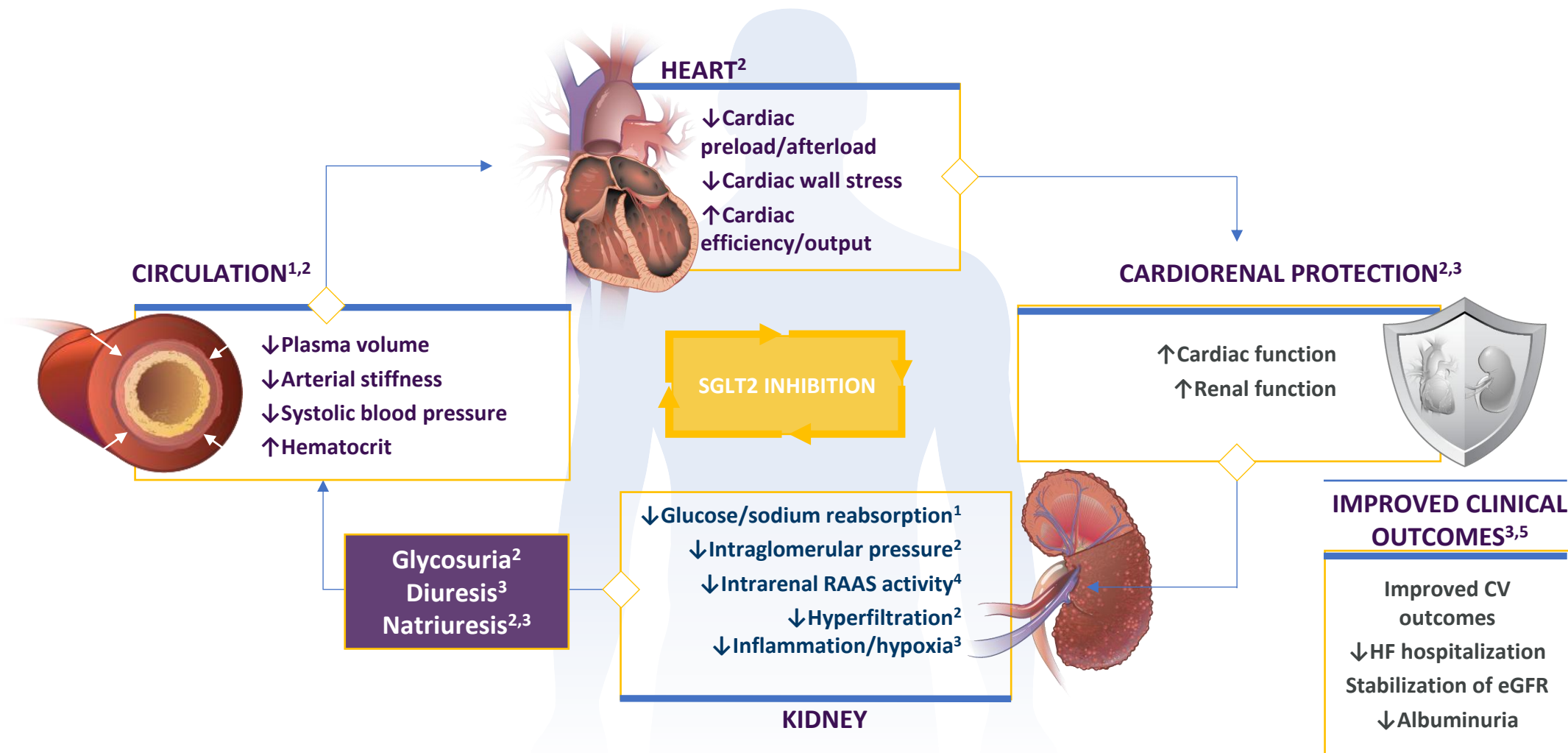




Le glifozine: "farmaci per tutte le stagioni"?

BIELLA CUORE

12-13 SETTEMBRE 2025



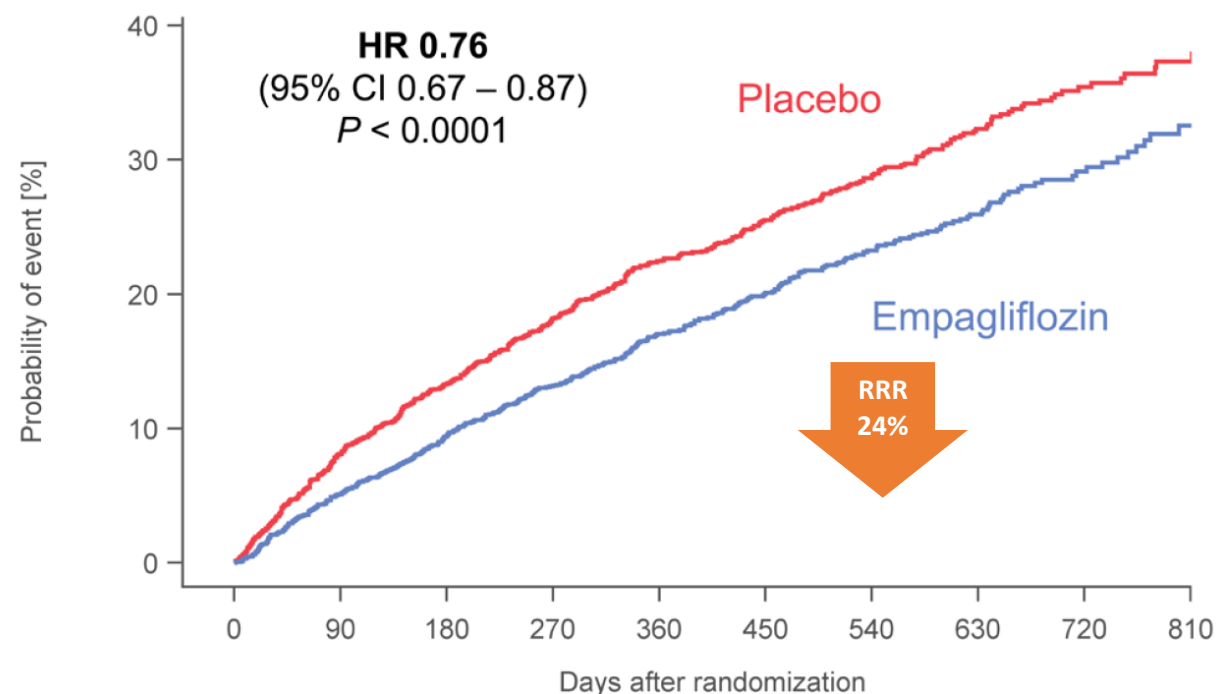
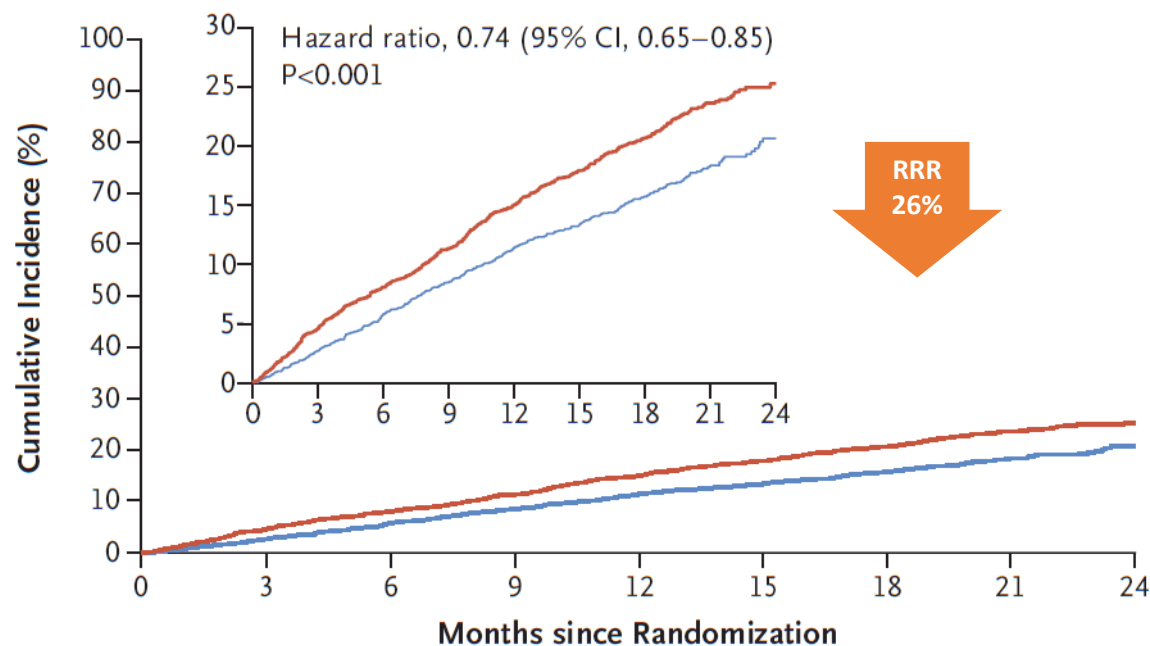
CV = cardiovascular; eGFR = estimated glomerular filtration rate; RAAS = renin angiotensin aldosterone system; SGLT2 = sodium glucose cotransporter-2.

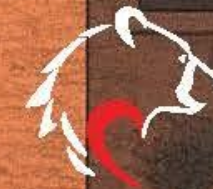
1. Sattar N et al. *Diabetologia*. 2016;59:1333-1339; 2. Verma S et al. *JAMA Cardiol*. 2017;2:939-940; 3. Scheen RJ. *Circ Res*. 2018;122:1439-1459; 4. Shin SJ, et al. *PLoS One*. 2016; 5. Tamargo J. *Eur Cardiol*. 2019;14:23-32.



HFrEF: risultati studio DAPA-HF e EMPEROR-REDUCED

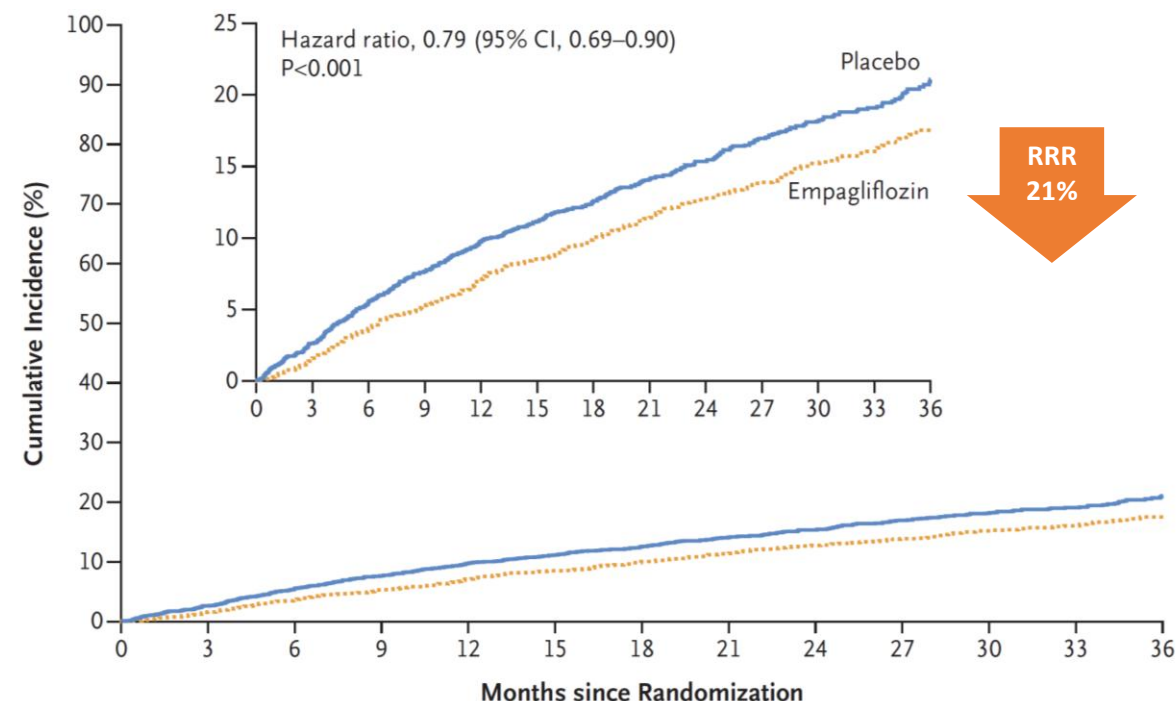
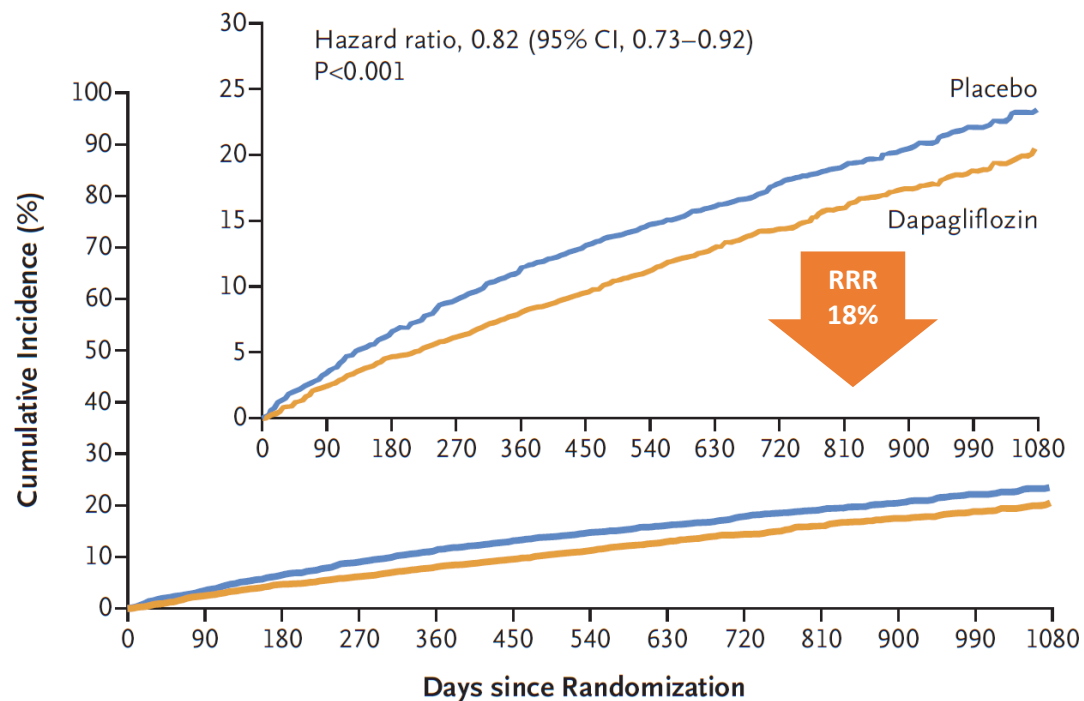
Primary Outcome





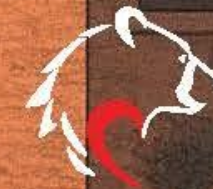
HFpEF: risultati studio DELIVER e EMPEROR-PRESERVED

Primary Outcome



BIELLA CUORE

12-13 SETTEMBRE 2025



Guidelines on Heart Failure ESC 2021

Recommendations	Class ^a	Level ^b
An ACE-I is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{110–113}	I	A
A beta-blocker is recommended for patients with stable HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{114–120}	I	A
An MRA is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{121,122}	I	A
<u>Dapagliflozin or empagliflozin</u> are recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{108,109}	I	A
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I in patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ¹⁰⁵	I	B

© ESC 2021

2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Recommendation	Class ^a	Level ^b
<u>An SGLT2 inhibitor (dapagliflozin or empagliflozin)</u> is recommended in patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization or CV death. ^{c 6,8}	I	A

© ESC 2023

CV, cardiovascular; HF, heart failure; HFmrEF, heart failure with mildly reduced ejection fraction; SGLT2, sodium–glucose co-transporter 2.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cThis recommendation is based on the reduction of the primary composite endpoint used in the EMPEROR-Preserved and DELIVER trials and in a meta-analysis. However, it should be noted that there was a significant reduction only in HF hospitalizations and no reduction in CV death.

Recommendation	Class ^a	Level ^b
<u>An SGLT2 inhibitor (dapagliflozin or empagliflozin)</u> is recommended in patients with HFpEF to reduce the risk of HF hospitalization or CV death. ^{c 6,8}	I	A

© ESC 2023

CV, cardiovascular; HF, heart failure; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; SGLT2, sodium–glucose co-transporter 2.

^aClass of recommendation.

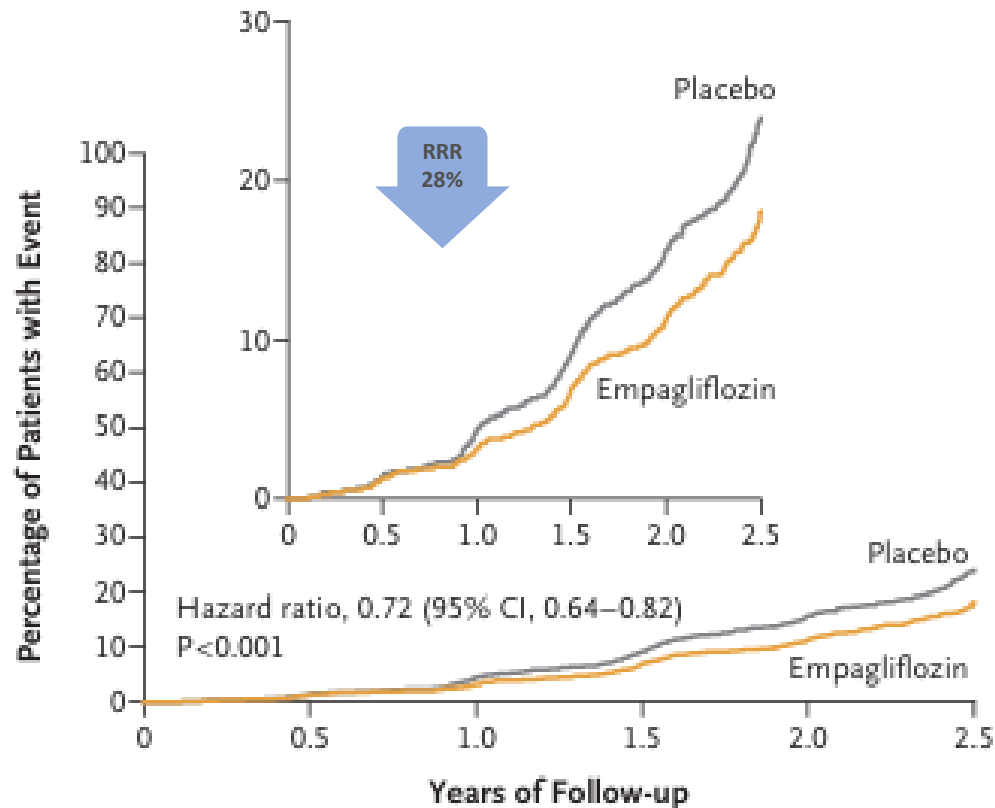
^bLevel of evidence.

^cThis recommendation is based on the reduction of the primary composite endpoint used in the EMPEROR-Preserved and DELIVER trials and in a meta-analysis. However, it should be noted that there was a significant reduction only in HF hospitalizations and no reduction in CV death.

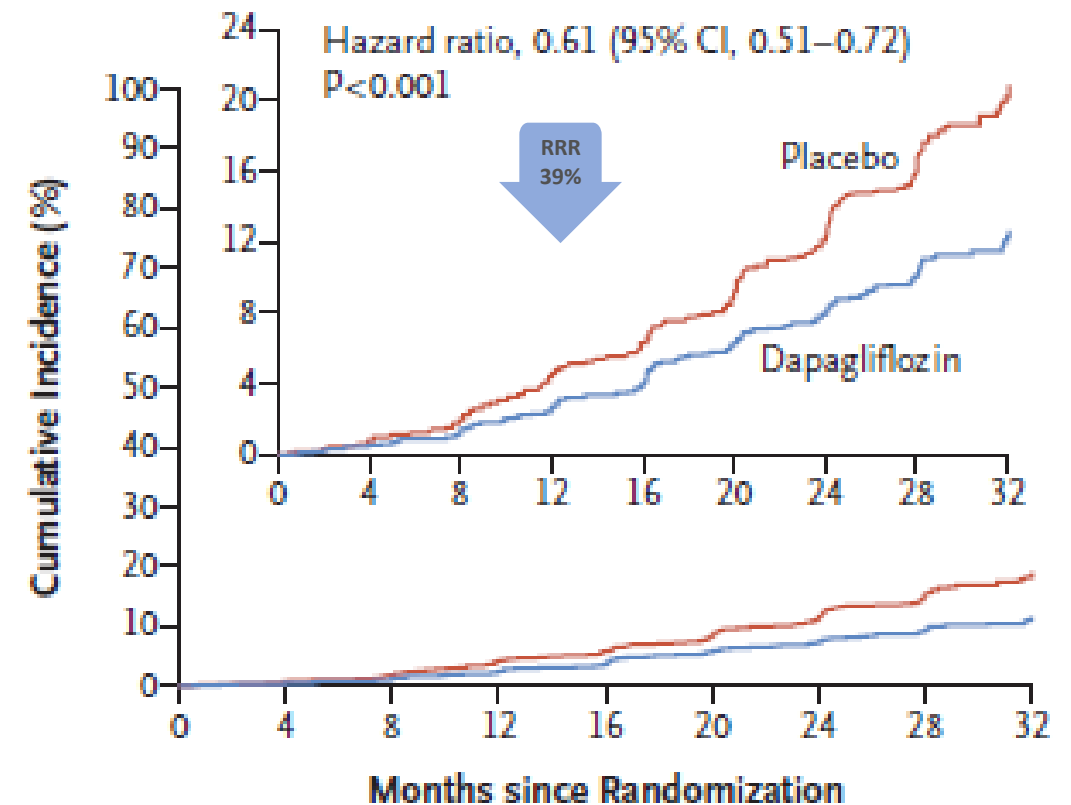


Risultati studi: EMPA-KIDNEY e DAPA-CKD

Primary composite outcome



Primary composite outcome





Le glifozine: "farmaci per tutte le stagioni"?





Le glifozine: "farmaci per tutte le stagioni"?

Considerando:

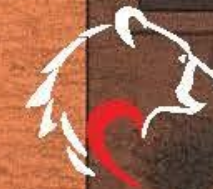
- ✓ i risultati ottenuti da questi grandi trail
- ✓ i meccanismi di azione delle glifozine

Quali altri «setting» di pazienti potrebbero beneficiare della terapia con SGLT2i?



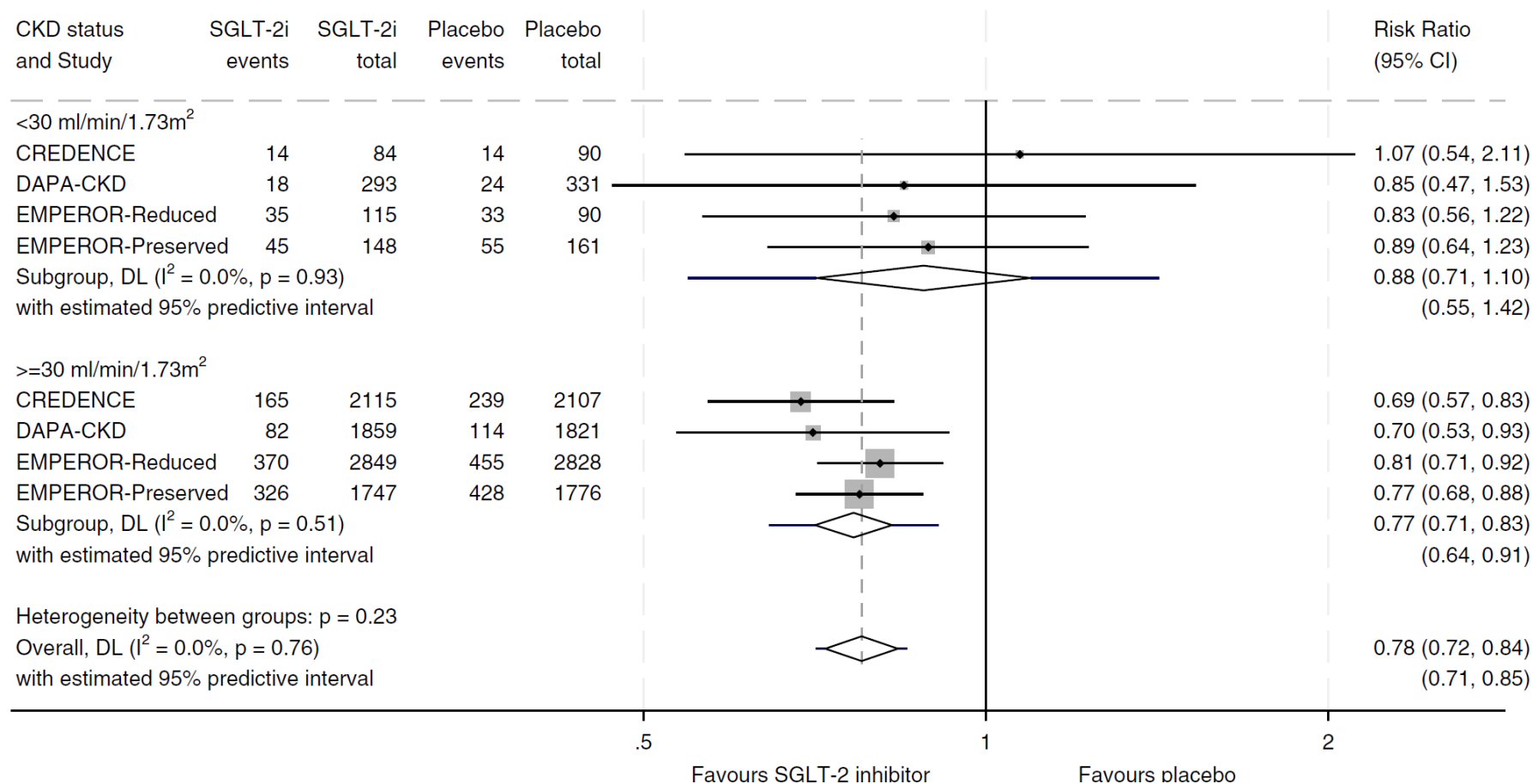
IRC avanzata e dialisi : razionale utilizzo SGLT2i

- I pazienti con IRC severa e/o dialisi sono stati esclusi dagli studi clinici in quanto si temeva un ridotta efficacia per la presenza di un ridotto numero di nefroni funzionanti
- I pazienti con IRC severa e/o dialisi hanno un rischio molto elevato di incorrere in eventi cardiovascolari e nefrovascolari.
- La maggior consapevolezza dei meccanismi cardio-renali-metabolici indotti da SGLT2i capaci di ridurre tali eventi rende questi farmaci interessanti anche in questo sottogruppo di pazienti.



Metanalisi su 4800 pazienti con IRC avanzata

Composite primary cardiovascular outcome stratified by CKD stage





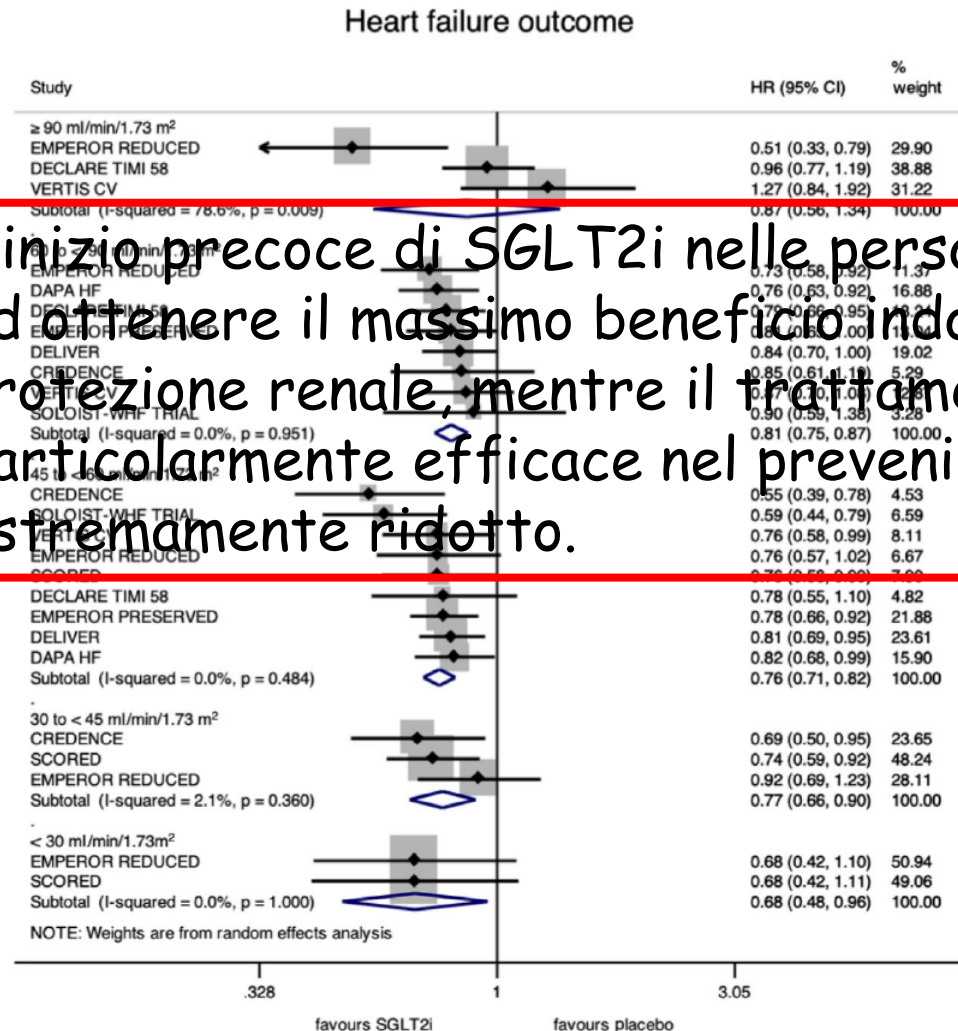
Metanalisi su 4800 pazienti con IRC avanzata

Safety Outcomes	eGFR <30 ml/min per 1.73 m ²				eGFR ≥30 ml/min per 1.73 m ²				P for Interaction
	Total No.	Total No. in SGLT-2i Arm	Total No. in Placebo Arm	Estimate Effect Size, RR (95% CI)	Total No.	Total No. in SGLT-2i Arm	Total No. in Placebo Arm	Estimate Effect Size, RR (95% CI)	
Kidney-related safety outcomes									
AKI	1294	650	644	0.98 (0.71 to 1.37)	19,663	9836	9827	0.82 (0.73 to 0.93)	0.33
Volume depletion	698	330	368	1.05 (0.51 to 2.04)	4338	2238	2100	1.44 (1.00 to 1.92)	0.39
Kidney-related AEs	1075	561	514	1.05 (0.81 to 1.36)					
Other safety outcomes									
Hypoglycemic events	698	330	368	0.69 (0.18 to 2.64)	4338	2238	2100	0.85 (0.55 to 1.31)	0.77
Urinary tract infections	351	211	130	1.11 (0.35 to 3.44)	—	—	—	—	—
Fracture	624	293	331	0.83 (0.39 to 1.77)	4338	2238	2100	0.70 (0.17 to 2.93)	0.84
Any AE	872	414	458	0.94 (0.81 to 1.11)	8560	4353	4207	0.95 (0.87 to 1.05)	0.91
Discontinuation due to AE	872	414	458	0.99 (0.75 to 1.31)	8660	4353	4307	0.88 (0.74 to 1.06)	0.51
Serious AE	248	121	127	1.04 (0.76 to 1.43)	4886	2497	2389	1.80 (0.46 to 7.04)	0.44

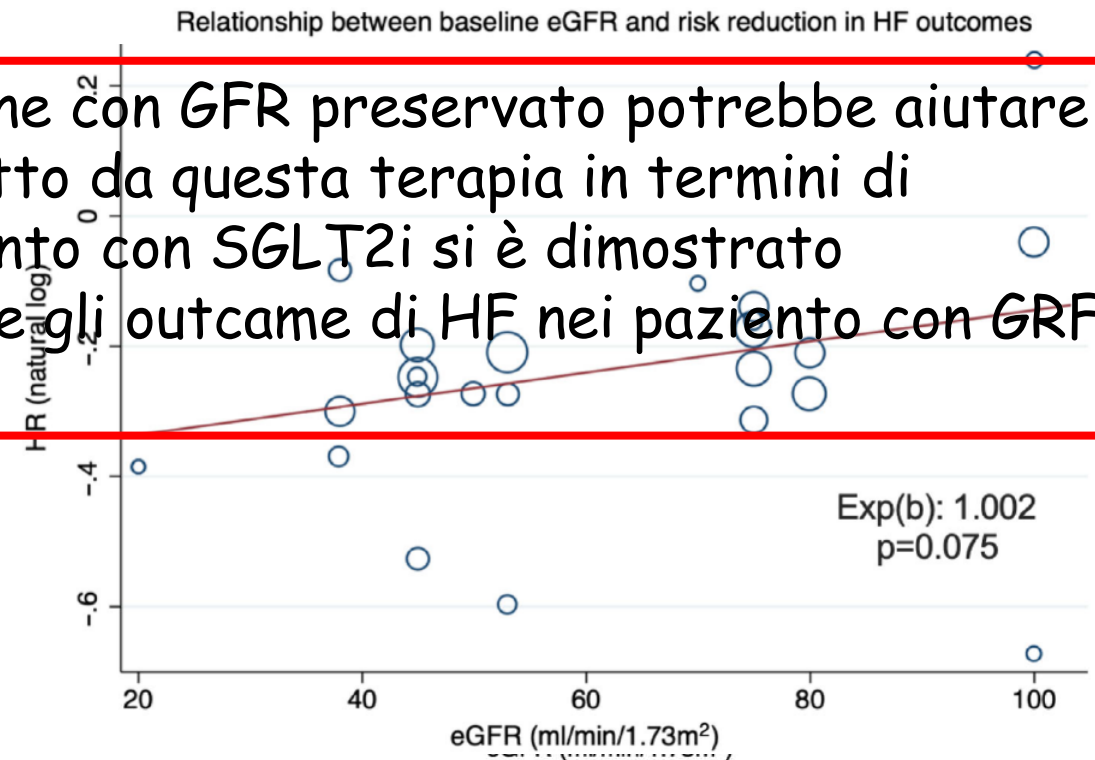
AE, adverse event; CI, confidence interval; No., number; RR, risk ratios; SGLT-2i, sodium glucose cotransporter-2 inhibitor.



Metanalisi su 90402 pazienti con IRC in 13 studi randomizzati



L'inizio precoce di SGLT2i nelle persone con GFR preservato potrebbe aiutare ad ottenere il massimo beneficio indotto da questa terapia in termini di protezione renale, mentre il trattamento con SGLT2i si è dimostrato particolarmente efficace nel prevenire gli outcome di HF nei paziente con GRF estremamente ridotto.

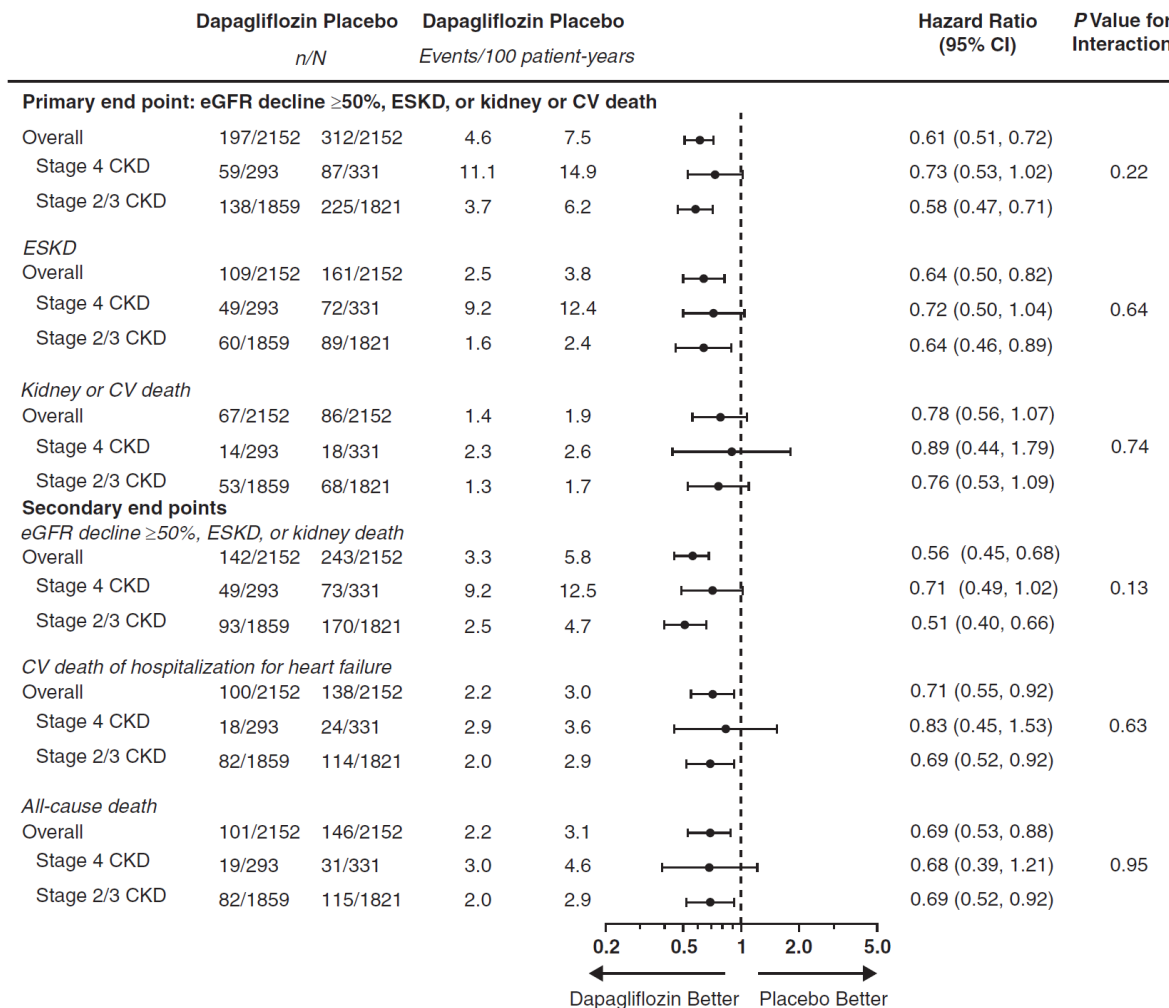


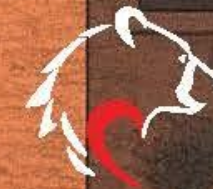


Sottoanalisi di DAPA-CKD nei pazienti con IRC stadio 4

Lo studio non era «dimensionato» per ottenere una differenza statisticamente significativa paragonando il gruppo IRC stadio 4 in trattamento con Dapagliflozin vs il gruppo IRC stadio 4 in placebo; tuttavia è evidente un trend positivo a favore del gruppo in Dapagliflozin

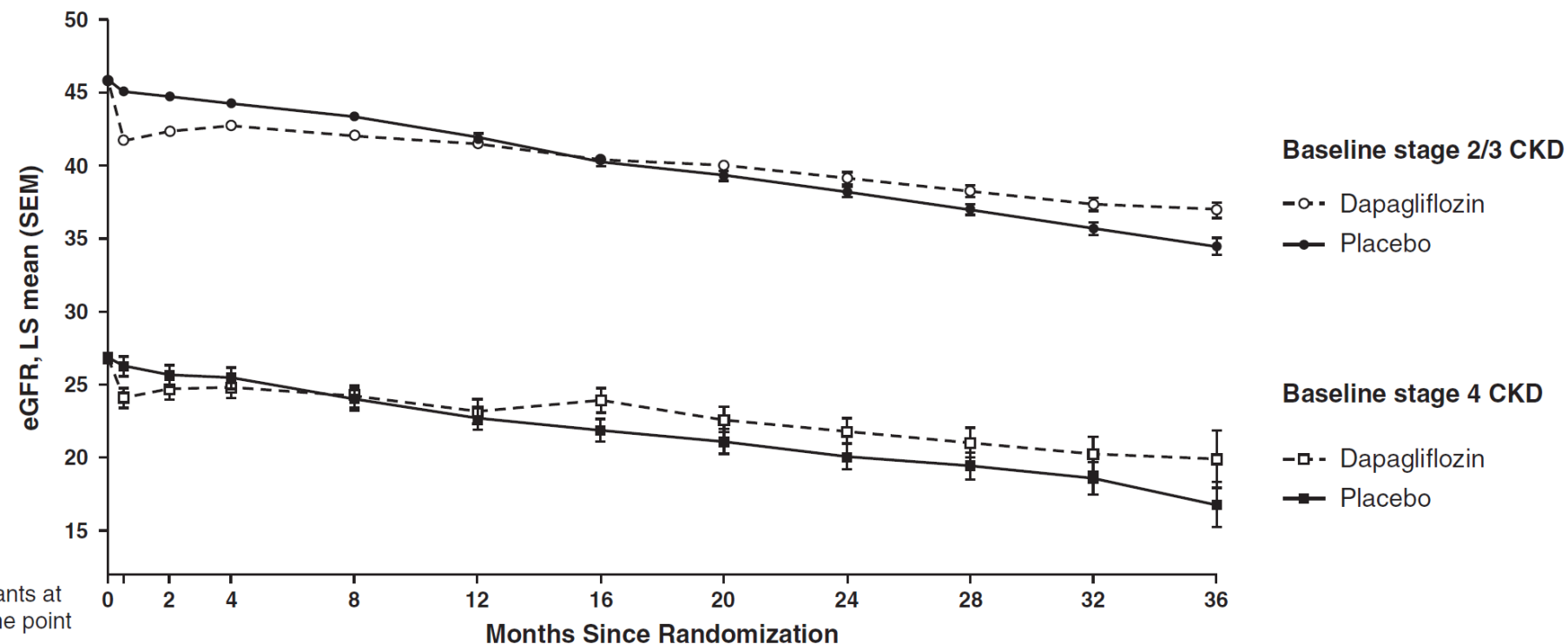
Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative confrontando gli stadi IRC 4 e 2/3 in trattamento con Dapagliflozin.



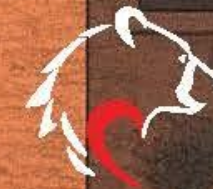


Sottoanalisi di DAPA-CKD nei pazienti con IRC stadio 4

L'entità del beneficio di Dapagliflozin nel rallentare la progressione della malattia renale è risultata analoga nel gruppo di pazienti con stadio IRC 4 rispetto al gruppo di pazienti con stadio IRC 2/3



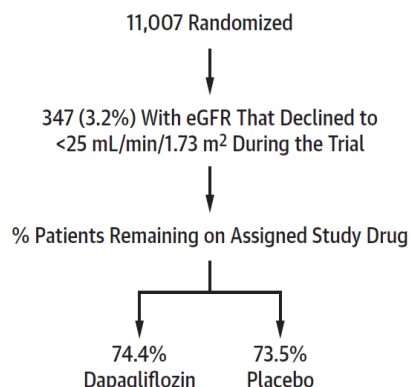
Participants at each time point											
Baseline stage 2/3 CKD											
Dapagliflozin	1859	1762	1733	1643	1594	1558	1493	1302	864	450	148
Placebo	1821	1723	1691	1594	1539	1509	1449	1245	811	394	140
Baseline stage 4 CKD											
Dapagliflozin	293	269	268	253	238	227	212	180	114	46	9
Placebo	331	306	290	272	256	244	223	198	124	53	17



Sottoanalisi di DELIVER e DAPA-HF in pazienti con deterioramento della funzione renale durante lo studio (eGFR < 25 ml/min/1.73m²)

CENTRAL ILLUSTRATION Benefit-to-Risk Ratio Favors Dapagliflozin Continuation in Heart Failure Patients With eGFR <25 mL/min/1.73 m²

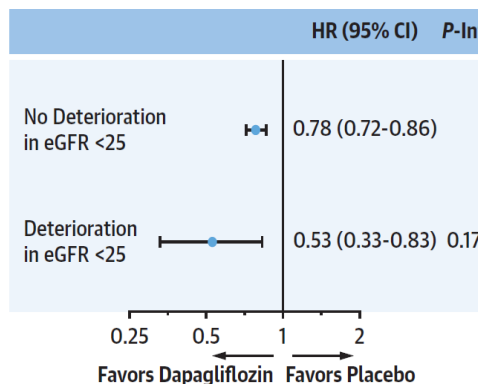
A Participant Level Pooled Analysis of DAPA-HF and DELIVER Study Flow Diagram



Chatur S, et al. J Am Coll Cardiol. 2023;82(19):1854-1863.

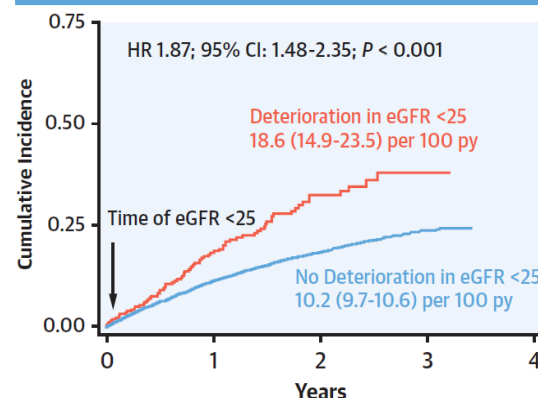
Time-to-first events analyses were performed using time-updated Cox proportional hazards models. (A) Approximately 3.2% of patients experienced deterioration in estimated glomerular filtration rate (eGFR) to <25 mL/min/1.73 m² in trial follow-up. (B) Such patients experienced elevated risk for clinical events. (C) Treatment with dapagliflozin consistently reduced the primary composite outcome, (D) without excess in serious adverse events, irrespective of deterioration in eGFR <25 mL/min/1.73 m². CV = cardiovascular; HF = heart failure; Int = interaction.

C Dapagliflozin Reduced CV Death or Worsening HF Irrespective of Deterioration in eGFR <25 mL/min/1.73 m²



CENTRAL ILLUSTRATION Benefit-to-Risk Ratio Favors Dapagliflozin Continuation in Heart Failure Patients With eGFR <25 mL/min/1.73 m²

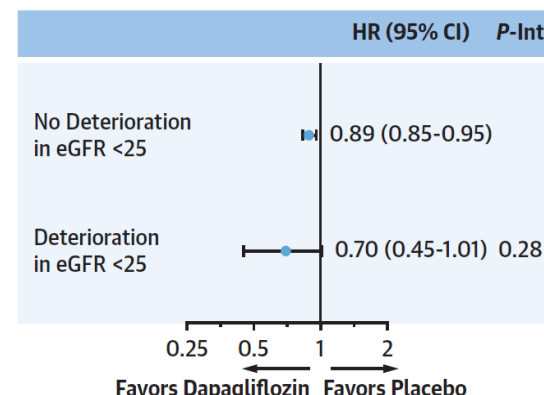
B Deterioration in eGFR <25 mL/min/1.73 m² Associated With ↑ Clinical Risk



Chatur S, et al. J Am Coll Cardiol. 2023;82(19):1854-1863.

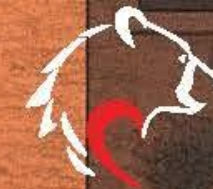
Time-to-first events analyses were performed using time-updated Cox proportional hazards models. (A) Approximately 3.2% of patients experienced deterioration in estimated glomerular filtration rate (eGFR) to <25 mL/min/1.73 m² in trial follow-up. (B) Such patients experienced elevated risk for clinical events. (C) Treatment with dapagliflozin consistently reduced the primary composite outcome, (D) without excess in serious adverse events, irrespective of deterioration in eGFR <25 mL/min/1.73 m². CV = cardiovascular; HF = heart failure; Int = interaction.

D No Excess in Serious Adverse Events Irrespective of Deterioration in eGFR <25 mL/min/1.73 m²

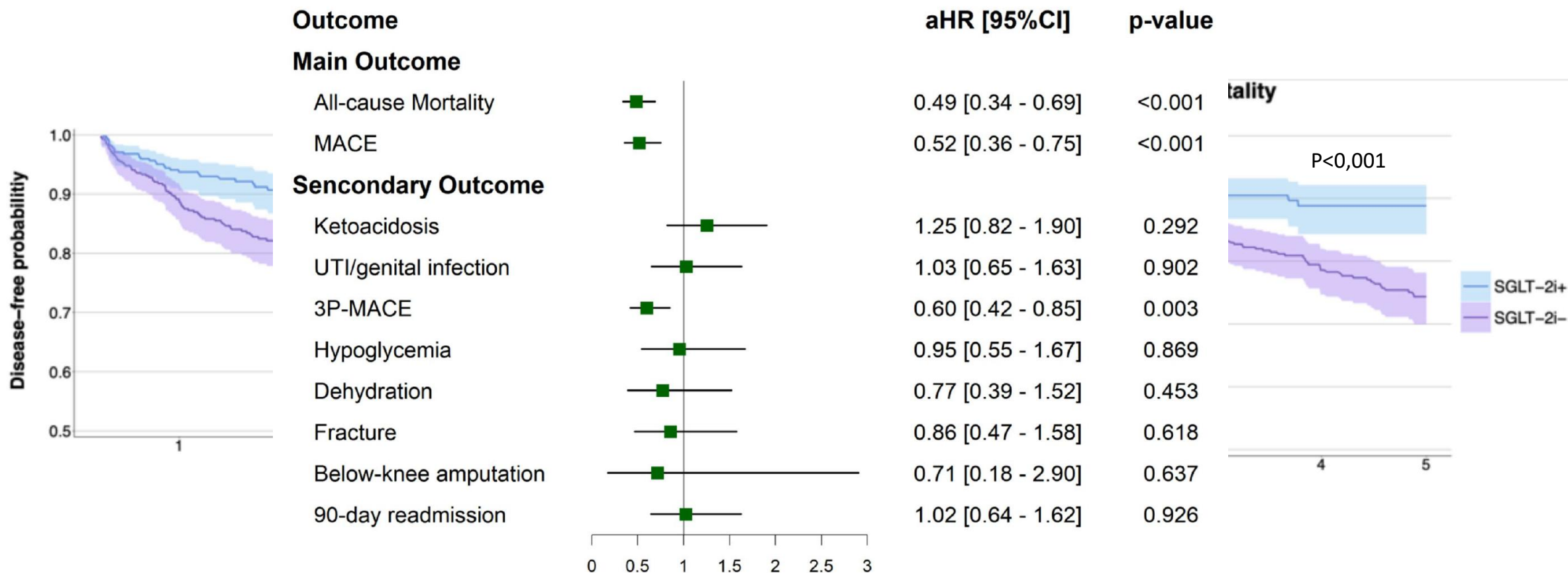


BIELLA CUORE

12-13 SETTEMBRE 2025



Studio retrospettivo: 771 pazienti diabetici in terapia con SGLT2i che hanno iniziato dialisi
vs. 771 diabetici non in terapia con SGLT2i che hanno iniziato dialisi (FU 2 anni)



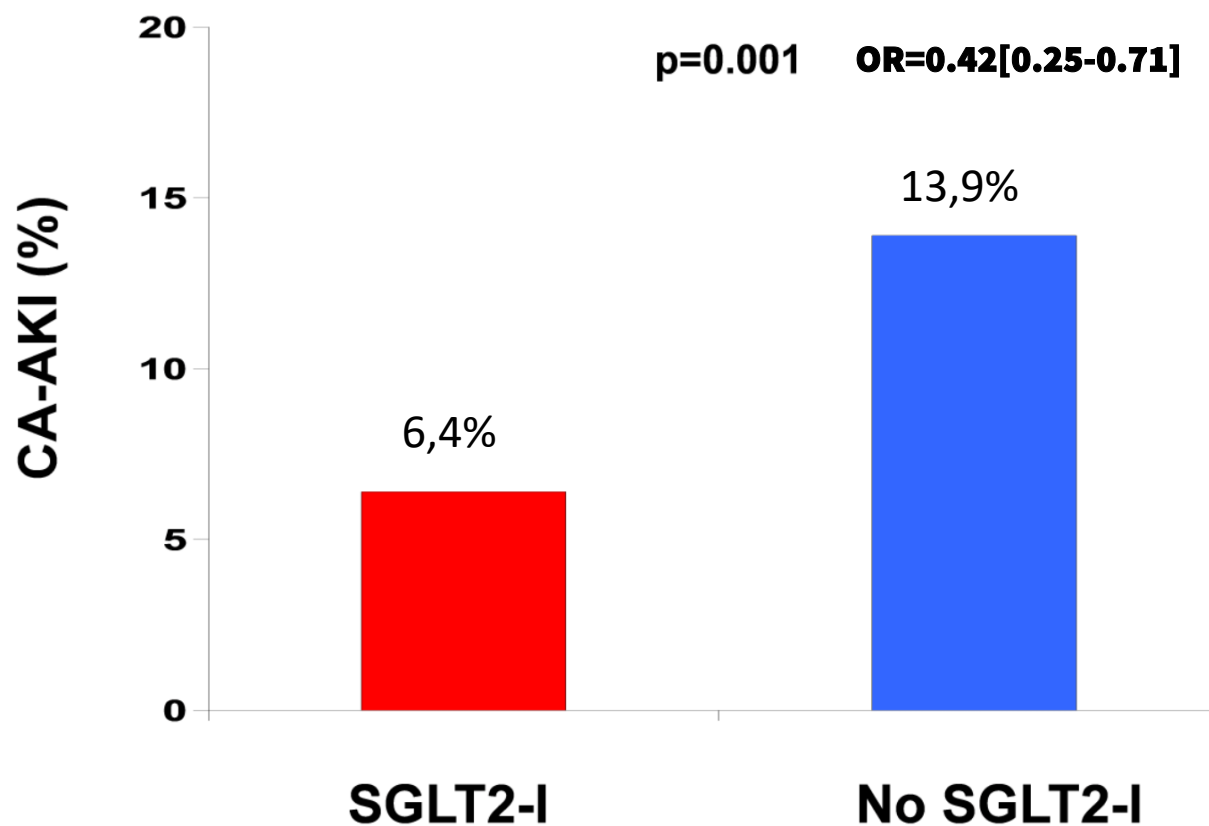


Utilizzo SGLT2i in pz in dialisi peritoneale

Characteristics	No SGLT2i N= 39		SGLT2i N= 11		p
Follow-up (month)	33	± 16	28	± 17	0.371
Ultrafiltration (ml/day)	985	± 415	1322	± 200	0.013
Mortality	4	10.3	1	9.1	1.000
Dropout	8	20.5	1	9.1	0.670
Urine (ml/day)	452	± 253	532	± 312	0.383
UTIs	5	12.8	1	9.1	0.999
Genital infection	1	2.6	1	9.1	0.328
SBP (mmHg)	142	± 15	138	± 14	0.432
DBP (mmHg)	87	± 6	85	± 5	0.318
HbA1c %	7.2	± 1.4	6.7	± 1.2	0.263
CO2 (mmHg)	26.0	± 3.3	23.6	± 3.2	0.036
Sodium (meq/L)	136	± 4	135	± 3	0.969
Potassium (meq/L)	4.2	± 0.8	4.2	± 0.6	0.779
WBC (10 ⁹ /L)	7.4	± 2.1	9.2	± 3.7	0.037
Hemoglobin (g/dl)	10.2	± 1.7	11.2	± 1.7	0.045
Hematocrit (%)	30.5	± 3.9	33.5	± 4.2	0.031
BUN (mg/dl)	71	± 18	66	± 19	0.411
Creatinine (mg/dl)	10.7	± 3.0	10.6	± 2.8	0.955
Calcium (mg/dl)	8.9	± 0.9	8.9	± 1.1	0.932
Phosphorus (mg/dl)	5.7	± 1.4	6.9	± 2.7	0.063
Magnesium (mg/dl)	2.5	± 0.6	2.6	± 0.5	0.647
iPTH (ng/dl)	268.7	± 231.9	306.8	± 221.8	0.631



Registro GLICINE: 374 pz in terapia con SGLT2i vs 374 controlli dopo esposizione a mezzo di contrasto





Trapiantati renali : razionale utilizzo SGLT2i

- I pazienti con trapianto renale sono stati esclusi dagli studi in quanto lo stato immunitario compromesso aumenta il rischio di infezioni (una delle principali cause di mortalità, soprattutto nel primo periodo post-trapianto). In particolare, le infezioni delle vie urinarie (IVU) rappresentano la complicità infettiva più comune
- Tuttavia:
 - ✓ oltre alle infezioni la principali causa di mortalità nei pazienti sottoposti a trapianto renale sono le malattie cardiovascolari nel periodo post-trapianto sia precoce che tardivo
 - ✓ inoltre il 10-40% dei pazienti sottoposti a trapianto renale sviluppano Diabete Mellito Post-Trapianto (PTDM) con conseguente aumento della probabilità di sviluppare eventi cardiovascolari maggiori (MACE), complicanze infettive, perdita dell'allograft e, in definitiva, mortalità precoce.
- l'inibizione del SGLT2 si presenta pertanto un'opzione terapeutica allettante al fine di migliorare la longevità dell'allograft e di ridurre il rischio cardiovascolare.

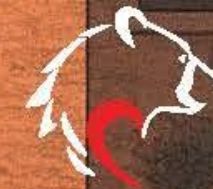


Efficacia e sicurezza di Empaglifozin: 44 pazienti con trapianto renale e diabete mellito post-trapianto (22 empaglifozin vs 22 placebo)

Empaglifozin ha miglior controllo glicemico rispetto al placebo

	Empaglifozin			Placebo			P value*
	Baseline	Week 24	Δ	Baseline	Week 24	Δ	
HbA _{1c} (%)	6.9 (6.5, 8.2)	6.7 (6.3, 7.5)	-0.2 (-0.6, -0.1)	6.6 (6.1, 7.2)	6.9 (6.4, 7.4)	0.1 (-0.1, 0.4)	0.025
HbA _{1c} (mmol/mol)	52 (48, 66)	50 (45, 58)	-2.0 (-6.5, -1.0)	51 (43, 55)	52 (46, 57)	1.0 (-0.75, 3.8)	0.018
FPG (mmol/L)	8.0 (7.3, 8.6)	7.2 (6.6, 8.1)	-0.65 (-1.2, -0.13)	7.3 (6.5, 8.6)	7.5 (6.8, 8.4)	0.30 (-0.45, 0.55)	0.272
2-h glucose after OGTT (mmol/L)	15.6 (13.3, 17.7)	14.2 (12.4, 15.6)	-1.75 (-3.7, 0.93)	13.3 (10.3, 17.4)	14.1 (10.5, 16.9)	-0.40 (-1.4, 1.4)	1
Body weight (kg)	92.0 (81.8, 104.5)	88.8 (79.0, 100.0)	-2.5 (-4, -0.05)	84.0 (79.3, 94.0)	85.0 (79.5, 97.5)	1.0 (0.0, 2.0)	0.014
BMI (kg/m ²)	28.8 (26.7, 34.2)	28.1 (25.8, 33.8)	-0.80 (-1.4, 0.0)	27.5 (25.2, 32.1)	28.1 (25.4, 32.1)	0.35 (0.0, 0.60)	0.011
WHR (cm)	1.0 (0.94, 1.1)	1.0 (0.96, 1.0)	-0.01 (-0.03, 0.02)	0.98 (0.94, 1.01)	0.98 (0.96, 1.02)	0.00 (-0.02, 0.05)	1
VAT (%)	7.5 (6.0, 8.6)	7.8 (5.5, 9.0)	0.10 (-0.85, 0.50)	6.8 (5.8, 8.5)	7.0 (4.7, 8.5)	-0.25 (-1.63, 0.38)	1
Mean 24-h SBP (mmHg)	136 (131, 147)	142 (126, 148)	2 (-5, 6)	135 (127, 146)	137 (132, 143)	2 (-7, 6)	1
Mean 24-h DBP (mmHg)	76 (71, 82)	76 (70, 82)	0 (-5, 2)	78 (74, 85)	80 (74, 86)	1 (-3, 4)	1
Mean 24-h pulse	74 (66, 79)	74 (63, 78)	0 (-2, 2)	74 (70, 77)	75 (72, 79)	-1 (-2, 2)	0.85
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	66 (57, 68)	61 (56, 67)	-3 (-7, 0)	59 (52, 72)	59 (52, 67)	-1.0 (-2.8, 0.75)	1
Renal glucose excretion (g/24 h)	0.45 (0.20, 1.48)	46.0 (36.8, 68.6)	45.9 (36.1, 64.3)	0.5 (0.1, 2.3)	1.5 (0.2, 4.5)	0.20 (0.0, 1.6)	<0.001
Hemoglobin (g/dL)	13.9 (13.1, 14.4)	14.5 (13.5, 15.2)	0.45 (-0.03, 0.83)	13.2 (12.1, 14.6)	13.5 (12.4, 14.3)	0.0 (-0.40, 0.20)	0.047
Hematocrit	0.43 (0.39, 0.45)	0.45 (0.40, 0.46)	0.01 (0.00, 0.02)	0.43 (0.39, 0.44)	0.42 (0.38, 0.44)	-0.01 (-0.01, 0.00)	0.027
Uric acid (μmol/L)	400 (343, 445)	327 (295, 390)	-53 (-90, -38)	380 (347, 460)	383 (358, 489)	0 (-15, 36)	<0.001
Tacrolimus (C ₀)	5.4 (4.6, 6.9)	5.2 (4.5, 6.2)	-0.05 (-1.1, 0.43)	6.2 (5.0, 6.8)	5.7 (4.9, 6.5)	0.00 (-0.75, 0.45)	0.77
Cyclosporine (C ₀)	94 (80, 105)	88 (79, 97)	-6 (-8, -1)	100 (94, 100)	76 (65, 102)	-24 (-30, 2)	0.70
Everolimus (C ₀)	6.2 (6.2, 6.2)	5.8 (5.8, 5.8)	-0.4 (-0.4, -0.4)	10 (10, 10)	7 (7, 7)	-3 (-3, -3)	1

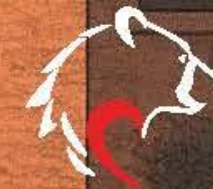
Empaglifozin ha inoltre ridotto il peso corporeo, aumentato i valori medi di Hb ed ematocrito, ridotto i valori di acido urico, dimostrandosi un farmaco sicuro (in particolare non ha avuto effetti sulla concentrazione dei farmaci immunosoppressori) rispetto al placebo.



Studio prospettico: avvio di Dapagliflozin in 67 pazienti diabetici a 42 mesi circa dal trapianto renale.

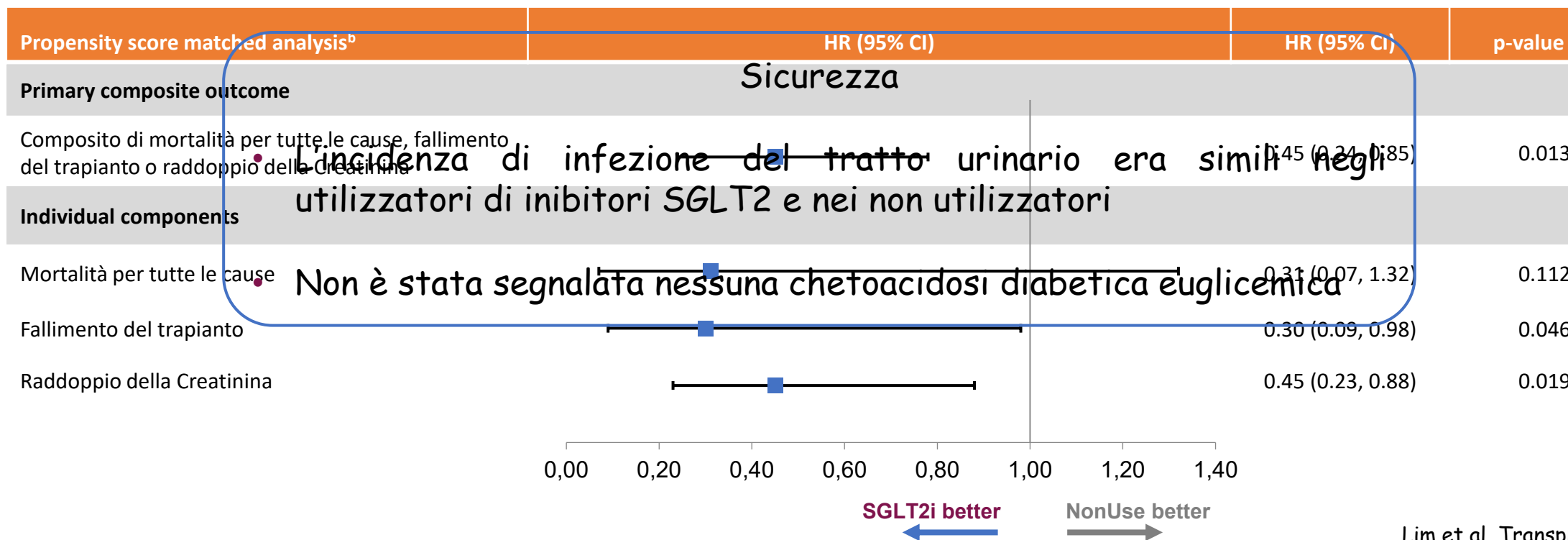
	Baseline	6 Mesi	12 Mesi
Rapporto albumina/creatinina urinaria, mcg/mg	118.9±231.0	82.7±152.1 p=0.003	36.1±137.3 p=0.109
HbA1c, %	7.3±1.0	7.1±0.9 p=0.004	7.1±1.0 p=0.035
Creatinina sierica, mg/dL	1.2±0.4	Nessuna variazione significativa tra il basale e il mese 1 o il mese 12	
Peso corporeo, kg	69.7±16.0	68.1±16.1 p=0.000	Non segnalato

- Nessun paziente ha sviluppato una disfunzione acuta dell'organo trapiantato
- 9 pazienti su 24 hanno interrotto la terapia insulinica
- 19 pazienti su 49 hanno avuto una diminuzione del numero e/o della dose di antipertensivi
- 8 pazienti hanno interrotto il trattamento con dapagliflozin (3 per cistite acuta; 2 per perdita di peso e 3 per preferenza del paziente)



Efficacia e sicurezza di SGLT2i in uno studio retrospettivo su 2083 pazienti diabetici sottoposti a trapianto renale

- FU medio > 5 anni
- 226 pazienti assumevano SGLT2i (dapagliflozin in 76 pazienti ed empagliflozin in 150 pazienti)
- Dopo Propensity score matching sono stati confrontati 202 pz con SGLT2i vs 554 pz senza SGLT2i





Renal Lifecycle Trial



**Rationale and design of the Renal Lifecycle trial
assessing the effect of dapagliflozin on cardiorenal
outcomes in severe chronic kidney disease**

Focus of study is the cardiorenal effects of SGLT2 inhibition in patients with advanced CKD, on dialysis or with a kidney transplant.

Methods



Pragmatic randomized,
placebo-controlled trial



International, multicenter



~1500 adult participants

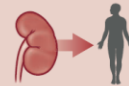
Population



Advanced CKD: eGFR
 ≤ 25 mL/min/1.73 m²



Dialysis > 3 months



Kidney transplant
recipient > 6 months
and eGFR
 ≤ 45 mL/min/1.73m²

Results

Intervention



Dapagliflozin
10 mg daily
1:1
Placebo

Follow-up

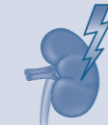


Event-driven:
468 first primary
composite outcomes
~ 48 months

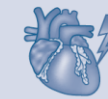
Composite outcome



All-cause mortality



Kidney failure



Hospitalization
for heart failure

Bakker, W. et al.
NDT (2025)
@NDTSocial

**The Renal Lifecycle trial will investigate the effects of SGLT2 inhibition
on cardiorenal outcomes, safety and tolerability in patients with severe CKD,
on dialysis or with a kidney transplant.**



Amilodisi cardiaca: razionale utilizzo SGLT2i

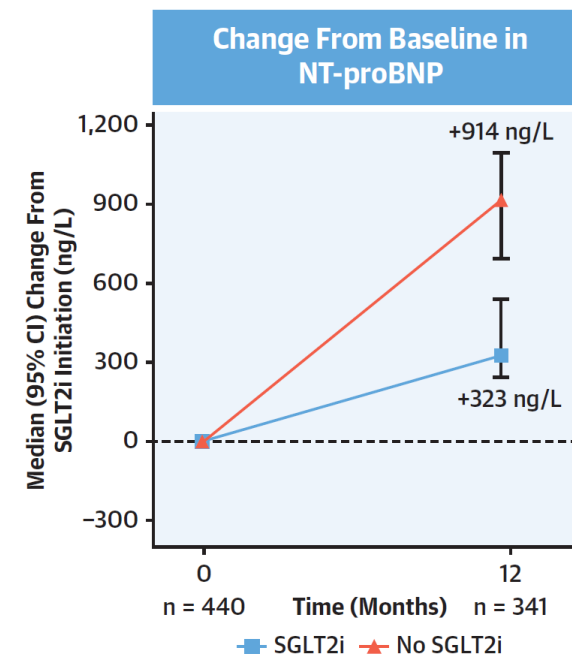
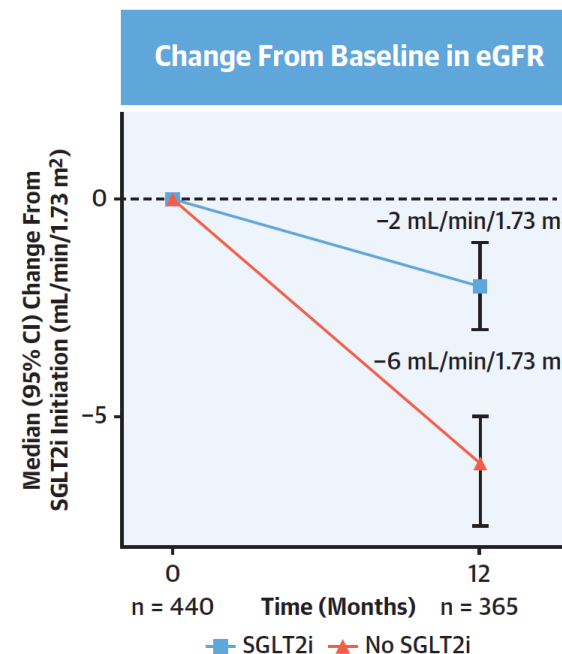
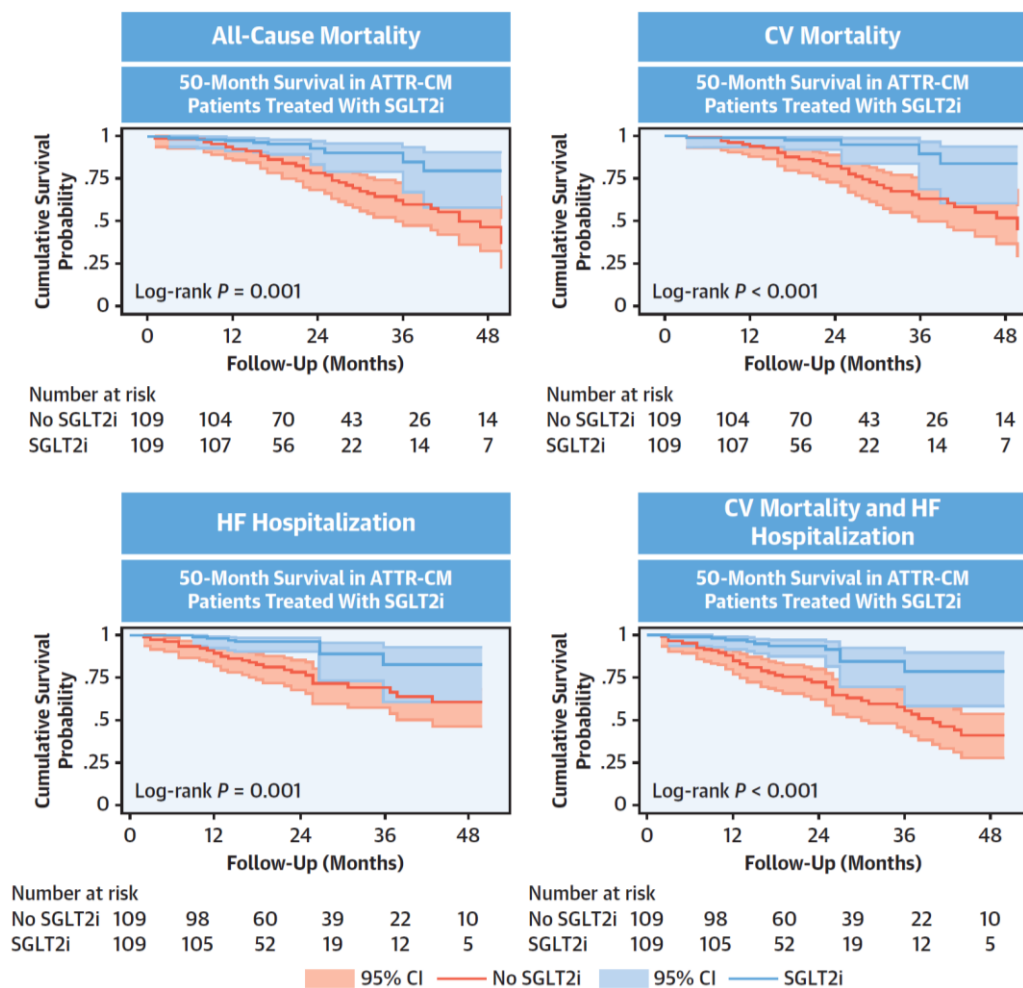
- La storia naturale dell'Amiloidosi cardiaca è caratterizzata da ricoveri ricorrenti per scompenso cardiaco, con un impatto negativo sulla qualità della vita, sulla prognosi e sul sistema sanitario.
- Il Tafamidis è il farmaco approvato per il trattamento della cardiomiopatia amiloide TTR capace di ridurre i ricovero ospedalieri e la mortalità cardiovascolare, ma il suo costo risulta molto elevato.
- Le cure di supporto rimangono pertanto fondamentali.
- I benefici cardio-renali e l'ottima tollerabilità degli SGLT2i nei pazienti con HF fanno ipotizzare un loro impiego anche nei pazienti affetti da amiloidosi cardiaca.

BIELLA CUORE

12-13 SETTEMBRE 2025



Studio osservazionale: uso di SGLT2i in pazienti con cardiomiopatia amiloide da TTR (2356 pz di cui 260 in SGLT2i -> dopo PSM 220 pz in terapia vs 220 pz non in terapia)





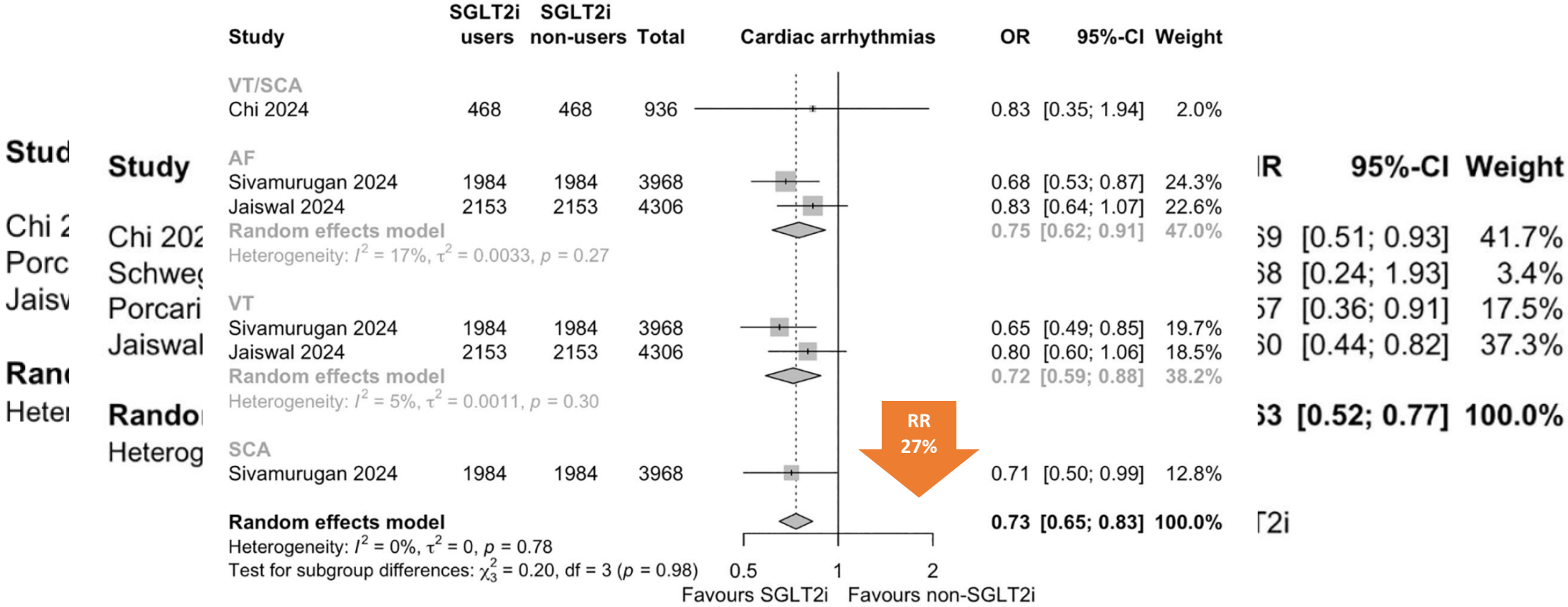
Studio Osservazionale: Uso di SGLT2i nella cardiomiopatia amiloide da TTR

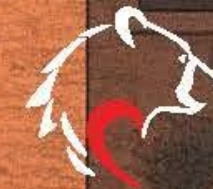
Identificato 2417 pazienti affetti da ATTR-CM in trattamento con SGLT2i e 32860 pz affetti da ATTR-CM senza SGLT2i: dopo Propensity score matching sono stati confrontati 2153 pz in terapia con SGLT2i vs 2153 non in terapia

After 1-y follow-up		
All-cause mortality	0.51 (95% CI: 0.43-0.60), (191 vs 371)	<0.001
MACE	0.55 (95% CI: 0.42-0.74), (74 vs 114)	<0.001
Ischemic stroke	0.64 (95% CI: 0.44-0.92), (47 vs 69)	0.016
Heart failure	0.89 (95% CI: 0.64-1.23), (51 vs 84)	0.494
Atrial fibrillation	0.91 (95% CI: 0.68-1.22), (77 vs 90)	0.547
Ventricular tachycardia	1.10 (95% CI: 0.78-1.54), (65 vs 63)	0.572
After 3-y follow-up		
All-cause mortality	0.53 (95% CI: 0.46-0.60), (289 vs 540)	<0.001
MACE	0.64 (95% CI: 0.51-0.81), (113 vs 148)	<0.001
Ischemic stroke	0.51 (95% CI: 0.37-0.69), (60 vs 108)	<0.001
Heart failure	0.91 (95% CI: 0.68-1.22), (61 vs 101)	0.531
Atrial fibrillation	0.91 (95% CI: 0.72-1.14), (115 vs 137)	0.434
Ventricular tachycardia	0.86 (95% CI: 0.65-1.13), (87 vs 108)	0.303

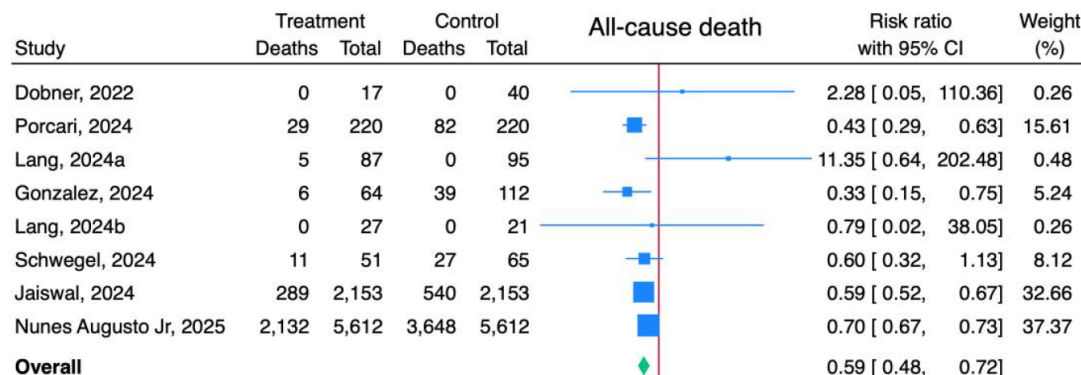


Metanalisi su 9766 pazienti con Cardiomiopatia amiloide da transtiretina

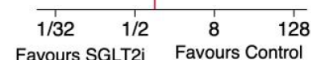




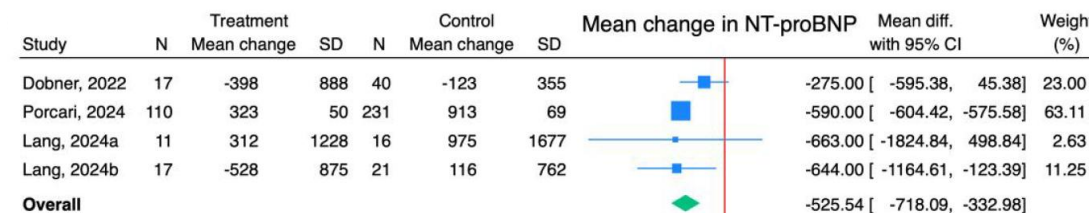
Metanalisi su 19227 pazienti con Amiloidosi Cardiaca



Heterogeneity: $\tau^2 = 0.03$, $I^2 = 64.88\%$, $H^2 = 2.85$
 Test of $\theta_1 = \theta_j$: $Q(7) = 18.46$, $p = 0.01$
 Test of $\theta = 0$: $z = -5.13$, $p < 0.001$



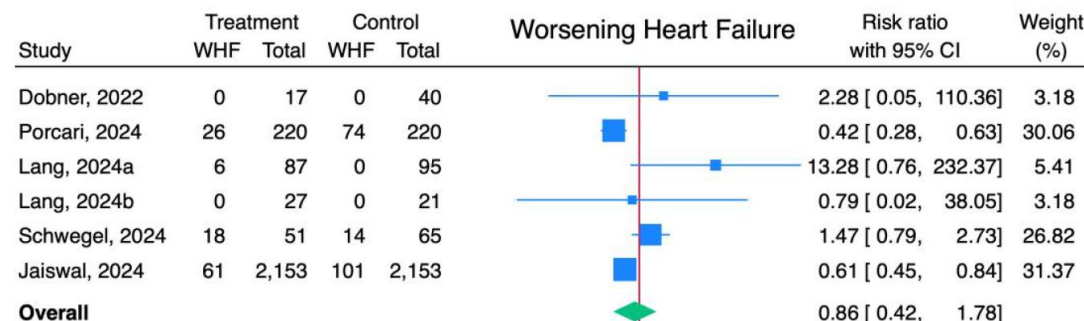
Random-effects REML model



Heterogeneity: $\tau^2 = 15238.40$, $I^2 = 35.56\%$, $H^2 = 1.55$
 Test of $\theta_1 = \theta_j$: $Q(3) = 3.76$, $p = 0.29$
 Test of $\theta = 0$: $z = -5.35$, $p < 0.001$



Random-effects REML model



Heterogeneity: $\tau^2 = 0.41$, $I^2 = 78.14\%$, $H^2 = 4.57$
 Test of $\theta_1 = \theta_j$: $Q(5) = 15.72$, $p = 0.01$
 Test of $\theta = 0$: $z = -0.41$, $p = 0.68$



Random-effects REML model



HCM: razionale utilizzo SGLT2i

- La Cardiomiopatia Ipertrofica (HCM) è una malattia genetica associata ad episodi di HF e aumentata mortalità.
- Gli effetti cardio-metabolici di SGLT2i (miglioramento dell'efficienza cardiaca, riduzione dello stress ossidativo, riduzione della fibrosi, miglioramento della funzione diastolica) rendono questi farmaci una interessante opzione terapeutica nei pazienti affetti da HCM

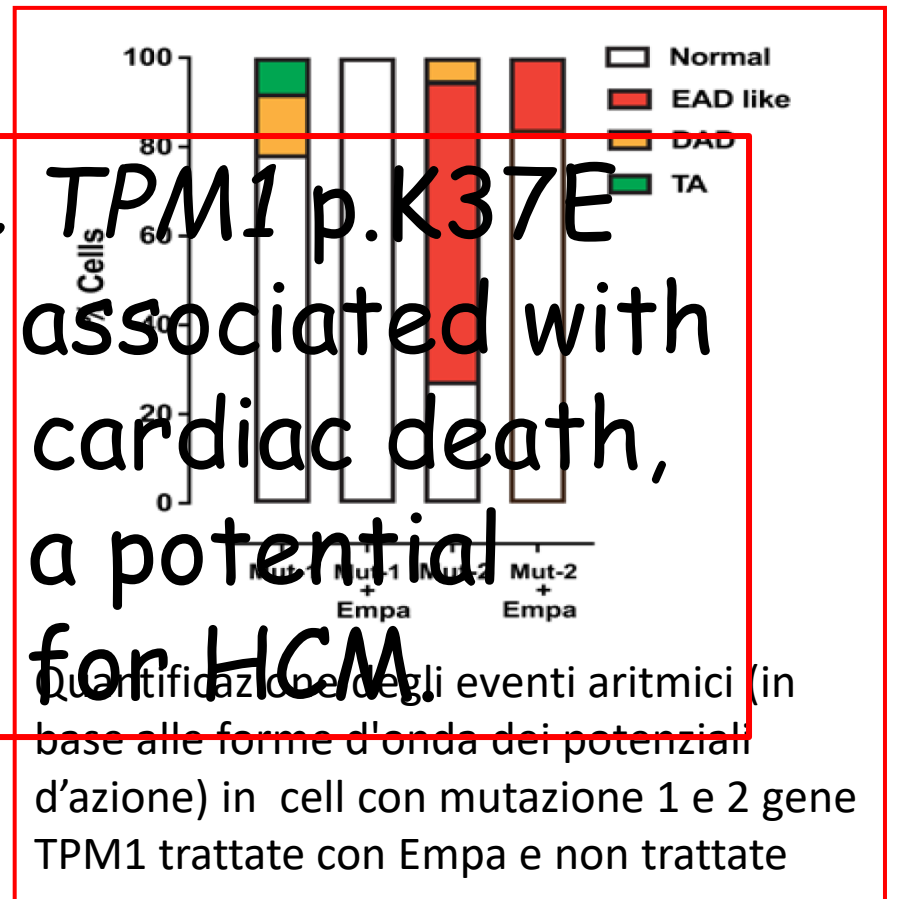
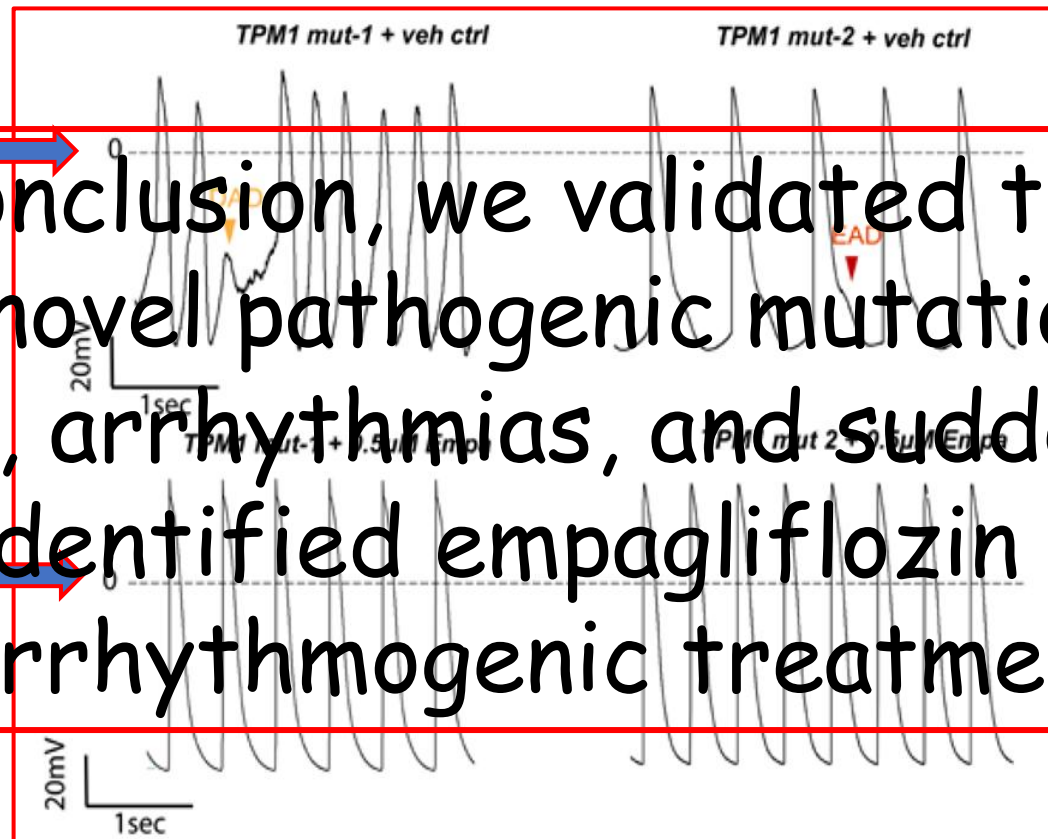


Efficacia di Empaglifozin nel ridurre il rischio di aritmie in modelli cellulari di HCM (mutazione K37E del gene TPM1: mutazione pro aritmica)

Potenziali d'azione in cellule con mutazione 1 e 2 gene TPM1

Dopo Empaglifozin

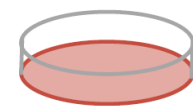
In conclusion, we validated the *TPM1* p.K37E as a novel pathogenic mutation associated with HCM, arrhythmias, and sudden and identified empagliflozin as antiarrhythmogenic treatment





SGLT2i migliora la fase di rilasciamento in modelli cellulari di HCM

Cultura cellulare 2D e 3D di cardiomiociti derivati da cellule totipotenti con mutazione MYH7 TNNT2 (mutazioni frequenti nella HCM)



2D cell culture



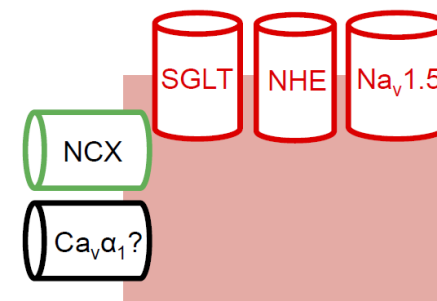
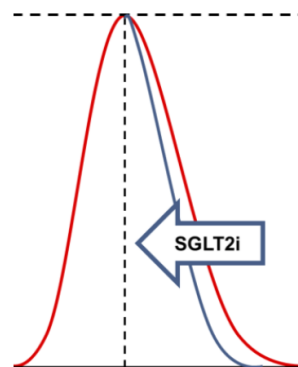
3D cell culture
engineered heart tissue

le mutazioni causano:
-alterato rilasciamento
-ipercontrattilità



SGLT2i alterano
acutamente la gestione
del Ca che è mediata
dallo scambiatore Na/Ca

SGLT2i migliora il rilasciamento



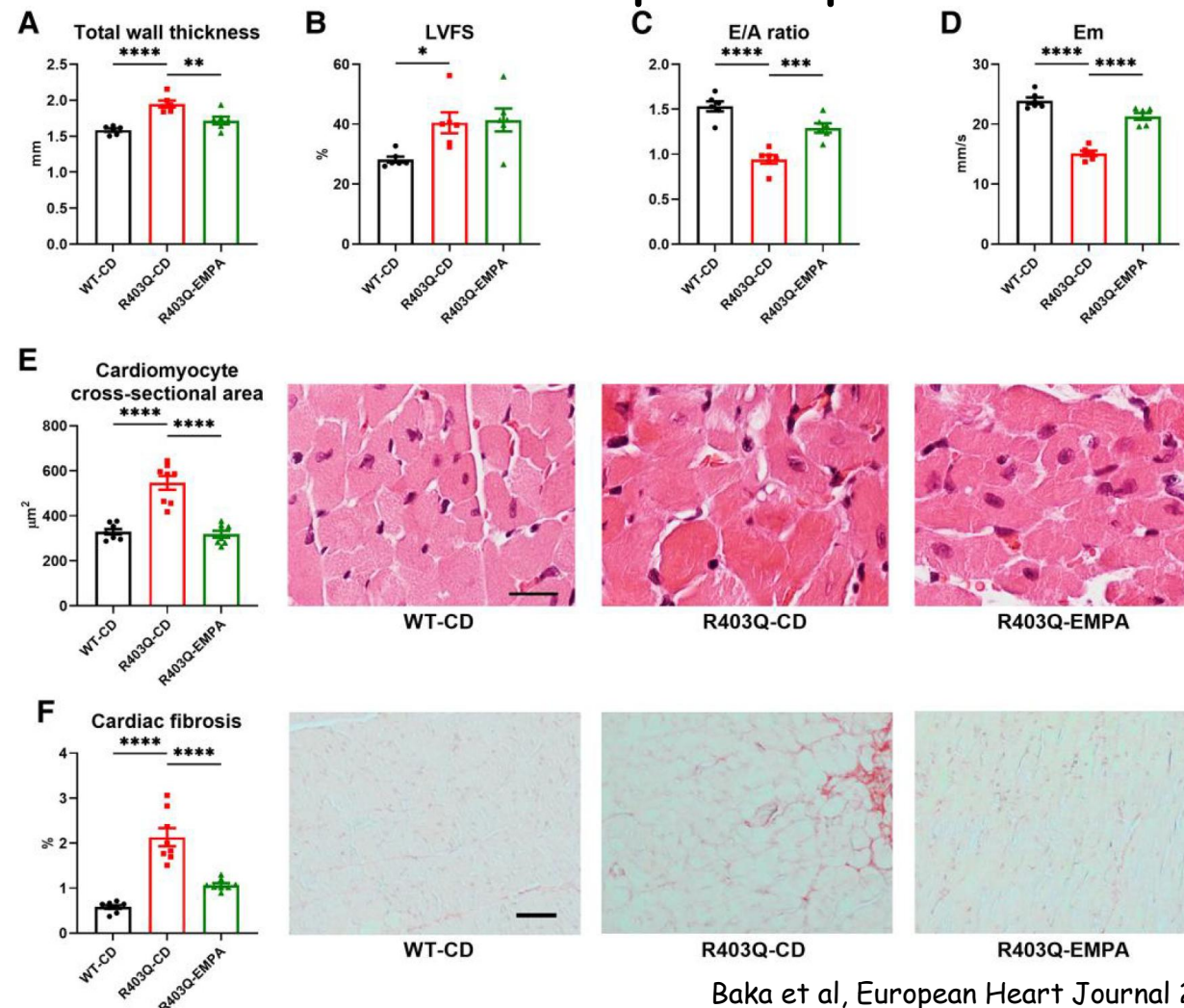
- il rilasciamento dei cardiomiociti indotto da SGLT2i è > nelle cellule con mutazioni HCM rispetto alle cellule controllo.
- Cana è risultato più potente di Dapa che è risultato più potente di Empa sulla capacità di rilasciamento.
- Gli effetti sul rilasciamento aumentano con l'aumentare della durata della coltura.

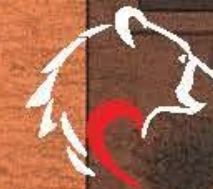


Empagliflozin migliora l'efficienza metabolica e migliora l'ipertrofia ventricolare sinistra in un modello murino di cardiomiopatia ipertrofica

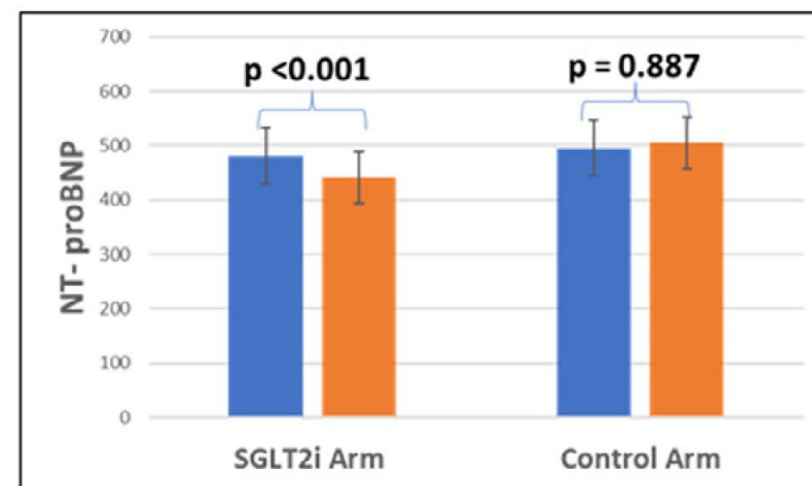
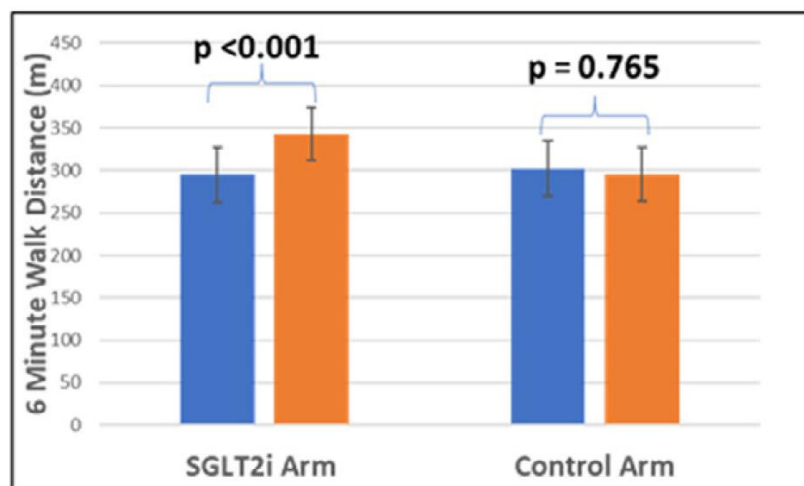
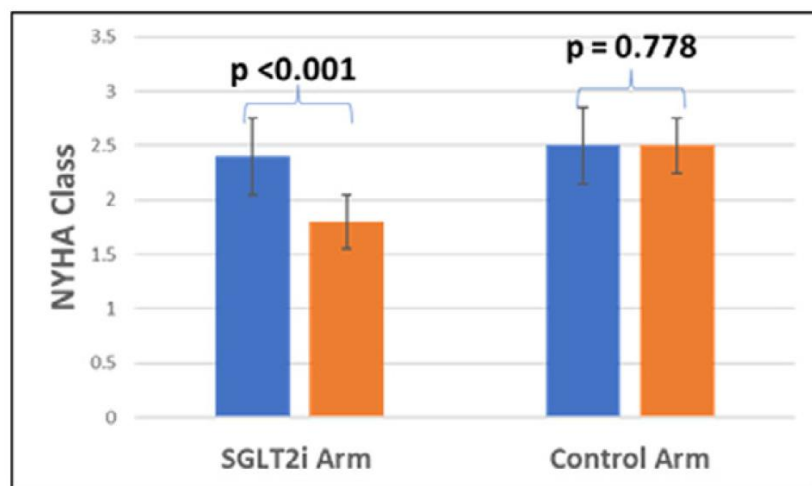
Empagliflozin:

- Facilita l'accoppiamento della glicolisi con l'ossidazione del glucosio
- Normalizza i livelli elevati di sodio intracellulare
- Aumenta i livelli di ATP
- Aumenta l'ossidazione degli acidi grassi
- Aumenta il catabolismo degli aminoacidi a catena ramificata

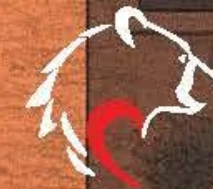




Efficacia di SGLT2i in 24 pazienti diabetici con HCM non ostruttiva ed FE conservata



■ Baseline ■ At 6 months

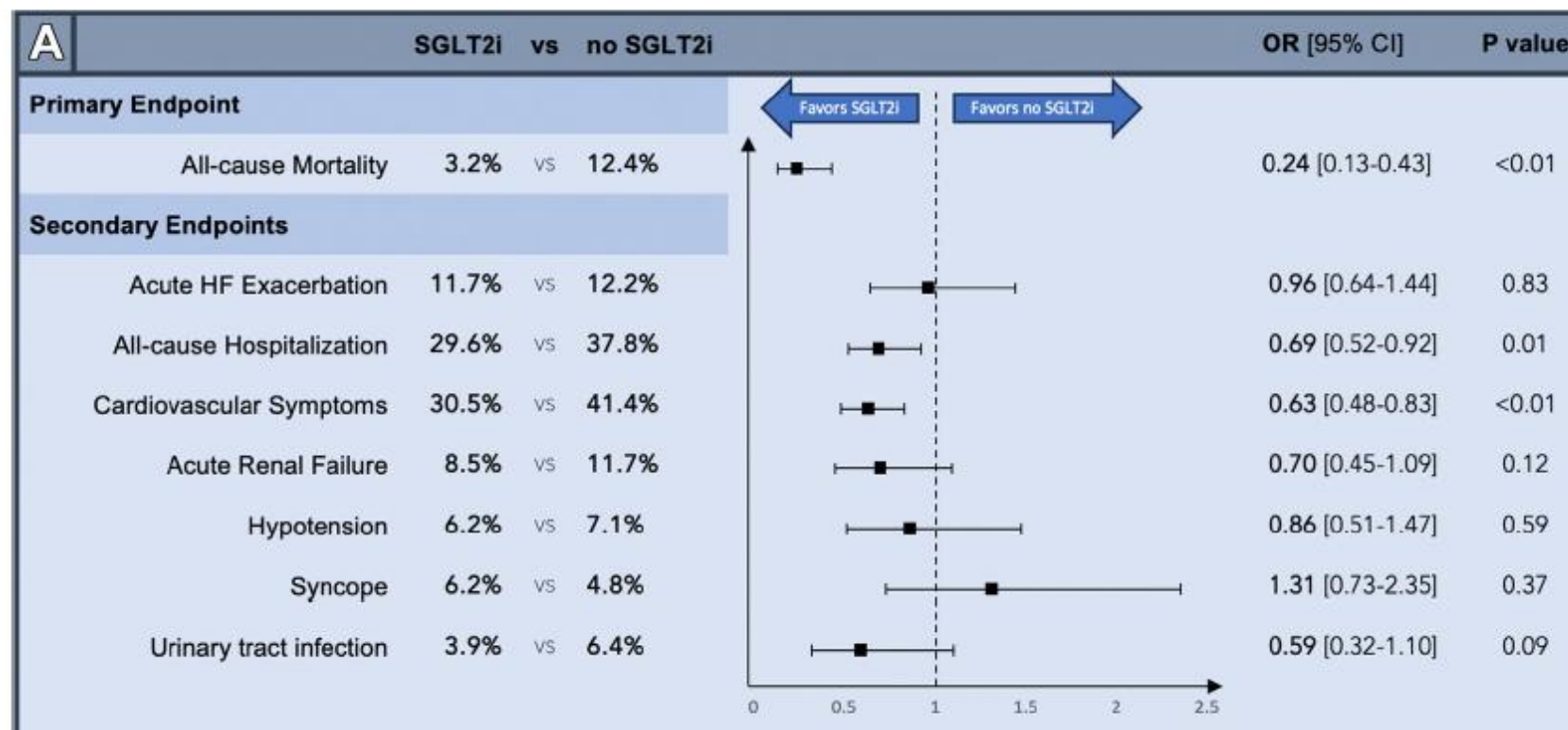


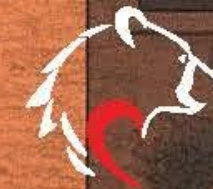
Impatto degli SGLT2i sulla mortalità nella cardiomiopatia ipertrofica

28,661 HCM pazienti:
511 (1.8%) con
SGLT2i e 28,150
(98.2%) senza.
Dopo propensity
score
matching, ciascun
gruppo era composto
da 436 pazienti (41%
ostruttiva)

Follow-up 2 anni

FIGURE 1 Outcomes in Propensity Matched HCM Patients on SGLT2i Compared to Those Not on SGLT2i





DAPA-TAVI

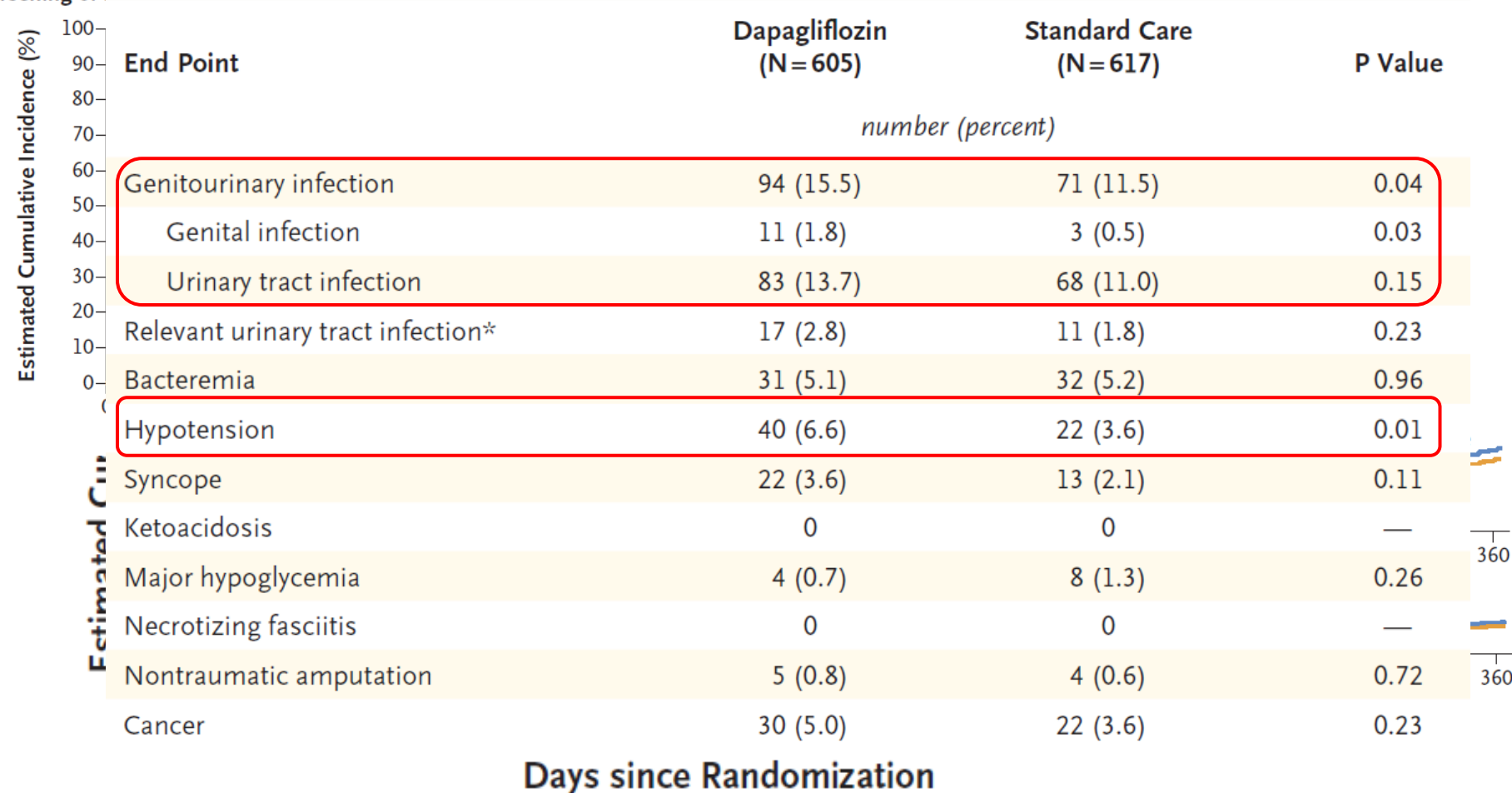
Dapagliflozin in 620 pazienti sottoposti a TAVI Vs. 637 controlli

Criteri di inclusione

Pazienti con stenosi aortica grave sottoposti a TAVI e anamnesi di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, associati ad almeno uno dei seguenti criteri:

- Diabete mellito
- LVEF $\leq 40\%$
- eGFR tra 25 e 75 ml/min/1,73 m²

Worsening of Heart Failure





Take home message

SGLT2 inibitori determinano un importante miglioramento degli outcome cardiovascolari e renali nei pazienti adulti affetti da:

- Diabete mellito di tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare
- Insufficienza cardiaca cronica sintomatica indipendentemente dalla LVEF
- Malattia renale cronica

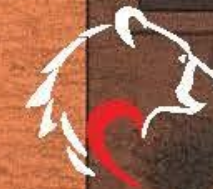
In questi pazienti SGLT2 inibitori si sono dimostrati farmaci ben tollerati e con un ottimo profilo di sicurezza.



Take home message

Recenti evidenze cliniche basati su studi osservazionali e meta-analisi suggeriscono un importante beneficio cardiaco e renale con un ottimo profilo di tollerabilità e sicurezza in altri svariati «setting»

Tuttavia sono necessari trials clinici dedicati per confermare tali ipotesi



Le glifozine: "farmaci per tutte le stagioni"?



BIELLA CUORE
12-13 SETTEMBRE 2025



GRAZIE PER L'ATTENZIONE

