l'eziologia resta sconosciuta. È sempre più evidente come numerosi casi di cardiomiopatie

dilatative siano dovuti a specifici difetti genetici che coinvolgono soprattutto proteine del citoscheletro (desmina, miosina cardiaca, vinculina) e della membrana nucleare (laminina).

Alla base dell'IC è possibile riscontrare anche condizioni che comportano un aumento della gittata cardiaca (e.g fistola arterovenosa, anemia), pur non rientrando tra le eziologie più frequenti. Più spesso, tali condizioni contribuiscono allo sviluppo di una IC in un contesto di alterazioni strutturali già presenti, in cui la richiesta di un aumento di gittata cardiaca comporta il manifestarsi di uno scompenso conclamato [3].

EF ridotta			EF preservata
Malattia miocardica)	coronarica	(infarto/ischemia	Ipertrofia patologica
			- Primitiva (cardiomiopatia ipertrofica) - Secondaria (ipertensione)
Sovraccarico cronico di pressione			Cardiomiopatie restrittive
- Ipertensione (stadio avanzato) - Patologia valvolare ostruttiva			- Patologie infiltrative (amiloidosi, sarcoidosi) - Malattie da accumulo (emocromatosi)
Sovraccarico cronico di volume			
- Insufficienze valvolari - Shunt intracardiaco (sinistra-destra)			
Malattia polmonare cronica			
Cardiomiopatia dilatativa non ischemica			
- Malattie familiari/genetiche - Malattie infiltrative			
Danno indotto da farmaci/sostanze tossiche			
Bradi/tachiaritmie croniche			

Tabella 1 eziologie dell'insufficienza cardiaca in relazione alle conseguenti modificazioni della frazione di eiezione, tratte da Harrison Principi di Medicina Interna, volume 2, insufficienza cardiaca: fisiopatologia e diagnosi

1.5 CLINICA E COMORBIDITÀ

Segni e sintomi

L'insufficienza cardiaca si manifesta con un insieme di sintomi eterogenei, spesso caratterizzati da un'aspecificità tale da rendere complessa la diagnosi differenziale con altre patologie. Tra i segnali più indicativi di questa sindrome figurano la dispnea e l'astenia. Il senso di affaticamento è riconducibile alla riduzione della gittata ematica, ma anche a disfunzioni del sistema muscolo-scheletrico e a condizioni concomitanti extra-cardiache (come l'anemia). Per quanto riguarda la dispnea, è cruciale evidenziarne la natura progressiva. Essa viene abitualmente graduata in relazione all'entità dell'impegno fisico che ne scatena l'insorgenza. Nelle fasi precoci dell'IC, la fame d'aria emerge solo per sforzi considerevoli, ma con l'avanzare della malattia si manifesta per attività sempre più modeste, fino a comparire a riposo. La dispnea nel paziente scompensato deriva principalmente dalla congestione del circolo polmonare, pur avendo un'origine di tipo multifattoriale.

Manifestazioni tipiche degli stadi più critici includono l'ortopnea e la dispnea parossistica notturna. L'ortopnea consiste in una sensazione soggettiva di soffocamento che insorge in posizione distesa, frequentemente accompagnata da tosse. Il fenomeno è dovuto alla ridistribuzione dei liquidi corporei che avviene nel decubito supino. Nello scompenso cardiaco, i fluidi accumulati negli interstizi vengono riassorbiti dai vasi, incrementando il ritorno venoso al cuore e alzando la pressione capillare polmonare, il che scatena i sintomi. Questo spiega perché il malato trovi giovamento sedendosi o utilizzando più cuscini per mantenere il busto sollevato. La dispnea parossistica notturna si riferisce invece a episodi improvvisi di grave difficoltà respiratoria e fame d'aria, associati a tosse, che si verificano prevalentemente di notte. A differenza dell'ortopnea, tale sintomatologia non regredisce immediatamente con il solo cambio di posizione.

Il quadro è arricchito da sintomi meno specifici e soggetti a variabilità individuale: inappetenza, palpitazioni, episodi sincopali e bendopnea (ovvero la dispnea che insorge quando il paziente si flette in avanti, ad esempio per allacciarsi le scarpe).

Sintomi	Tipici	Respiro corto Ortopnea NPD Ridotta tolleranza all'esercizio Affaticamento
	Non tipici	Tosse notturna Sibili Sensazione di gonfiore Perdita dell'appetito Confusione (tipica degli anziani) Depressione Palpitazioni Vertigini Lipotimie/sincopi Bendopnea
Segni	Tipici	Aumentata pressione venosa giugulare Reflusso addominogiugulare Terzo tono cardiaco Dislocazione laterale dell'impulso apicale
	Non tipici	Aumento di peso (>2 kg/settimana) Perdita di peso e cachessia (stadi terminali) Edemi periferici Crepitii polmonari Versamento pleurico Tachicardia Tachipnea Epatomegalia Ascite Respiro di Cheyne-Stokes Estremità fredde Oliguria

Tabella 2 segni e sintomi tipici e meno tipici di scompenso cardiaco, tratti da 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC).

Sul piano dei segni obiettivi, i più distintivi includono il turgore delle vene giugulari, il reflusso epatogiugulare e il terzo tono cardiaco (ritmo di galoppo). Parametri meno specifici sono l'incremento ponderale rapido (>2 kg in una settimana), la presenza di edemi periferici e i rantoli crepitanti alle basi polmonari. Si tratta di rilievi facilmente individuabili durante l'esame fisico che consentono una

prima stima della gravità della congestione. In particolare, l'ispezione delle giugulari offre una valutazione indiretta della pressione in atrio destro (normalmente sotto gli 8 cmH₂O); un aumento di tale valore si traduce clinicamente in una distensione visibile dei vasi. Qualora la pressione venosa non risulti elevata a riposo, può essere evidenziata applicando una compressione addominale per 15 secondi, provocando il reflusso addomino-giugulare [3].

Comorbidità

Le patologie associate all'IC si dividono in cardiache ed extra-cardiache. Tra queste ultime spiccano l'insufficienza renale cronica (che evolve nella sindrome cardiorenale di tipo 1 e 2), la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), le turbe del sonno e l'anemia. In merito alla patologia renale, quando insorge nel contesto dello scompenso cardiaco si configura la sindrome cardiorenale. Essa è determinata da una riduzione della filtrazione causata sia dall'ipoperfusione arteriosa che dall'incremento della pressione venosa centrale, che si ripercuote a livello glomerulare. Vi concorrono inoltre i meccanismi neuromonali che inducono vasocostrizione renale [21]. I disturbi respiratori durante il sonno includono apnee ostruttive, centrali o il respiro di Cheyne-Stokes (alternanza di iperpnea e apnea). Tali condizioni causano ipossia notturna e attivazione adrenergica, aggravando l'ipertensione e la funzione cardiaca globale. L'anemia è la comorbidità più frequente e compromette drasticamente la capacità funzionale, elevando il rischio di decesso e ospedalizzazione. La causa principale è il deficit marziale, riscontrato soprattutto negli anziani e nelle forme avanzate di HFrEF [22].

1.6 DIAGNOSI

L'accertamento diagnostico dello scompenso cardiaco rimane essenzialmente di natura clinica, basandosi sulla rilevazione di segni e sintomi caratteristici. Tuttavia, data la limitata sensibilità e specificità di tali manifestazioni, è opportuno integrare l'esame clinico con la ricerca di ulteriori

elementi che confermino il sospetto. Al di fuori delle situazioni di emergenza, la probabilità che un individuo presenti un'IC conclamata viene stimata analizzando (1) l'anamnesi medica (es. pregresse patologie coronariche, ipertensione nota, impiego di terapia diuretica); (2) la sintomatologia presente (es. ortopnea, dispnea); (3) le risultanze dell'esame obiettivo (es. edemi bilaterali agli arti inferiori, turgore delle vene giugulari) e (4) i rilievi dell'ECG basale. Qualora anche uno solo di tali parametri risulti fuori dalla norma, sussiste l'indicazione a procedere con esami di laboratorio mirati, come il dosaggio ematico dei peptidi natriuretici, per individuare i soggetti che necessitano di ulteriori approfondimenti tramite ecocardiografia. Il monitoraggio della concentrazione dei peptidi natriuretici si rivela un utile test diagnostico iniziale nel setting non acuto, specie laddove l'accesso all'ecocardiografia non sia immediato. Il limite di normalità per il BNP (B-type natriuretic peptide) nei pazienti cronici è fissato a 35 pg/ml, mentre per l'NT-proBNP (N-Terminal pro B-type natriuretic peptide) il valore soglia è di 125 pg/ml. L'impiego di tali biomarcatori è finalizzato principalmente a escludere l'insufficienza cardiaca o a identificare i soggetti a rischio, ma non possiede un valore diagnostico assoluto; infatti, alterazioni di questi livelli si riscontrano in numerose altre condizioni, sia cardiache che sistemiche. Nello specifico, la fibrillazione atriale, l'età avanzata e l'insufficienza renale cronica rappresentano i principali fattori che possono complicare la corretta interpretazione dei valori dei peptidi natriuretici [23]. Durante la fase di valutazione iniziale, è utile effettuare un ECG a riposo. Questo esame può incrementare la probabilità diagnostica, sebbene esistano quadri di IC con tracciato elettrocardiografico silente o caratterizzato da anomalie del tutto aspecifiche. L'utilità dell'ECG è dunque legata soprattutto alle informazioni eziologiche che possono emergere (es. segni di un pregresso infarto del miocardio). Successivamente al dosaggio dei peptidi e all'esecuzione dell'ECG, lo strumento diagnostico di prima scelta è l'ecocardiografia, per via della sua immediatezza, della natura non invasiva e del costo contenuto. Le informazioni fornite dall'indagine ecografica riguardano il volume delle camere, la funzionalità sistolica e diastolica, gli spessori parietali, l'integrità valvolare e la possibile presenza di ipertensione polmonare. Infine, si può ricorrere

ad altre metodiche diagnostiche nei casi di sospetto persistente non confermato dai test di primo livello, o quando i risultati possano influenzare pesantemente l'iter terapeutico. Tra queste si annoverano: (1) la risonanza magnetica cardiaca, considerato l'attuale gold standard per stimare masse, volumi e frazione d'eiezione di entrambi i ventricoli; (2) la PET; (3) la TC coronarica, impiegata nello studio non invasivo dei vasi coronarici; (4) la coronarografia, indicata per pazienti con angina refrattaria, storie di aritmie ventricolari o evidenza di ischemia miocardica ai test non invasivi. In ambito laboratoristico, acquisisce sempre più rilevanza lo screening di mutazioni genetiche che possano chiarire la patogenesi della disfunzione ventricolare.

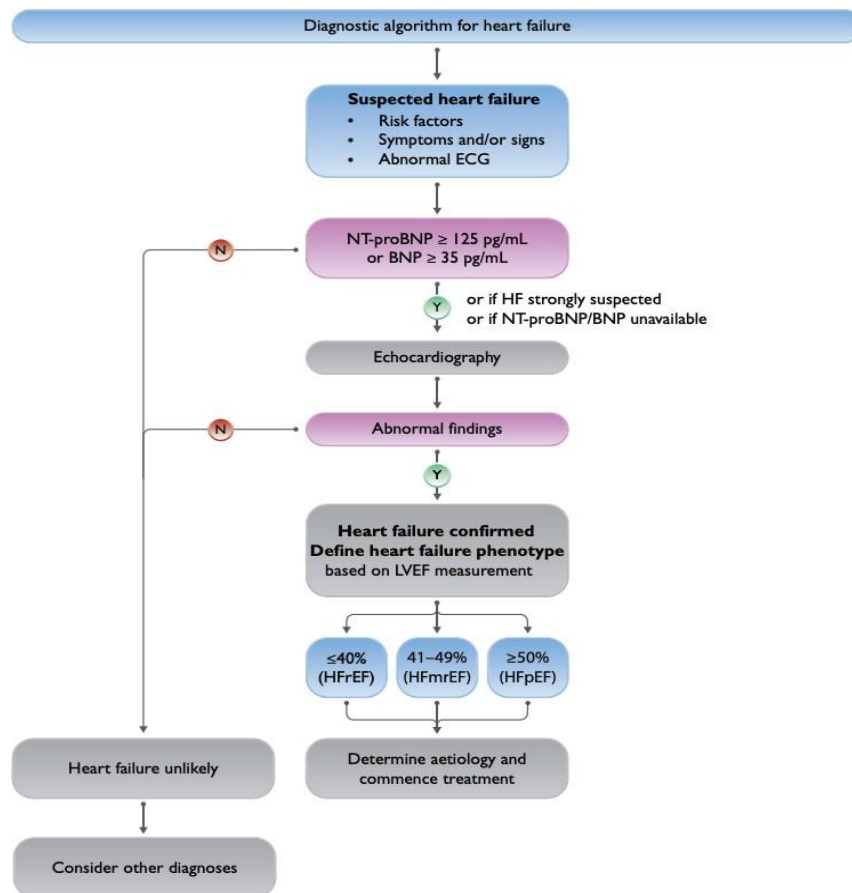


Fig. 2 algoritmo diagnostico per la diagnosi di scompenso cardiaco and insorgenza non acuta, tratto da 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

1.7 TRATTAMENTO

La strategia terapeutica per l'IC segue una distinzione fondamentale tra scompenso a frazione di eiezione ridotta e forme a frazione moderatamente ridotta o preservata. Per l'HFpEF e l'HFmrEF, le prove scientifiche restano meno robuste rispetto all'HFfrEF. In particolare, per l'HFpEF non sono ancora stati individuati trattamenti in grado di ridurre drasticamente la morbidità e la mortalità, probabilmente a causa dell'eterogeneità fisiopatologica e delle numerose cause di morte non cardiovascolare in questo gruppo [20].

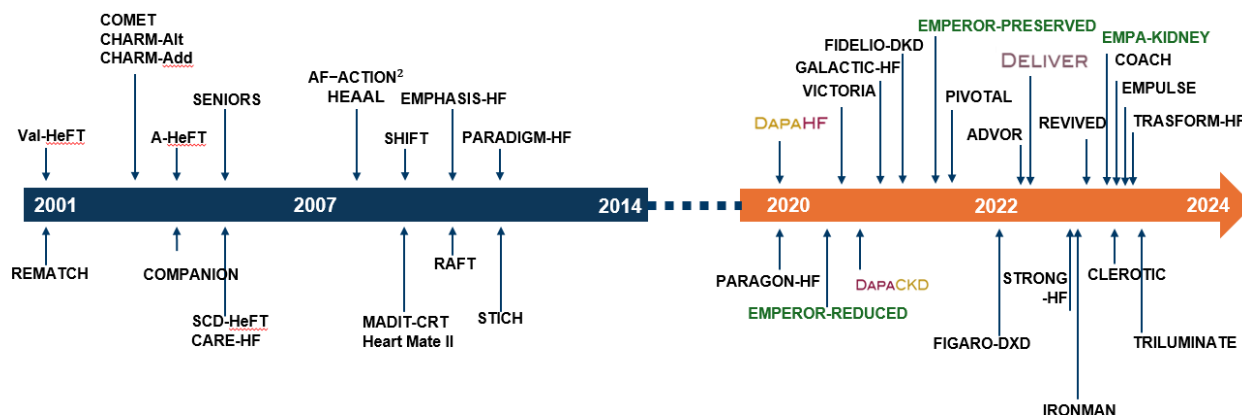


Fig.3 Progressi farmacologici nello Scompenso Cardiaco. Adapted from: McMurray, JJV (2015). Improving outcomes in heart failure: A personal perspective. *European Heart Journal*. 36. 10.1093/eurheartj/ehv565. Adapted from: image presented at ESC Congress 2023

Per quanto riguarda l'HFfrEF, la gestione clinica ha subito trasformazioni radicali. L'approccio non è più basato esclusivamente sul controllo dei sintomi tramite diuretici, ma punta sull'uso di antagonisti neuroormonali per modificare il decorso naturale della malattia. L'introduzione di tali molecole ha portato a un miglioramento della performance del cuore, riducendo i ricoveri e incrementando la qualità della vita, con una netta flessione dei tassi di mortalità [22]. La terapia attuale per l'HFfrEF agisce contrastando l'iper-attivazione del sistema nervoso simpatico e del RAAS, basandosi sulla combinazione di: inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina (ARNI) o ACE-inibitori (ACE-I), antagonisti dei mineralcorticoidi (MRA) e beta-bloccanti.

Studi recenti hanno inoltre dimostrato che l'aggiunta degli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) a questa triade riduce significativamente il rischio di decesso cardiovascolare e il peggioramento dell'insufficienza cardiaca [25, 26]. Nello specifico, gli SGLT2-inibitori (Dapagliflozin ed Empagliflozin), nati come ipoglicemizzanti, hanno mostrato nei trial DAPA-HF e EMPEROR-Reduced una riduzione del 25% dell'endpoint primario composto da morte cardiovascolare e ospedalizzazioni. Recentemente, gli studi DELIVER [27] ed EMPEROR-Preserved [28] hanno documentato l'efficacia degli SGLT2 anche nell'HFpEF, portando all'aggiornamento delle linee guida del 2023 che ne estende l'uso a tutte le forme di scompenso (Classe IA) [29]. Completano il quadro i diuretici per il controllo della volemia, l'ivabradina per il controllo della frequenza e i dispositivi impiantabili (ICD e CRT).

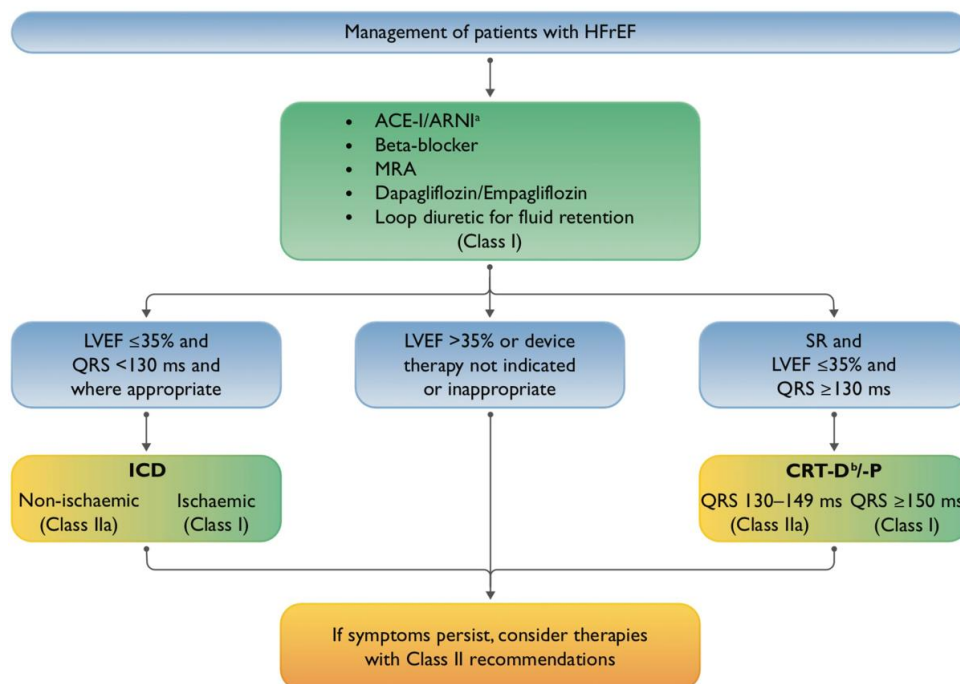


Fig 4. Linee guida ESC 2021 sul trattamento del HFrEF

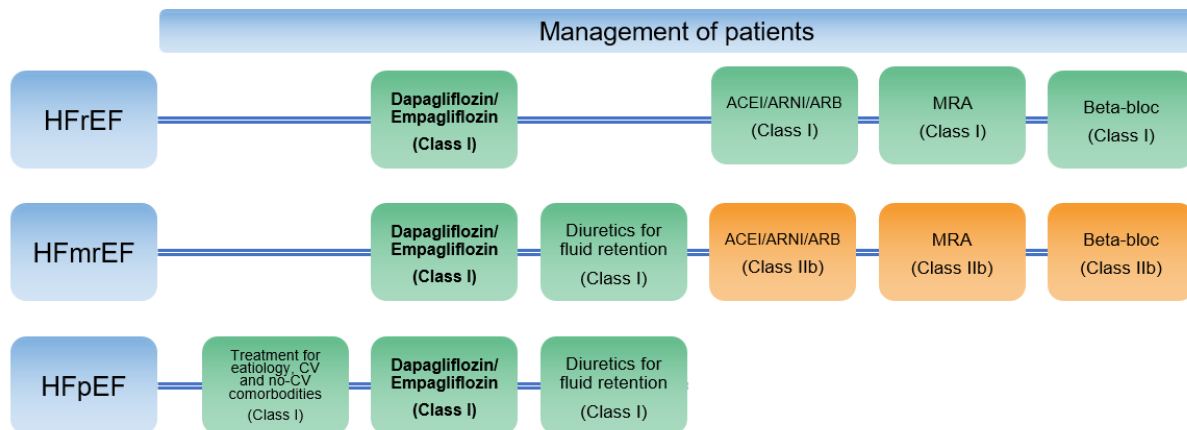


Fig 5. Update Linee Guida ESC 2023, sul trattamento dello Scompenso cardiaco, il ruolo delle glicosidi nei diversi fenotipi di scompenso.

1.8 STORIA NATURALE E PROGNOSI

Negli ultimi tempi si è riscontrato un progresso rilevante nella sopravvivenza e una diminuzione della mortalità tra i pazienti con HF, specialmente nel fenotipo a frazione di eiezione ridotta. Questo traguardo è il risultato dell'ottimizzazione dei protocolli standard e dell'adozione di nuove terapie. Malgrado ciò, l'esito della patologia rimane severo: in una coorte analizzata nello studio "A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010" [], la mortalità a 1 e 5 anni dal momento della diagnosi è stata stimata rispettivamente al 20% e al 35% per l'insieme dei fenotipi di scompenso. Altre ricerche, come lo studio "Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction" [31], che ha unito i dati del "Framingham Heart Study (FHS)" e del "Cardiovascular Health Study (CHS)", hanno indicato tassi di mortalità fino al 67% a 5 anni dalla diagnosi.

Sul fronte delle ospedalizzazioni, i pazienti manifestano mediamente un ricovero all'anno a partire dalla diagnosi. Tra il 2000 e il 2010, il tasso medio rilevato nello studio della Olmsted County è stato di 1.3 eventi per persona all'anno [1, 30]. Tale andamento evidenzia come la storia naturale della

malattia sia scandita da fasi di relativo compenso intervallate da episodi di instabilità acuta; al termine di ogni fase acuta, il paziente recupera spesso una condizione di stabilità, ma si attesta su un livello di benessere e funzionalità inferiore rispetto alla fase precedente. Si assiste, in altri termini, a un progressivo e inesorabile accumulo di disabilità correlata alla malattia. Sebbene sia arduo definire una prognosi precisa per ogni singolo caso, è certo che l'insufficienza cardiaca sintomatica comporti oggi una prognosi infausta: i soggetti che presentano sintomi a riposo (classe NYHA IV) mostrano una mortalità annua del 30-70%, mentre nei pazienti con sintomi solo per sforzi moderati (classe NYHA II) il tasso scende al 5-10% [3]. Va notato che la prognosi generale tende a essere più favorevole nei pazienti con HFmrEF rispetto a quelli con HFrEF. Infine, in considerazione del progressivo invecchiamento demografico e della diffusione delle comorbidità, si prevede per il futuro un ulteriore incremento dei ricoveri per HF, con una stima di aumento superiore al 50% nell'arco dei prossimi 25 anni [1].

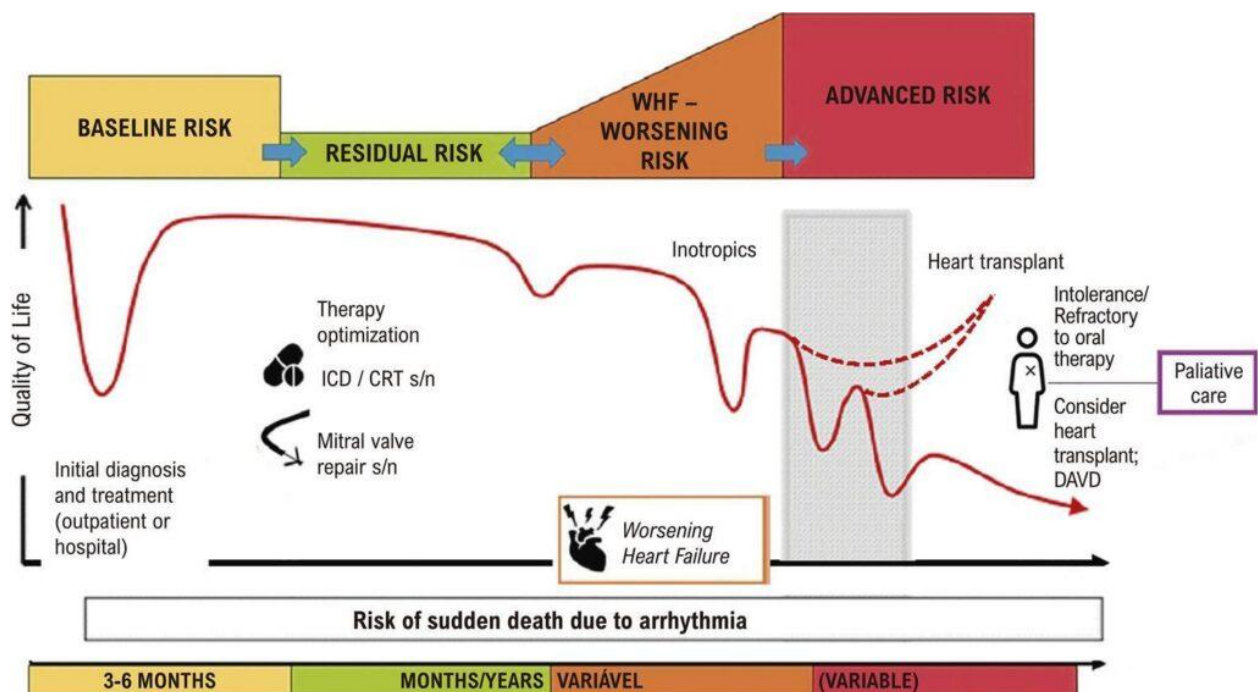


Fig 6. Decorso clinico ed evoluzione dello scompenso cardiaco

CAPITOLO SECONDO

INIBITORI DEL CO-TRASPORTATORE SODIO-GLUCOSIO 2 (SGLT2i)

2.1 INTRODUZIONE

Gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2i) rappresentano la classe farmacologica più innovativa nel panorama del trattamento dell'insufficienza cardiaca (HF). Essi hanno implementato la terapia medica dimostrando una significativa riduzione degli esiti cardiovascolari avversi in tutte le forme di scompenso, a prescindere dalle caratteristiche fenotipiche e dal valore della frazione di eiezione. Gli SGLT2i si sono evoluti da semplici agenti ipoglicemizzanti a veri e propri "farmaci metabolici" e cardio-protettivi grazie ai loro effetti multisistemici. Per tale ragione, la ricerca clinica si è estesa verso trial volti a valutare i benefici in diversi contesti fisiopatologici, portando queste molecole a diventare uno dei "quattro pilastri" della terapia standard (i cosiddetti *Fantastic Four*).

2.2 SGLT2 COME AGENTI IPOGLICEMIZZANTI E RIDUZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEL DIABETE

I recettori SGLT2 sono espressi selettivamente a livello dei tubuli contorti prossimali renali e sono responsabili del riassorbimento di circa il 90% del glucosio filtrato e della maggior parte del sodio a livello glomerulare [32]. L'inibizione di questo recettore induce un effetto diuretico e natriuretico, favorendo l'escrezione di glucosio (glicosuria) e sodio. Questo meccanismo permette di ridurre i livelli di glucosio sierico in modo non insulino-dipendente, eliminando il rischio di ipoglicemia tipico di altre terapie antidiabetiche [33-34].

Oltre al controllo glicemico, gli SGLT2i hanno dimostrato una straordinaria capacità di ridurre il rischio cardiovascolare globale nel paziente diabetico, come evidenziato dai grandi trial di sicurezza

cardiovascolare (CVOT). Lo studio CANVAS (Programma Canagliflozin) [35] ha dimostrato che canagliflozin riduce significativamente il rischio di eventi cardiovascolari maggiori (MACE), con una riduzione del 14% dell'endpoint composito (morte CV, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale). Successivamente, lo studio DECLARE-TIMI 58 [36] ha valutato dapagliflozin su una popolazione ancora più ampia di pazienti con diabete di tipo 2, molti dei quali presentavano solo fattori di rischio senza malattia cardiovascolare stabilita. Questo trial ha confermato una riduzione significativa del tasso di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca e della morte cardiovascolare (HR 0.83), consolidando l'idea che gli SGLT2i offrano una protezione primaria e secondaria contro lo scompenso cardiaco, indipendentemente dalla riduzione dell'emoglobina glicata. Questi dati, uniti ai risultati pionieristici dello studio EMPA-REG OUTCOME [37], hanno rivoluzionato le linee guida, spostando il focus della terapia del diabete dal semplice controllo del glucosio alla prevenzione attiva degli eventi cardio-renali.

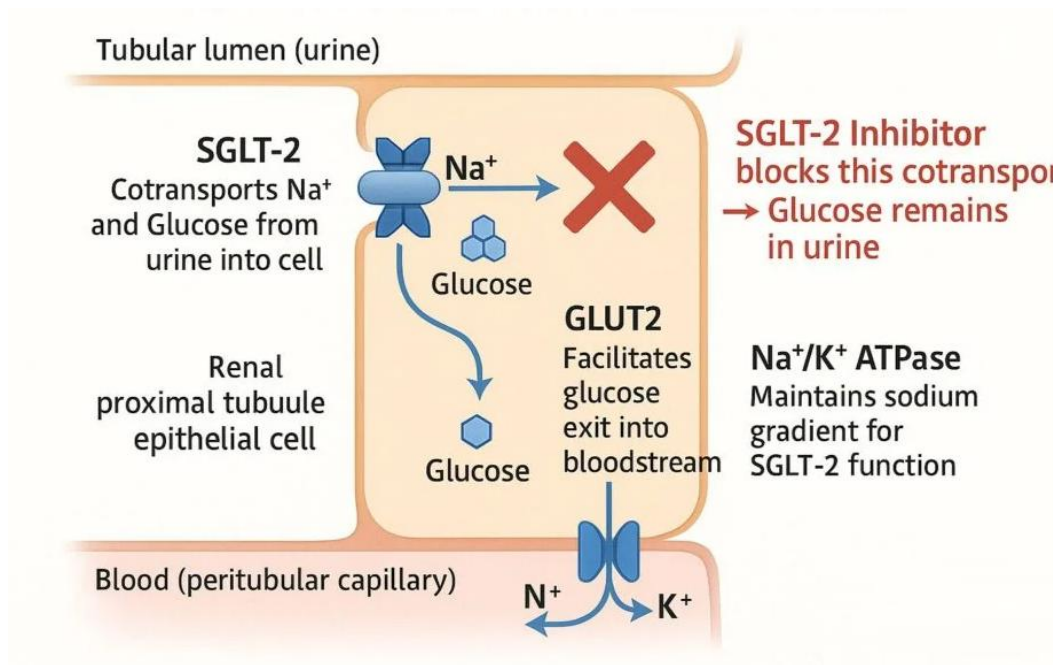


Fig 7. Meccanismo d'azione degli SGLT2 inibitori

TRIAL	PATIENTS	INTERVENTION	PRIMARY COMPOSITE END POINT	PRIMARY COMPOSITE RESULTS
EMPAREG OUTCOME 2015 N Engl J Med 2017;377:644-657	7020 patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk	10 mg or 25 mg of empagliflozin or placebo once daily	Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke	490 of 4687 patients (10.5%) in the pooled empagliflozin group and in 282 of 2333 patients (12.1%) in the placebo group
DECLARE TIMI 58 2019 N Engl J Med 2019;380:347-357	17,160 patients with type 2 diabetes <u>at high cardiovascular risk</u>	Dapagliflozin or placebo	MACE and a composite of cardiovascular death or hospitalization for heart failure	Noninferiority to placebo with respect to MACE (upper boundary of the 95% confidence interval [CI], <1.3; P<0.001 for noninferiority)
CANVAS Program 2017 N Engl J Med 2015;373:2117-2128	10,142 patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk	Canagliflozin 10 mg	Composite of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke	The rate of the primary outcome was lower with canagliflozin than with placebo (occurring in 26.9 vs. 31.5 participants per 1000 patient-years)

Tabella 3: Trial sugli SGLT2i e la riduzione del rischio cardiovascolare nel paziente diabetico

2.3 SGLT2 ed HFrEF: IMPATTO SULLA MORTALITÀ E SULLA PROGNOSI

La riduzione della mortalità cardiovascolare e dei ricoveri ospedalieri osservata nei trial iniziali sui pazienti diabetici ha aperto la strada all'impiego degli SGLT2i nello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HFrEF). Lo studio *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure* (DAPA-HF) [25] ha segnato una svolta, arruolando 4.744 pazienti con LVEF <40%. I risultati hanno mostrato che Dapagliflozin riduceva significativamente l'esito composito primario di morte cardiovascolare e peggioramento dell'HF rispetto al placebo (16,3% vs. 21,2%; HR, 0,74; IC al 95%, 0,65-0,85). Un dato di eccezionale rilevanza clinica è stata la riduzione della mortalità per tutte le cause (HR 0.83), un risultato che ha confermato il farmaco come terapia salvavita indipendentemente dalla presenza di diabete [38]. Successivamente, lo studio *EMPEROR-Reduced* [26] ha valutato empagliflozin in una popolazione con HFrEF ancora più severa, confermando una riduzione del 25% dell'endpoint primario (HR, 0,75; IC al 95%, 0,65-0,86). L'analisi combinata di questi trial ha evidenziato una riduzione della mortalità cardiovascolare del 14% e una riduzione del 26% del rischio

di ospedalizzazione per HF [39]. Questi benefici sulla sopravvivenza sono precoci e derivano dal miglioramento dell'efficienza energetica del miocardio e dalla riduzione del carico emodinamico attraverso una diuresi che preserva il volume intravascolare.

TRIAL	PATIENTS	INTERVENTION	PRIMARY COMPOSITE END POINT	PRIMARY COMPOSITE RESULTS
DAPA HF (2019) N Engl J Med 2019;381:1995-2008	4,744 adults EF ≤ 40% Established HF eGFR > 30 mL/minute/1.73 m2	Dapagliflozin 10 mg	Cardiovascular death or worsening heart failure	16.3% vs 21.2% (NNT = 21)
EMPEROR-Reduced (2020) N Engl J Med 2020;383:1413-1424	3,730 adults Established HF EF ≤ 40% eGFR > 20 mL/minute/1.73 m2	Empagliflozin 10 mg	Cardiovascular death or worsening heart failure	19.4% vs 24.7% (NNT = 19)

Tabella 4: Trial sugli SGLT2i e i benefici nello Scompenso Cardiaco sistolico. (HFrEF)

2.4 SGLT2 e HFpEF

L'HFpEF è un fenotipo complesso, caratterizzato da disfunzione diastolica e frequentemente associato a comorbidità sistemiche. Costituisce circa il 50% dei casi di HF e, storicamente, è rimasto privo di terapie in grado di impattare sulla prognosi. Lo studio *EMPEROR-Preserved* [28] ha dimostrato per la prima volta che l'inibizione di SGLT2 con empagliflozin riduce del 21% l'esito composito di morte cardiovascolare e ospedalizzazione per HF in pazienti con LVEF >40%. Questo risultato è stato confermato dallo studio *DELIVER* [27] con dapagliflozin, che ha coinvolto 6.263 pazienti includendo anche coloro con frazione di eiezione migliorata (HFimpEF). Il farmaco ha ridotto significativamente l'endpoint primario del 18% (HR, 0,82; IC al 95%, 0,73-0,92). Sulla base di questi trial, gli SGLT2i sono diventati la prima classe farmacologica raccomandata con forza (Classe I) dalle linee guida internazionali per l'intero spettro della frazione di eiezione [29].

TRIAL	PATIENTS	INTERVENTION	PRIMARY COMPOSITE END POINT	PRIMARY COMPOSITE RESULTS
EMPEROR-Preserved (2021) N Engl J Med 2021;385:1451-1461	5,988 adults EF > 40% New York Heart Association class II IV HF eGFR > 20 mL/minute/1.73 m ²	Empagliflozin 10 mg	Cardiovascular death or hospitalization for heart failure	13.8% vs 17.1% (NNT = 31)
DELIVER-HF (2022) N Engl J Med 2022;387:1089-1098	6,263 adults EF > 40% Stabilized HF eGFR > 25 mL/minute/1.73 m ²	Dapagliflozin 10 mg	Cardiovascular death or hospitalization for heart failure	16.4% vs 19.5% (NNT = 32)

Tabella 5: Trial sugli SGLT2i e i benefici nello Scompenso Cardiaco sistolico. (HFrEF)

2.5 SGLT2 E FUNZIONE RENALE: LA PROTEZIONE DELL'ASSE CARDIO-RENALE

Data la stretta interdipendenza tra la funzione cardiaca e quella renale, lo studio degli SGLT2i si è esteso con successo alla gestione della malattia renale cronica (CKD). Il principale meccanismo d'azione a livello renale è il ripristino del feedback tubulo-glomerulare: l'aumento dell'apporto di sodio alla macula densa induce vasocostrizione dell'arteriola afferente, riducendo la pressione intraglomerulare e l'iperfiltrazione [40]. Lo studio *DAPA-CKD* [41] ha dimostrato una riduzione del 39% del rischio relativo di progressione della malattia renale o morte (HR 0,61; IC al 95%, 0,51-0,72) in pazienti con eGFR fino a 25 ml/min/1,73 m². Ancora più estensivo è stato lo studio *EMPA-KIDNEY* [42], che ha arruolato 6.609 pazienti con eGFR fino a 20 ml/min/1,73 m², dimostrando una riduzione del 28% della progressione della malattia renale o morte cardiovascolare. La protezione renale offerta dagli SGLT2i non solo preserva l'organo, ma stabilizza l'omeostasi idro-elettrolitica, permettendo una migliore gestione della terapia diuretica e degli altri farmaci salvavita per lo scompenso.

TRIAL	PATIENTS	INTERVENTION	PRIMARY COMPOSITE END POINT	PRIMARY COMPOSITE RESULTS
CREDENCE (2019) N Engl J Med 2019;380:2295-2306	4,401 adults eGFR 30-89 mL/minute/1.73 m and UACR 301-5,000 mg/g Type 2 diabetes	Canagliflozin 100 mg	End-stage kidney disease, a double serum creatinine, or cardiovascular or renal death	3.2 vs 61.2 events/1,000 patient years (NNT = 22)
DAPA-CKD (2020) N Engl J Med 2020;383:1436-1446	4,304 adults eGFR 25-75 mL/minute/1.73 m and UACR 200-5,000 mg/g With or without diabetes mellitus	Dapagliflozin 10 mg	≥ 50% sustained decline in eGFR, end-stage kidney disease, or cardiovascular or renal death	9.2% vs 14.5% (NNT = 19)
EMPA-KIDNEY (2023) N Engl J Med 2023;388:117-127	6,609 adults eGFR 20-44 mL/minute/1.73 m/ or eGFR 45-89 mL/minute/1.73 m and UACR ≥ 200 mg/g With or without diabetes mellitus	Empagliflozin 10 mg	Kidney disease progressions or cardiovascular death	13.1% vs 16.9% (NNT = 26)

Tabella 6: Trial sugli SGLT2i e protezione cardio renale.

CONCLUSIONI

In conclusione, gli inibitori SGLT2 rappresentano una rivoluzione nel trattamento delle patologie cardiovascolari e renali. La loro capacità di ridurre la mortalità cardiovascolare e le ospedalizzazioni in tutto lo spettro della LVEF li posiziona come pilastro imprescindibile della terapia moderna. I benefici clinici osservati derivano da un'azione pleiotropica che include il miglioramento del metabolismo miocardico, la riduzione della fibrosi, l'ottimizzazione del carico emodinamico e la protezione renale diretta.

L'implementazione su larga scala di questi farmaci è fondamentale non solo per i pazienti affetti da diabete di tipo 2, ma per tutti i soggetti con insufficienza cardiaca e malattia renale cronica. La sfida futura risiede nel garantire l'accesso precoce a questa terapia, al fine di massimizzare la sopravvivenza libera da eventi, migliorare la qualità della vita dei pazienti e ridurre significativamente l'impatto economico sui sistemi sanitari associato alle frequenti riacutizzazioni dello scompenso.

Bibliografia

Capitolo 1

1. **McDonagh TA, et al.** *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.* European Heart Journal. 2021;42(36):3599-3726.
2. **Amabile N, et al.** *Asymptomatic left ventricular systolic dysfunction.* Archives of Cardiovascular Diseases. 2012;105(3):171-180.
3. **Zannad F, et al.** *Heart failure: burden of disease.* European Heart Journal Supplements. 2019;21(Supplement_M):M20–M22.
4. **Heidenreich PA, et al.** *2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure.* Journal of the American College of Cardiology. 2022;79(17):e263-e421.
5. **Cohn JN, et al.** *Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling.* Journal of the American College of Cardiology. 2000;35(3):569-582.
6. **Hartupee J, Mann DL.** *Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction.* Nature Reviews Cardiology. 2017;14(1):30-38.
7. **Floras JS.** *Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model.* Journal of the American College of Cardiology. 2009;54(5):375-385.
8. **Schrier RW.** *Water and sodium retention in edematous states: role of vasopressin and the renin-angiotensin-aldosterone system.* Seminars in Nephrology. 2011;31(6):501-511.
9. **Gheorghiade M, et al.** *Hyponatremia in hospitalized patients with heart failure.* The American Journal of Cardiology. 2007;100(3):499-508.
10. **Levin ER, et al.** *Natriuretic peptides.* New England Journal of Medicine. 1998;339(5):321-328.

11. **McMurray JJV, et al.** *Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure (PARADIGM-HF).* New England Journal of Medicine. 2014;371(11):993-1004.
12. **Zile MR, et al.** *Diastolic heart failure: abnormalities in ventricular function and structure.* New England Journal of Medicine. 2004;350(19):1953-1959.
13. **Borbély A, et al.** *Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure.* Circulation. 2005;111(6):774-781.
14. **Borlaug BA, Paulus WJ.** *Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment.* European Heart Journal. 2011;32(6):670-679.
15. **Paulus WJ, Tschöpe C.** *A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction.* Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(4):263-271.
16. **Massie BM, et al.** *Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction (I-PRESERVE).* New England Journal of Medicine. 2008;359(23):2456-2467.
17. **Solomon SD, et al.** *The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction (PARAMOUNT).* The Lancet. 2012;380(9851):1387-1395.
18. **Rossi A, et al.** *Left atrial size as a predictor of survival in heart failure with prevalent diastolic dysfunction.* Journal of the American College of Cardiology. 2002;40(8):1425-1430.
19. **Tsuji K, et al.** *Characterization of heart failure with mid-range ejection fraction.* European Journal of Heart Failure. 2017;19(10):1258-1269.
20. **Yancy CW, et al.** *Focusing on heart failure with preserved ejection fraction.* JAMA. 2014;312(11):1097-1098.
21. **Ronco C, et al.** *Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative.* European Heart Journal. 2010;31(6):703-711.
22. **Anker SD, et al.** *Iron deficiency in patients with heart failure.* European Journal of Heart Failure. 2009;11(11):1095-1102.

23. **Maisel AS, et al.** *Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure.* New England Journal of Medicine. 2002;347(3):161-167.
24. **Pundziute G, et al.** *Prognostic value of multislice computed tomography coronary angiography.* Journal of the American College of Cardiology. 2007;49(1):62-70.
25. **McMurray JJV, et al.** *Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction (DAPA-HF).* New England Journal of Medicine. 2019;381(21):1995-2008.
26. **Packer M, et al.** *Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure (EMPEROR-Reduced).* New England Journal of Medicine. 2020;383(15):1413-1424.
27. **Solomon SD, et al.** *Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction (DELIVER).* New England Journal of Medicine. 2022;387(12):1089-1098.
28. **Anker SD, et al.** *Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction (EMPEROR-Preserved).* New England Journal of Medicine. 2021;385(16):1451-1461.
29. **McDonagh TA, et al.** *2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.* European Heart Journal. 2023;44(37):3627-3639.
30. **Dunlay SM, et al.** *A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010.* JAMA Internal Medicine. 2014;174(11):1831-1839.
31. **Tsao CW, et al.** *Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction (Framingham Heart Study).* JACC: Heart Failure. 2018;6(8):678-685.

Capitolo 2

32. **Vallon V et al,** SGLT2 inhibitors and the kidney in diabetes, *Diabetologia*, 2017; 60(2): 215-225.

33. **Ferrannini E et al**, SGLT2 inhibition and glucose metabolism in type 2 diabetes, *The Journal of Clinical Investigation*, 2014; 124(2): 499-508.
34. **Rossetti L et al**, Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes insulin sensitivity in diabetic rats, *The Journal of Clinical Investigation*, 1987; 79(5): 1510-1515.
35. **Neal B et al**, Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes (CANVAS), *The New England Journal of Medicine*, 2017; 377(7): 644-657.
36. **Wiviott SD et al**, Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (DECLARE-TIMI 58), *The New England Journal of Medicine*, 2019; 380(4): 347-357.
37. **Zinman B et al**, Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes (EMPA-REG OUTCOME), *The New England Journal of Medicine*, 2015; 373(22): 2117-2128.
38. **Jhund PS et al**, Efficacy of dapagliflozin on heart failure outcomes in patients with and without diabetes, *Circulation*, 2020; 141(12): 1027-1034.
39. **Zannad F et al**, SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis, *The Lancet*, 2020; 396(10254): 819-829
40. **Heerspink HJL et al**, SGLT2 Inhibitors and the Kidney, *Circulation*, 2016; 134(10): 752-772.
41. **Heerspink HJL et al**, Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease, *The New England Journal of Medicine*, 2020; 383(15): 1436-1446.
42. **EMPA-KIDNEY Collaborative Group**, Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease, *The New England Journal of Medicine*, 2023; 388(2): 117-127.

Studio sperimentale:

**Effetto di Dapagliflozin sugli Eventi Aritmici Ventricolari nei Pazienti con
Scompenso Cardiaco con Ridotta Frazione di Eiezione, Portatori di
Defibrillatore Cardiaco Impiantabile**

Abstract

Background: The aim of our study was to evaluate the effects of dapagliflozin on the ventricular arrhythmia burden (VAb) in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and an implantable cardioverter defibrillator (ICD), correlating the possible reduction in arrhythmic events and ICD therapies with the basal functional capacity, as well as the remodeling parameters induced by treatment.

Methods: A total of 117 outpatient ICD patients with a known diagnosis of HFrEF who underwent treatment with dapagliflozin were evaluated according to a prospective observational protocol. VAb (including sustained ventricular tachycardia, non-sustained ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, and total ventricular events) and specific ICD therapies (anti-tachycardia pacing (ATP) and ICD shocks) were extrapolated from the devices' memory (events per patient per month) by comparing events in the observation period before and after the introduction of dapagliflozin.

Results: The VAb was significantly reduced after dapagliflozin introduction (2.9 ± 1.8 vs. 4.5 ± 2.0 , $P = 0.01$). The burden of appropriate ATPs was significantly reduced (0.57 ± 0.80 vs. 0.65 ± 0.91 , $P = 0.03$), but not for ICD shocks. In patients with a more advanced functional class, a greater reduction in VAb was observed than in patients with a better initial functional capacity (2.2 ± 0.8 vs. 5.5 ± 1.8 , $P = 0.001$ in the New York Heart Association (NYHA) III/IV group; 3.5 ± 2.1 vs. 4.5 ± 2.2 , $P = 0.02$ in the NYHA I/II group). Considering two independent groups according to reverse remodeling ($\Delta\text{LVEF} > 15\%$), a significant reduction in VAb was observed only in those patients who presented significant reverse remodeling (2.5 ± 1.1 vs. 5.1 ± 1.6 , $P = 0.01$). A statistically significant interaction between the variation of total ventricular arrhythmias (VTA) and the basal NYHA class ($F(1,115) = 142.25$, $P < 0.0001$, $\eta^2 = 0.553$), as well as between the variation of VTA and the ΔLVEF ($F(1,115) = 107.678$, $P < 0.0001$, $\eta^2 = 0.484$) has been demonstrated using a two-way analysis of variance (ANOVA) test.

Conclusions: In ICD outpatients with HFrEF, dapagliflozin treatment produces a reduction in arrhythmic ventricular events. This improvement is more evident in patients who have a worse functional class and thus a more precarious hemodynamic state, and in patients who present with significant ventricular reverse remodeling. Therefore, we can hypothesize that the hemodynamic and structural improvements induced by treatment represent, at least in the short-medium term, some of the principal elements justifying the significant reduction in VAb.

Introduzione

Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) sono una classe di farmaci che hanno dimostrato di ridurre il peggioramento dello scompenso cardiaco (HF) e la morte per cause cardiovascolari in diversi fenotipi di HF, indicando che dovrebbero entrare nell' algoritmo terapeutico in aggiunta alle altre classi di farmaci già presenti nelle recenti linee guida [1-4].

Diversi studi hanno dimostrato che l'uso degli inibitori SGLT2 (SGLT2i) è associato a una riduzione degli eventi aritmici atriali e ventricolari [5, 6]. I dati dello studio DAPA-HF hanno mostrato che gli eventi relativi all' endpoint composito di eventi aritmici ventricolari gravi, arresto cardiaco rianimato e morte improvvisa erano significativamente ridotti nei pazienti che ricevevano dapagliflozin rispetto al gruppo placebo [5].

Il burden delle aritmie cardiache è ancora oggetto di dibattito, specialmente nel campo del burden ventricolare. Sono state ipotizzate diverse potenziali azioni antiaritmiche correlate agli inibitori SGLT2. Varie azioni proposte portano all'ipotesi che questi agenti possano ridurre il rischio di aritmie ventricolari. Tra i principali effetti antiaritmici indiretti già ampiamente studiati vi sono il miglioramento dello stato emodinamico e il rimodellamento strutturale indotto dal trattamento [7-11]. Le potenziali azioni antiaritmiche dirette includono effetti favorevoli sull'attività del sistema

nervoso autonomo, sugli elettroliti sierici, sulla corrente del canale del sodio cardiaco (tardiva/ Na^+) e sullo scambiatore sodio-idrogeno miocardico (Na^+/H^+), migliorando così la funzione mitocondriale e riducendo l'instabilità elettrica garantendo un sufficiente apporto energetico [12-19]. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare gli effetti di dapagliflozin sul burden aritmico ventricolare (VAb) in pazienti con dispositivi elettronici cardiaci impiantabili, correlando la possibile riduzione degli eventi aritmici con lo stato clinico basale e con l'andamento del rimodellamento ventricolare indotto dal trattamento.

Materiali e Metodi

Popolazione dello studio

Secondo un protocollo osservazionale longitudinale prospettico, questo studio ha valutato 117 pazienti ambulatoriali portatori di defibrillatore automatico impiantabile (ICD) con una diagnosi nota di HF all'interno di un percorso di follow-up dedicato presso l'Ospedale "Card. Panico" di Tricase (Le) e l'Ospedale "Villa Verde" di Taranto da marzo 2023 a novembre 2023. Il presente studio è stato condotto in conformità con la Dichiarazione di Helsinki e svolto nell'ambito del progetto di ricerca approvato dal Comitato Etico Istituzionale. Abbiamo valutato pazienti ICD con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HFrEF), che ricevevano una terapia farmacologica ottimale, a cui è stato introdotto dapagliflozin 10 mg. Sono stati esclusi dalla valutazione i pazienti che, durante il periodo di osservazione, hanno subito variazioni nella loro terapia cardiologica (inclusi cambiamenti nei farmaci antiaritmici e nel dosaggio dei diuretici), hanno manifestato instabilità respiratoria o insufficienza renale, o hanno subito qualsiasi ricovero per HF o disturbi elettrolitici. Non sono stati osservati stati anemici acuti durante il periodo di valutazione e non vi era evidenza di disfunzione tiroidea. Nessun paziente ha ricevuto il trattamento di terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) durante il periodo di osservazione (Fig. 1).

I parametri anamnestici, clinici ed ecocardiografici sono stati estrapolati dal sistema gestionale ospedaliero con database integrato. Sono stati considerati la classe funzionale della New York Heart Association (NYHA), i parametri ecocardiografici come la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF), l'indice di riempimento ventricolare (E/E'), il global longitudinal strain (GLS), la pressione sistolica arteriosa polmonare (PASP) e il peptide natriuretico di tipo B pro-terminale N (NT-proBNP), ottenuti al basale e sei mesi dopo l'introduzione di dapagliflozin.

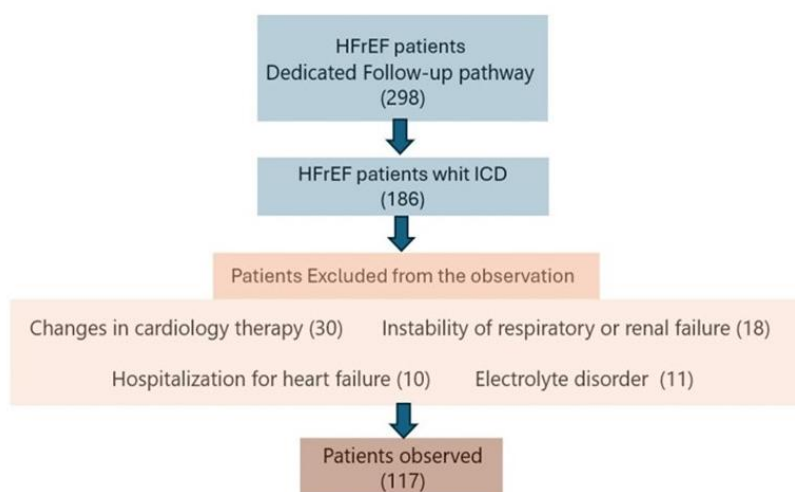


Fig 1. Criteri di inclusione ed esclusione per l'identificazione dei pazienti. (ICD: defibrillatore cardiaco impiantabile)

Gli studi ecocardiografici sono stati ottenuti dagli stessi specialisti abilitati in ciascun centro, utilizzando le stesse apparecchiature secondo i criteri di qualità standardizzati per ciascun protocollo. Tutti gli esami ecocardiografici sono stati eseguiti con le stesse macchine ecocardiografiche (Philips Affinity 50, Andover, MA, USA) e analisi speckle tracking con software dedicato (QLAB13/TOMTEC Philips), secondo le linee guida ecocardiografiche della European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) [20]. Un miglioramento della LVEF di almeno il 15% (Δ LVEF) è stato considerato come parametro indicativo del rimodellamento inverso ventricolare confrontando

i dati ottenuti al basale e al follow-up di 6 mesi. Alcuni studi hanno dimostrato che dapagliflozin produce un miglioramento degli indici di funzione sistolica già sei mesi dopo l'inizio del trattamento. Pertanto, abbiamo scelto di valutare il rimodellamento ventricolare confrontando i parametri ecocardiografici basali con i dati delle valutazioni a 6 mesi [21, 22] (Fig. 2). Considerando il notevole miglioramento della funzione sistolica del ventricolo sinistro ottenuto durante il follow-up, abbiamo scelto un valore di cut-off più selettivo di Δ LVEF per rendere la numerosità dei gruppi campionari più omogenea.

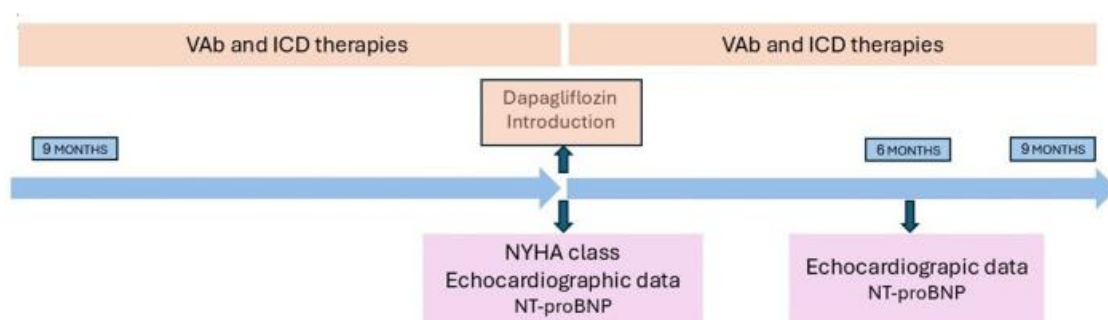


Fig 2. Fasi principali del protocollo dello studio osservazionale. ICD: defibrillatore cardiaco impiantabile; VAb: carico di aritmie ventricolari; NYHA: New York Heart Association; NT-proBNP: Brain natriuretic peptide.

Eventi aritmici e terapia ICD

Tutti i dispositivi sono stati programmati in modalità MADIT-RIT.

I dati relativi al carico aritmico ventricolare, inclusi la tachicardia ventricolare sostenuta (sVT), la tachicardia ventricolare non sostenuta (nsVT), la fibrillazione ventricolare (VF) e le aritmie ventricolari totali (VTA), insieme alle terapie specifiche dell'ICD (ICDt, shock-ICD appropriati e pacing antitachicardico (ATP)), sono stati estrapolati dall'analisi dei dispositivi, considerando gli

eventi presenti durante il periodo di osservazione pre e post-introduzione di dapagliflozin. Complessivamente, il 41% dei pazienti disponeva di un dispositivo di monitoraggio remoto.

Un numero considerevole di pazienti è stato seguito tramite monitoraggio remoto, che è oggi riconosciuto come uno strumento di monitoraggio utile e affidabile, specialmente nella popolazione con HF [23, 24]. Il periodo di osservazione comprendeva 268 ± 42 giorni prima e 272 ± 57 giorni dopo l'introduzione di dapagliflozin. Curtain et al [5] hanno studiato l'effetto di dapagliflozin sul numero di aritmie ventricolari gravi, arresti cardiaci rianimati e morti improvvise riportate durante il follow-up dello studio DAPA-HF.

La separazione delle curve di Kaplan-Meier rispetto agli endpoint compositi è più chiara entro il nono mese, portando all'ipotesi di un ruolo indiretto del rimodellamento inverso. Per questo motivo, è stato considerato un periodo di follow-up per la valutazione degli eventi aritmici ventricolari di circa nove mesi. Gli eventi aritmici e le ICDt sono stati identificati come eventi per paziente al mese (Fig. 2).

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il software IBM SPSS Statistics v.16. Le variabili continue sono presentate come media $\pm$ deviazione standard. Le variabili qualitative sono presentate come frequenza assoluta e percentuale. I dati erano normalmente distribuiti, come valutato dal test di normalità di Shapiro-Wilk ($P > 0,05$). È stato eseguito un test di curtosi e asimmetria con l'applicazione del test t di Student per dati appaiati e dell'analisi della varianza mista a due vie (ANOVA) per determinare se vi fossero differenze tra due gruppi indipendenti nel tempo. La significatività statistica è stata stabilita a un $\alpha = 0,05$.

Risultati

Caratteristiche della popolazione

Un totale di 298 pazienti ambulatoriali con HF cronico è stato sottoposto a screening sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione precedentemente riportati. Di questi, 117 pazienti soddisfacevano i criteri di idoneità per l'arruolamento nello studio. Complessivamente, il 69,2% dei pazienti era di sesso maschile (81/117), mentre il 30,8% era di sesso femminile (36/117), con un'età media di 70,3 $\pm$ 11,4 anni. In base ai sintomi riferiti, i pazienti sono stati stratificati secondo le classi funzionali NYHA, con 62 pazienti (52,4%) nelle classi NYHA I/II e 55 pazienti (47,3%) nelle classi NYHA III/IV. L'eziologia e le comorbidità sono state indagate per tutti i pazienti. Nello specifico, 50 pazienti (43%) presentavano una cardiomiopatia ischemica (ICM), 67 pazienti (57%) una cardiomiopatia non ischemica (NICM), 79 pazienti (67%) ipertensione (HTN), 29 pazienti (25%) malattia renale cronica (CKD), 35 pazienti (30%) diabete mellito (DM), 21 pazienti (18%) broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e 38 pazienti (32%) presentavano una storia di fibrillazione atriale (AF). L'ipertensione era la condizione più comune nel campione (67%) con un'incidenza maggiore nel sesso maschile. Un'incidenza simile è stata osservata in entrambi i sessi riguardo al DM (30%). L'eziologia più comune è stata la NICM (57%), più evidente nelle donne (61%), seguita dalla ICM (43%), più evidente negli uomini (44%). Una maggiore presenza di fibrillazione atriale cronica (28%) e la conseguente terapia con "Ablate and Pace" (11%) è stata osservata anche nelle donne. Complessivamente, 30 pazienti (25,6%) avevano un ICD bicamerale (ICD-dc), 65 pazienti (55,5%) un ICD biventricolare (ICD-biv) e 22 pazienti (19%) un ICD monocamerale (ICD-sc). Novantacinque defibrillatori (80%) sono stati impiantati per la prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa e 12 defibrillatori (10%) per la prevenzione secondaria. Per quanto riguarda la distribuzione delle terapie farmacologiche, 111 pazienti (94,8%) erano in terapia con beta-bloccanti, 71 pazienti (60,6%) in trattamento con inibitori del recettore dell'angiotensina/neprilisina (ARNI), 72 pazienti (61,5%) in

trattamento anti-aldosteronico (antagonisti del recettore dei mineralocorticoidi (MRA)), 40 pazienti (34%) in terapia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB), 82 pazienti (70%) assumevano furosemide, 10 pazienti (8,5%) digossina, 30 pazienti (26%) amiodarone, 69 pazienti (58,4%) statine, 38 pazienti (32%) anticoagulanti e 71 pazienti (61%) antiaggreganti. I dati demografici basali, l'eziologia, le comorbidità e la storia della farmacoterapia sono dettagliati nelle Tabelle 1 e 2.

	N	%	Male, n	Male, %	Female, n	Female, %
Demographic and clinical data						
Age, years	70.3 ± 11.4					
NYHA I/II	62	52.4				
NYHA III/IV	55	47.3				
Women	36	30.8				
Etiology and comorbidity						
NICM	67	57.3	45	55.6	22	61.1
ICM	50	42.7	36	44.4	14	38.9
HTN	79	67.4	57	70.4	22	61.0
DM	35	29.9	24	29.6	11	30.5
AFib-c	17	14.5	7	8.6	10	27.7
AFib-p	21	17.9	17	21.0	4	11.1
ICD-dc	30	25.6	23	28.4	7	19.4
ICD-biv	65	55.5	45	55.5	20	55.5
ICD-sc	22	18.8	14	17.2	8	22.2
Ablate and Pace	7	6.0	3	3.7	4	11.1
COPD	21	17.9	14	17.3	7	19.4
CKD	29	24.8	21	25.9	8	22.2

Tabella 1: Dati demografici, eziologia e comorbidità

	N	%	Male, n	Male, %	Female, n	Female, %
Pharmacotherapy						
ACEI/ARBs	40	34.1				
ARNI	71	60.6				
Beta blocker	111	94.8				
MRA	72	61.5				
Furosemide	82	70.0				
Digoxin	10	8.5				
Amiodarone	30	26.2				
Statin	69	59.4				
Anticoagulants	38	32.3				
APT	71	61.2				

Tabella 2: Storia della farmacoterapia della popolazione studiata

	All	NYHA I/II	NYHA III/IV	P
Echocardiographic data				
LVEF, %	25.9 ± 2.3	26.8 ± 1.3	24.9 ± 3.7	0.01
GLS, %	-12.6 ± 0.9	-12.3 ± 1.1	-12.3 ± 1.9	0.30
E/E'	15.2 ± 2.3	14.4 ± 0.6	16.2 ± 2.3	0.03
PASP, mm Hg	37.9 ± 3.9	35.7 ± 1.8	40.5 ± 3.6	0.01
Laboratory tests				
Creatinine, mg/dL	1.19 ± 0.4	1.11 ± 0.6	1.21 ± 0.5	0.41
eGFR, mL/min/1.73m ²	71.1 ± 20	74.1 ± 23	64.1 ± 30	0.03
Hemoglobin, g/dL	12.9 ± 2.4	13.1 ± 2.7	12.8 ± 2.7	0.08
Hematocrit, %	40 ± 4.6	41.1 ± 3.9	36.9 ± 4.3	0.03
NT-proBNP, pg/L	1,333.7 ± 564.3	1,302.3 ± 272	1,368.1 ± 420	0.08

Tabella 3. Confronto dati ecocardiografici e analisi di laboratorio suddivisi in base alla classe NYHA

La nostra analisi dei parametri ecocardiografici indica una LVEF media del $25,9 \pm 2,3\%$, un valore medio di E/E' di $15,2 \pm 2,3$, un GLS medio di $-12,6 \pm 0,9\%$ e una PASP media di $37,9 \pm 3,9$ mm Hg. I pazienti con classe NYHA III/IV presentavano indici di funzione sistolica e stato emodinamico più compromessi rispetto ai pazienti con classe NYHA I/II. Per quanto riguarda i test di laboratorio, un valore di ematocrito più elevato e una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) più compromessa sono stati osservati nei pazienti con classe NYHA III/IV. I dati ecocardiografici e i test di laboratorio sono dettagliati nella Tabella 3.

Cambiamenti nei parametri ecocardiografici e NT-proBNP

Sessantanove pazienti (59%) presentavano indici significativi di rimodellamento inverso. L'analisi dei dati della popolazione mostra un miglioramento significativo durante il periodo di osservazione della LVEF media ($28,7 \pm 3,6\%$ vs. $25,9 \pm 2,3\%$, $P = 0,025$), del valore medio di E/E' ($13,1 \pm 1,1$ vs. $15,2 \pm 2,3$, $P = 0,035$) e del GLS medio ($-14,7 \pm 1,2\%$ vs. $-12,6 \pm 0,9\%$, $P = 0,03$). Non vi è stata una riduzione significativa della PASP ($34,1 \pm 3,2$ mm Hg vs. $37,9 \pm 3,9$ mm Hg, $P = 0,054$). Anche il miglioramento del parametro NT-proBNP è stato significativo ($1.136,1 \pm 629,54$ pg/L vs. $1.333,74 \pm 564,3$ pg/L, $P = 0,02$). I cambiamenti nei parametri ecocardiografici e nell'NT-proBNP sono riassunti nella Tabella 4.

	Basal	Follow-up	P
LVEF, %	25.9 ± 2.3	$28,7 \pm 3,6$	0.025
GLS, %	-12.6 ± 0.9	-14.7 ± 1.2	0.03
E/E'	15.2 ± 2.3	13.1 ± 1.1	0.035
PASP, mm Hg	37.9 ± 3.9	34.1 ± 3.2	0.064
NT-proBNP, pg/L	$1,333.74 \pm 564.3$	$1,136.1 \pm 629.5$	0.02

Tabella 4. Dati ecocardiografici e analisi di laboratorio.

Cambiamenti negli eventi aritmici e ICDt

L'analisi delle aritmie ventricolari ha mostrato una riduzione significativa della tachicardia ventricolare (VT, $2,9 \pm 1,8$ dopo il trattamento vs. $4,5 \pm 2,0$ prima del trattamento, eventi per paziente al mese, $P = 0,01$), della sVT ($0,51 \pm 0,77$ dopo il trattamento vs. $1,2 \pm 0,9$ prima del trattamento, eventi per paziente al mese, $P = 0,001$) e della nsVT ($2,65 \pm 1,58$ dopo il trattamento vs. $3,84 \pm 0,64$ prima del trattamento, eventi per paziente al mese, $P = 0,01$) durante il periodo di osservazione. Per quanto riguarda gli episodi di VF, è stata rilevata una tendenza non significativa verso un minor numero di eventi ($0,00 \pm 0,00$ dopo il trattamento vs. $0,05 \pm 0,02$ prima del trattamento, eventi per paziente al mese, $P = 0,11$). Il tasso di tutte le ICDt (ATP e shock ICD) è diminuito significativamente durante il periodo di osservazione ($0,49 \pm 0,76$ dopo il trattamento vs. $0,89 \pm 1,38$ prima del trattamento, eventi per paziente al mese, $P = 0,014$). Mentre vi è stata solo una tendenza non significativa verso una riduzione degli shock ICD appropriati ($0,00 \pm 0,0$ dopo il trattamento vs. $0,02 \pm 0,03$ prima del trattamento, eventi per paziente al mese, $P =$ non significativo (NS)). Il carico di ATP appropriati è stato significativamente ridotto ($0,57 \pm 0,80$ ATP dopo il trattamento vs. $0,65 \pm 0,91$ ATP prima del trattamento, eventi per paziente al mese, $P = 0,03$). Gli eventi aritmici e la terapia ICD, valutati in due gruppi distinti prima e dopo l'introduzione di dapagliflozin, sono dettagliati nella Tabella 5.

	Before DAPA	After DAPA	P
VTA	4.5 ± 2.0	2.9 ± 1.8	0.01
sVT	1.2 ± 0.9	0.51 ± 0.77	0.001
nsVT	3.84 ± 0.64	2.65 ± 1.58	0.01
VF	0.05 ± 0.02	0.0 ± 0.0	0.11
ICDt	0.89 ± 1.38	0.49 ± 0.76	0.014

Tabella 5. Eventi aritmici e terapie ICD, valutati in due gruppi distinti prima e dopo l'introduzione di Dapagliflozin (DAPA).

Cambiamento negli eventi aritmici e classe NYHA

I pazienti con una classe funzionale più avanzata mostrano una maggiore riduzione degli eventi ventricolari totali rispetto ai pazienti con una migliore classe funzionale. Nel gruppo NYHA III/IV, il numero di casi di VTA prima del trattamento (eventi per paziente al mese) era di $5,5 \pm 1,8$, mentre era di $2,2 \pm 0,8$ dopo il trattamento ($P = 0,001$). Nel gruppo NYHA I/II, il numero di casi di VTA prima del trattamento (eventi per paziente al mese) era di $4,5 \pm 2,2$ vs. $3,5 \pm 2,1$ dopo il trattamento ($P = 0,02$) (Fig. 3). Il tasso di ICDt appropriati (ATP e shock ICD) è diminuito significativamente durante il periodo osservazionale nel gruppo NYHA III/IV, da $1,1 \pm 1,08$ prima del trattamento a $0,66 \pm 0,46$ dopo il trattamento (eventi per paziente al mese) ($P = 0,02$), ma nessuna riduzione significativa è stata osservata nel gruppo NYHA I/II, con un'ICDt di $0,69 \pm 0,33$ prima del trattamento vs. un'ICDt dopo il trattamento di $0,52 \pm 0,41$ (eventi per paziente al mese, $P = 0,14$). Gli eventi aritmici e la terapia ICD, valutati in due gruppi distinti secondo la classe funzionale basale (NYHA I/II e NYHA III/IV), sono dettagliati nella Tabella 5.

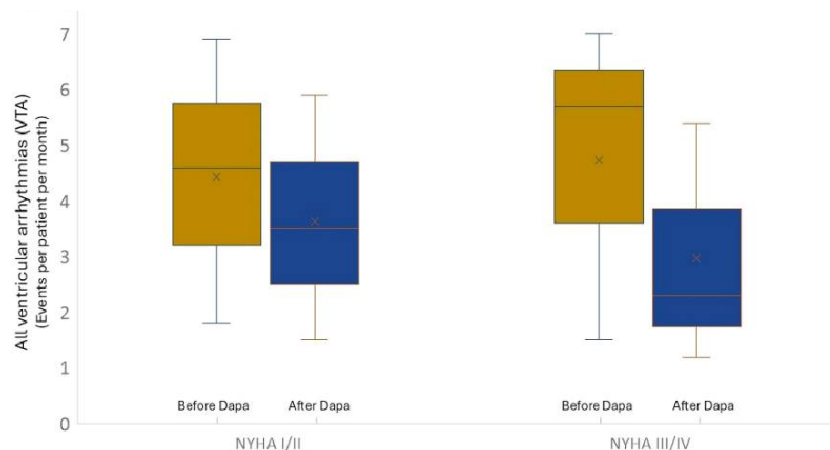


Fig. 3. Andamento degli eventi aritmici totali ventricolari considerando la classe funzionale NYHA basale. Dapa: dapagliflozin; NYHA: New York Heart Association.

	NYHA I/II			NYHA III/IV		
	Before DAPA	After DAPA	P	Before DAPA	After DAPA	P
VTA	4.5 ± 2.2	3.5 ± 2.1	0.02	5.5 ± 1.8	2.2 ± 0.8	0.001
sVT	0.7 ± 0.2	0.6 ± 0.1	NS	1.9 ± 0.3	0.4 ± 0.2	0.02
nsVT	3.9 ± 1.0	2.9 ± 0.9	0.02	3.9 ± 1.2	1.7 ± 1.0	0.01
VF	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	NS	0.2 ± 0.1	0.0 ± 0.0	NS
ICDt	0.69 ± 0.33	0.52 ± 0.41	NS	1.1 ± 1.08	0.66 ± 0.46	0.02
ICD-sc	0.1 ± 0.0	0.0 ± 0.0	NS	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.0	NS
ATP	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.1	NS	1.5 ± 0.6	0.4 ± 0.2	0.003

Tabella 5. Eventi aritmici e ICD-terapie valutati in due gruppi distinti in base alla classe funzionale basale (NYHA I/II e NYHA III/IV).

In base alla classe NYHA, la variazione della VTA in due gruppi indipendenti è stata valutata simultaneamente mediante un test ANOVA a due vie. Vi è stata un'interazione statisticamente significativa con un'ampia dimensione dell'effetto tra il miglioramento della VTA e la classe NYHA ($F(1,115) = 142,25$, $P < 0,0001$, $\eta^2 = 0,553$) (Fig. 4).

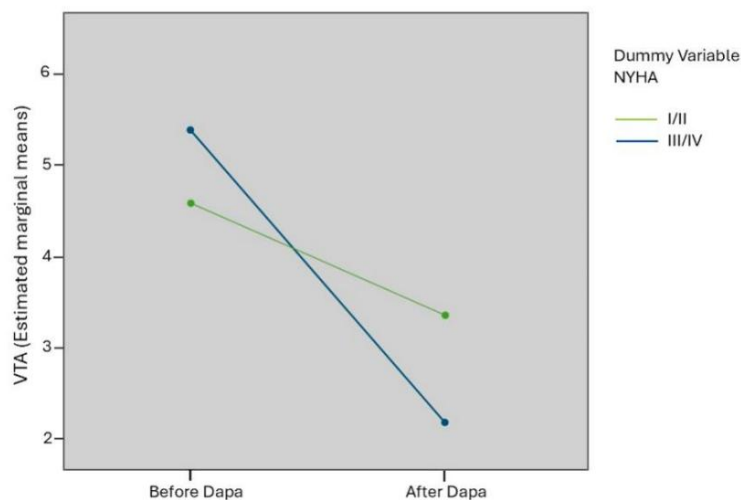


Fig. 4. Diagramma delle interazioni tra il miglioramento della VTA e la classe NYHA, ottenuto mediante un test ANOVA a due vie. VTA: aritmie ventricolari totali; NYHA: New York Heart Association; ANOVA: analisi della varianza; Dapa: dapagliflozin.

Cambiamenti negli eventi aritmici e rimodellamento inverso ventricolare

Suddividendo la popolazione in base al rimodellamento inverso ventricolare, si osserva una differenza significativa nella riduzione del numero di eventi aritmici ventricolari.

I pazienti con un rimodellamento inverso significativo ($\Delta\text{LVEF} > 15\%$, $n = 50$) hanno mostrato una maggiore riduzione del numero totale di eventi ventricolari da $5,1 \pm 1,6$ prima del trattamento a $2,5 \pm 1,1$ dopo il trattamento (eventi per paziente al mese, $P = 0,01$), mentre non si osserva alcuna riduzione significativa nei pazienti senza un rimodellamento inverso significativo ($\Delta\text{LVEF} < 15\%$, $n = 67$, $4,9 \pm 2,1$ prima del trattamento vs. $4,5 \pm 2,1$ dopo il trattamento (eventi per paziente al mese), $P = \text{NS}$) (Fig. 5).

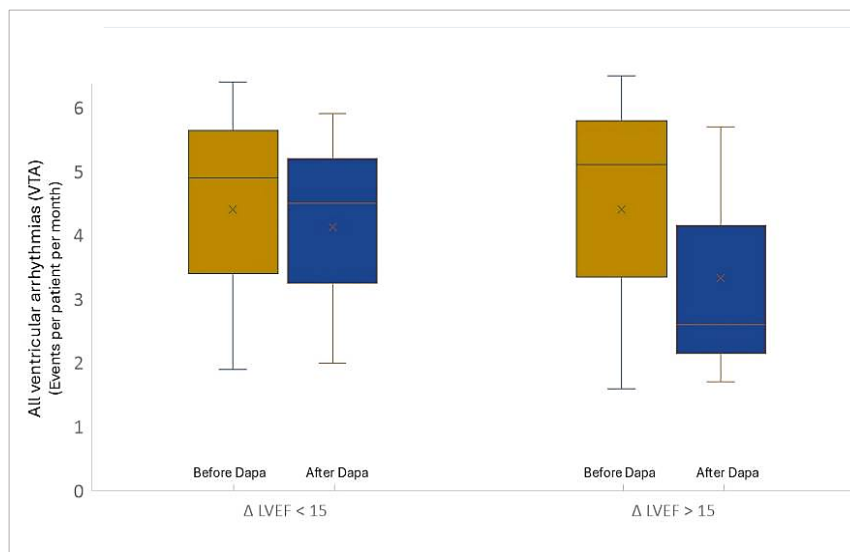


Figura 5. Andamento degli eventi aritmici ventricolari totali considerando il rimodellamento inverso. $\Delta\text{LVEF} < 15\%$: pazienti senza rimodellamento inverso; $\Delta\text{LVEF} > 15\%$: pazienti con rimodellamento inverso. Dapa: dapagliflozin; NYHA: New York Heart Association; LVEF: frazione di eiezione ventricolare sinistra.

	Δ LVEF < 15%			Δ LVEF > 15%		
	Before DAPA	After DAPA	P	Before DAPA	After DAPA	P
VTA	4.9 ± 2.1	4.5 ± 2.1	NS	5.1 ± 1.6	2.5 ± 1.1	0.01
sVT	0.9 ± 0.3	0.5 ± 0.2	NS	1.2 ± 0.3	0.8 ± 0.2	0.02
nsVT	3.4 ± 1.1	2.9 ± 1.0	0.03	3.9 ± 1.5	1.8 ± 1.1	0.002
VF	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	NS	0.2 ± 0.0	0.0 ± 0.0	NS
ICDt	0.58 ± 0.31	0.53 ± 0.40	NS	1.0 ± 1.1	0.77 ± 0.42	0.02
ICD-sc	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	NS	0.2 ± 0.1	0.0 ± 0.0	NS
ATP	0.7 ± 0.2	0.6 ± 0.2	NS	1.4 ± 0.3	0.9 ± 0.2	0.001

Tabella 6. Eventi aritmici e ICD-terapie valutati in due gruppi distinti divisi in base al rimodellamento ventricolare inverso.

Il tasso di ICDt appropriati (ATP e shock ICD) è diminuito significativamente durante il periodo osservazionale nei pazienti con rimodellamento inverso significativo (Δ LVEF > 15%, $1,0 \pm 1,1$ prima del trattamento vs. $0,77 \pm 0,42$ dopo il trattamento (eventi per paziente al mese), $P = 0,02$), mentre nessuna riduzione significativa è stata osservata nei pazienti senza rimodellamento inverso (Δ LVEF < 15%, $0,58 \pm 0,31$ prima del trattamento vs. $0,53 \pm 0,40$ dopo il trattamento (eventi per paziente al mese), $P = \text{NS}$). Gli eventi aritmici e la terapia ICD, valutati in due gruppi divisi per rimodellamento inverso, sono dettagliati nella Tabella 6.

La variazione della VTA in due gruppi indipendenti in base al rimodellamento inverso ventricolare è stata valutata simultaneamente mediante un test ANOVA a due vie. Vi è stata un'interazione statisticamente significativa con un'ampia dimensione dell'effetto tra il miglioramento della VTA e il Δ LVEF ($F(1,115) = 107,678$, $P < 0,0001$, $\eta^2 = 0,484$) (Fig. 6).

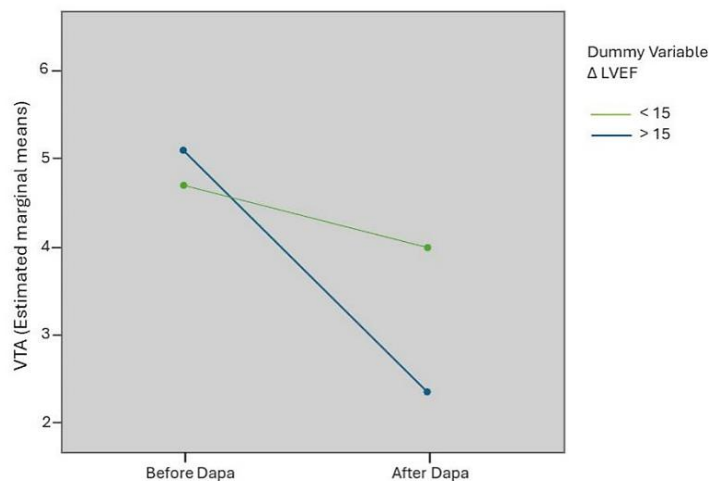


Fig. 6. Diagramma delle interazioni tra il miglioramento delle VTA e il rimodellamento ventricolare inverso, ottenuto tramite un test ANOVA a due vie. VTA: aritmie ventricolari totali; LVEF: frazione di eiezione ventricolare sinistra; ANOVA: analisi della varianza; Dapa: dapagliflozin.

Cambiamento negli eventi aritmici ventricolari, analisi dei sottogruppi

Abbiamo studiato i cambiamenti nelle VTA e nelle ICDt in vari sottogruppi e valutato l'effetto di interazione delle variabili selezionate. I sottogruppi studiati includevano: pazienti diabetici/non diabetici, maschi/femmine, terapia medica ottimale (GDMT)/GDMT subottimale, amiodarone/no amiodarone, ICM/NICM (Tabella 7). Per GDMT si intendeva la presenza dei quattro pilastri della terapia medica ottimale secondo le linee guida (70/117). Il sottogruppo GDMT subottimale (47/117) prevedeva l'assenza di almeno uno dei quattro pilastri (MRA nel 38,5% dei casi). Una riduzione significativa degli eventi aritmici ventricolari è stata osservata in tutti i sottogruppi. Un test ANOVA a due vie mostra una piccola dimensione dell'effetto per le variabili studiate, eccetto la GDMT, che ha presentato un'ampia dimensione dell'effetto ($P = 0,03$, $\eta^2 = 0,184$) (Tabella 7).

	Male			Female			Gender interaction
	Before	After	P	Before	After	P	P/ η^2
VTA	4.7 $\pm$ 2.7	3.7 $\pm$ 2.9	0.025	4.9 $\pm$ 2.0	3.7 $\pm$ 2.9	0.02	0.25/0.021
ICDt	0.54 $\pm$ 0.7	0.40 $\pm$ 0.3	0.02	0.51 $\pm$ 0.7	0.43 $\pm$ 0.5	0.02	

	Diabetic			Non-diabetic			Diabetes interaction
	Before	After	P	Before	After	P	P/ η^2
VTA	4.6 $\pm$ 1.9	3.1 $\pm$ 2.3	0.02	4.7 $\pm$ 1.8	3.3 $\pm$ 2.4	0.025	0.20/0.039
ICDt	0.79 $\pm$ 1.3	0.47 $\pm$ 0.7	0.01	0.69 $\pm$ 1.4	0.39 $\pm$ 0.5	0.018	

	ICM			NICM			ICM/NICM interaction
	Before	After	P	Before	After	P	P/ η^2
VTA	5.3 $\pm$ 1.2	2.9 $\pm$ 1.9	0.01	4.4 $\pm$ 2.1	3.1 $\pm$ 2.1	0.02	0.20/0.033
ICDt	0.49 $\pm$ 0.9	0.38 $\pm$ 0.3	0.025	0.51 $\pm$ 0.7	0.43 $\pm$ 0.6	0.02	

	Amiodarone			No amiodarone			Amiodarone interaction
	Before	After	P	Before	After	P	P/ η^2
VTA	4.4 $\pm$ 2.1	3.1 $\pm$ 2.4	0.02	5.0 $\pm$ 1.5	3.5 $\pm$ 2.5	0.015	0.15/0.043
ICDt	0.56 $\pm$ 0.8	0.44 $\pm$ 0.3	0.03	0.69 $\pm$ 0.7	0.57 $\pm$ 0.6	0.025	

	GDMT			Suboptimal GDMT			GDMT interaction
	Before	After	P	Before	After	P	P/ η^2
VTA	4.3 $\pm$ 2.0	2.7 $\pm$ 1.6	0.015	4.9 $\pm$ 1.4	4.2 $\pm$ 2.4	0.035	0.03/0.184
ICDt	0.51 $\pm$ 0.8	0.40 $\pm$ 0.4	0.02	0.57 $\pm$ 0.7	0.49 $\pm$ 0.6	0.03	

Tabella 7. Variazione degli eventi aritmici ventricolari nei diversi sottogruppi.

Per quanto riguarda i cambiamenti nelle ICDt, è stata osservata una riduzione significativa dopo la suddivisione dei sottogruppi secondo le variabili selezionate, ma non è stato possibile eseguire un'analisi di interazione per il numero limitato di eventi.

Discussione

Gli SGLT2i hanno dimostrato di essere efficaci nel ridurre l'insorgenza di morte e ospedalizzazione nei pazienti con HF [1-4]. Le aritmie ventricolari sono comuni nei pazienti con HF, specialmente di genesi sistolica. Sebbene diversi studi abbiano dimostrato che l'uso di SGLT2i è associato a una riduzione del numero di eventi aritmici atriali e ventricolari [5, 6], il burden delle aritmie cardiache è ancora oggetto di dibattito, specialmente nel campo del burden ventricolare. Sono state ipotizzate

diverse potenziali azioni antiaritmiche dirette correlate agli inibitori SGLT2 [12-19]. L'effetto antiaritmico indiretto più intuitivo è il miglioramento dello stato emodinamico e il rimodellamento strutturale indotto dal trattamento. Pertanto, nel nostro studio, abbiamo cercato di evidenziare se la classe funzionale, ovvero lo stato clinico pretrattamento, potesse influenzare i miglioramenti degli eventi ventricolari e, allo stesso modo, analizzare se il rimodellamento indotto dal trattamento fosse correlato all'andamento degli eventi aritmici ventricolari e delle ICDt.

Eventi aritmici e classe NYHA

Analizzando i dati del nostro studio, si osserva una riduzione significativa del numero di eventi ventricolari e delle terapie ATP nel breve-medio termine. Suddividendo la popolazione in base alla classe funzionale NYHA basale, si è verificato un miglioramento più significativo del VAb nel gruppo di pazienti con una classe funzionale più compromessa. Per confermare l'ipotesi di un'interazione statisticamente significativa tra la variazione della VTA e la classe funzionale basale, è stato utilizzato un test ANOVA a due vie, che ha mostrato un'interazione con un'ampia dimensione dell'effetto. Questo risultato potrebbe essere giustificato dai benefici dell'effetto di deplezione volumica immediata correlato al trattamento, che è più evidente nei pazienti con una peggiore classe funzionale e con un maggiore sovraccarico emodinamico. A sostegno di questa ipotesi, i nostri dati confermano che il gruppo di pazienti con una classe funzionale più compromessa presenta indici ecocardiografici e biochimici indicativi di un maggiore sovraccarico emodinamico. Sebbene nel trial DAPA-HF la classe funzionale basale non influenzi gli endpoint dello studio, una successiva analisi dei dati DAPA-HF [25] ha mostrato che i benefici clinici nel breve-medio termine sono stati osservati nei pazienti che erano più sintomatici al basale. Questo beneficio di dapagliflozin si osserva principalmente nei primi quattro mesi per poi stabilizzarsi nel periodo successivo. Varie evidenze ben note dimostrano la mancanza di efficacia a breve termine degli SGLT2i sui parametri emodinamici nei pazienti a basso rischio. Uno studio precedente ha mostrato che i pazienti più stabili non hanno

subito una riduzione del BNP dopo il trattamento con SGLT2i nel breve periodo, mentre altri studi hanno mostrato che non vi è stato alcun miglioramento significativo negli indici di riempimento ventricolare o nei segni della funzione diastolica tra i pazienti più stabili, rispetto ai pazienti più clinicamente compromessi [8, 26]. Alcuni studi hanno mostrato che la classe funzionale di partenza modifica il risultato in termini di rimodellamento inverso nel breve-medio termine; questo è più evidente nei pazienti con uno stato clinico più compromesso [27, 28]. Questa evidenza potrebbe supportare l'ipotesi dell'azione antiaritmica indiretta degli SGLT2i influenzata dal miglioramento emodinamico a breve termine.

Eventi aritmici e rimodellamento ventricolare

Nel nostro lavoro, abbiamo anche valutato la correlazione tra il rimodellamento e la riduzione dell'insorgenza di eventi ventricolari. Come è noto, il rimodellamento cardiaco inverso è associato a un miglioramento clinico, a una migliore qualità della vita e a una riduzione del rischio di ospedalizzazione e morte per HF [29-31]. Il rimodellamento cardiaco è un processo complesso che coinvolge vari percorsi fisiopatologici, tra cui infiammazione, stress ossidativo, anomalie metaboliche, disfunzione mitocondriale, autofagia e apoptosi, con conseguente perdita di miociti, ipertrofia cardiaca e fibrosi interstiziale [32-34]. Gli SGLT2i mostrano effetti emodinamici e vascolari favorevoli mediati da diversi meccanismi che hanno dimostrato di ridurre il precarico e il postcarico cardiaco, e quindi potrebbero ridurre il sovraccarico meccanico del ventricolo sinistro (LV) e lo stress di parete, portando a una riduzione del volume del LV e a un miglioramento degli indici di funzione sistolica [7-11, 35-37]. Nel nostro studio, suddividendo la popolazione in base al rimodellamento ventricolare inverso, è stata osservata una differenza significativa nella riduzione dell'insorgenza di eventi aritmici ventricolari. I pazienti con un rimodellamento inverso significativo mostrano una maggiore riduzione degli eventi ventricolari totali, ma non si osserva alcuna riduzione significativa per i pazienti senza un rimodellamento inverso significativo. Per confermare l'ipotesi di

un'interazione statisticamente significativa tra la variazione della VTA e il rimodellamento inverso è stato utilizzato un test ANOVA a due vie che ha mostrato un'interazione con un'ampia dimensione dell'effetto.

Eventi aritmici e GDMT

In tutti i sottogruppi suddivisi secondo diverse variabili, è stata osservata una riduzione significativa degli eventi aritmici ventricolari e della terapia ICD. Attraverso l'analisi di interazione, abbiamo osservato un'interazione con un'ampia dimensione dell'effetto tra la terapia ottimizzata e il beneficio di dapagliflozin. Dapagliflozin produce un beneficio maggiore nei pazienti con terapia medica ottimizzata rispetto ai pazienti che non sono stati sottoposti a terapia ottimizzata. Questo risultato potrebbe essere spiegato da un'ipotetica interazione positiva tra tutti e quattro i pilastri utilizzati nell'HF, che giustificano il miglior beneficio osservato quando usati insieme.

Conclusioni

In sintesi, in questo studio osservazionale, dapagliflozin produce un rimodellamento inverso ventricolare e riduce l'incidenza di aritmie ventricolari nei pazienti con HFrEF. Il beneficio per gli eventi aritmici ventricolari sembra essere più significativo nei pazienti con una ridotta capacità funzionale basale, correlata al miglioramento emodinamico ottenuto attraverso il trattamento, e nei pazienti che presentano un significativo rimodellamento inverso. Pertanto, possiamo ipotizzare che, sebbene gli effetti pleiotropici degli SGLT2i siano vari e in costante evoluzione, una significativa riduzione del VAb, almeno nel breve-medio termine, sia ottenuta indirettamente dal trattamento con dapagliflozin, inducendo miglioramenti emodinamici e strutturali.

Limiti dello studio

Il nostro studio presenta diversi limiti. In primo luogo, la piccola dimensione della popolazione esaminata influisce certamente sulla valutazione statistica del confronto tra le medie e, pertanto, sarebbe auspicabile valutare una popolazione più ampia per rendere affidabile l'analisi di correlazione. L'esclusione di pazienti con varie condizioni di instabilità durante l'osservazione ha ridotto la dimensione del campione della popolazione. In secondo luogo, gli eventi ventricolari sono stati valutati per un breve periodo prima e dopo il trattamento, il che significa che, per alcune forme di aritmia, come la VF, il numero è così piccolo da non avere un valore statisticamente significativo. Di conseguenza, i nostri risultati dovrebbero essere considerati come generatori di ipotesi e, pertanto, richiedono conferma.

Bibliografia Sessione sperimentale:

1. **McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.** Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008.
2. **Packer M, Anker SD, Butler J, et al.** Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-1424.
3. **Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al.** SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020;396(10254):819-829.
4. **Peikert A, Martinez FA, Vaduganathan M, et al.** Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction according to age: the DELIVER trial. *Circ Heart Fail.* 2022;15(10): e010080.

5. **Curtain JP, Docherty KF, Jhund PS, et al.** Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3727-3738.
6. **Younis A, Arous T, Klempfner R, et al.** Effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on atrial tachy-arrhythmia burden in patients with cardiac implantable electronic devices. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2023;34(8):1595-1604.
7. **Omar M, Jensen J, Frederiksen PH, et al.** Effect of empagliflozin on hemodynamics in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(23):2740-2751.
8. **Jensen J, Omar M, Kistorp C, et al.** Twelve weeks of treatment with empagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A double-blinded, randomized, and placebo-controlled trial. *Am Heart J.* 2020;228:47-56.
9. **Omar M, Jensen J, Ali M, et al.** Associations of empagliflozin with left ventricular volumes, mass, and function in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a substudy of the empire HF randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2021;6(7):836-840.
10. **Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, et al.** Randomized trial of empagliflozin in nondiabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(3):243-255.
11. **Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, et al.** Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation.* 2021;143(6):516-525.
12. **Shimizu W, Kubota Y, Hoshika Y, et al.** Effects of empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: the EMBODY trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):148.

13. **Philippaert K, Kalyaanamoorthy S, Fatehi M, et al.** Cardiac late sodium channel current is a molecular target for the sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin. *Circulation*. 2021;143(22):2188-2204.
14. **Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, et al.** Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na(+)/H(+) exchanger, lowering of cytosolic Na(+) and vasodilation. *Diabetologia*. 2018;61(3):722-726.
15. **Chung YJ, Park KC, Tokar S, et al.** SGLT2 inhibitors and the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger-1: the plot thickens. *Cardiovasc Res*. 2021;117(14):2702-2704.
16. **Shao Q, Meng L, Lee S, et al.** Empagliflozin, a sodium glucose co-transporter-2 inhibitor, alleviates atrial remodeling and improves mitochondrial function in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):165.
17. **Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al.** Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2016;65(5):1190-1195.
18. **Lopaschuk GD, Verma S.** Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a State-of-the-Art review. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(6):632-644.
19. **Ekanayake P, Hupfeld C, Mudaliar S.** Sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT-2) inhibitors and ketogenesis: the good and the bad. *Curr Diab Rep*. 2020;20(12):74.
20. **Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al.** Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-270.

21. **Pascual-Figal DA, Zamorano JL, Domingo M, et al.** Impact of dapagliflozin on cardiac remodelling in patients with chronic heart failure: The DAPA-MODA study. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(8):1352-1360.
22. **Xanthopoulos A, Katsiadas N, Skoularigkis S, et al.** Association between dapagliflozin, cardiac biomarkers and cardiac remodeling in patients with diabetes mellitus and heart failure. *Life (Basel).* 2023;13(8):1778.
23. **de Ruvo E, Sciarra L, Martino AM, et al.** A prospective comparison of remote monitoring systems in implantable cardiac defibrillators: potential effects of frequency of transmissions. *J Interv Card Electrophysiol.* 2016;45(1):81-90.
24. **Sciarra L, Nesti M, Palama Z, et al.** Arrhythmias in patients with implantable devices. *Card Electrophysiol Clin.* 2019;11(2):363-373.
25. **Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al.** Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation.* 2020;141(2):90-99.
26. **Soga F, Tanaka H, Tatsumi K, et al.** Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):132.
27. **Hundertmark MJ, Adler A, Antoniades C, et al.** Assessment of cardiac energy metabolism, function, and physiology in patients with heart failure taking empagliflozin: the randomized, controlled EMPA-VISION trial. *Circulation.* 2023;147(22):1654-1669.
28. **Requena-Ibanez JA, Santos-Gallego CG, Rodriguez-Cordero A, et al.** Mechanistic insights of empagliflozin in nondiabetic patients with HFrEF: from the EMPA-TROPISM study. *JACC Heart Fail.* 2021;9(8):578-589.

29. **Aimo A, Gaggin HK, Barison A, et al.** Imaging, biomarker, and clinical predictors of cardiac remodeling in heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2019;7(9):782-794.
30. **Bhatt AS, Ambrosy AP, Velazquez EJ.** Adverse remodeling and reverse remodeling after myocardial infarction. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19(8):71.
31. **Jaiswal A, Nguyen VQ, Carry BJ, le Jemtel TH.** Pharmacologic and endovascular reversal of left ventricular remodeling. *J Card Fail.* 2016;22(10):829-839.
32. **Schirone L, Forte M, Palmerio S, et al.** A review of the molecular mechanisms underlying the development and progression of cardiac remodeling. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017:3920195.
33. **Frantz S, Hundertmark MJ, Schulz-Menger J, et al.** Left ventricular remodelling post-myocardial infarction: pathophysiology, imaging, and novel therapies. *Eur Heart J.* 2022;43(27):2549-2561.
34. **Salah HM, Verma S, Santos-Gallego CG, et al.** Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and cardiac remodeling. *J Cardiovasc Transl Res.* 2022;15(5):944-956.
35. **Marketou M, Kontaraki J, Maragkoudakis S, et al.** Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiac structural and electrical remodeling: from myocardial cytology to cardiometabolism. *Curr Vasc Pharmacol.* 2022;20(2):178-188.
36. **Seferovic PM, Fragasso G, Petrie M, et al.** Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(9):1495-1503.
37. **Correale M, Lamacchia O, Ciccarelli M, et al.** Vascular and metabolic effects of SGLT2i and GLP-1 in heart failure patients. *Heart Fail Rev.* 2023;28(3):733-744.

