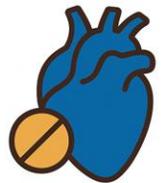


**BIELLA CUORE**  
12-13 SETTEMBRE 2025



ARNI

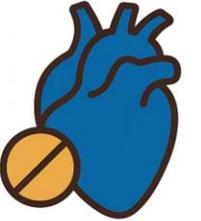


# INIBITORI SGLT2 E ARNI: effetti metabolici, prognosi e qualità della vita



Nuova era nella gestione dello scompenso cardiaco

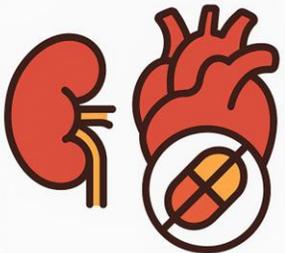
**ARNI**



Oltre la terapia sintomatica: FOCUS su prognosi e qualità di vita

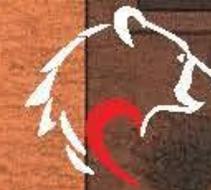
**ANTICIPARE vs CURARE**

**SGLT2**



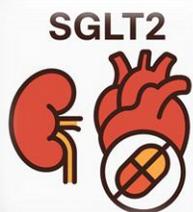
**SGLT2i e ARNI come pilastri PRINCIPALI**

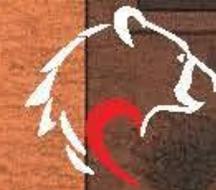
**BIELLA CUORE**  
12-13 SETTEMBRE 2025



**1.**

# Effetti Metabolici





**2.**

# Effetti Prognostici

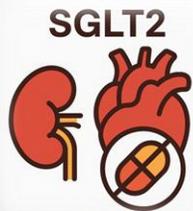


BIELLA CUORE  
12-13 SETTEMBRE 2025



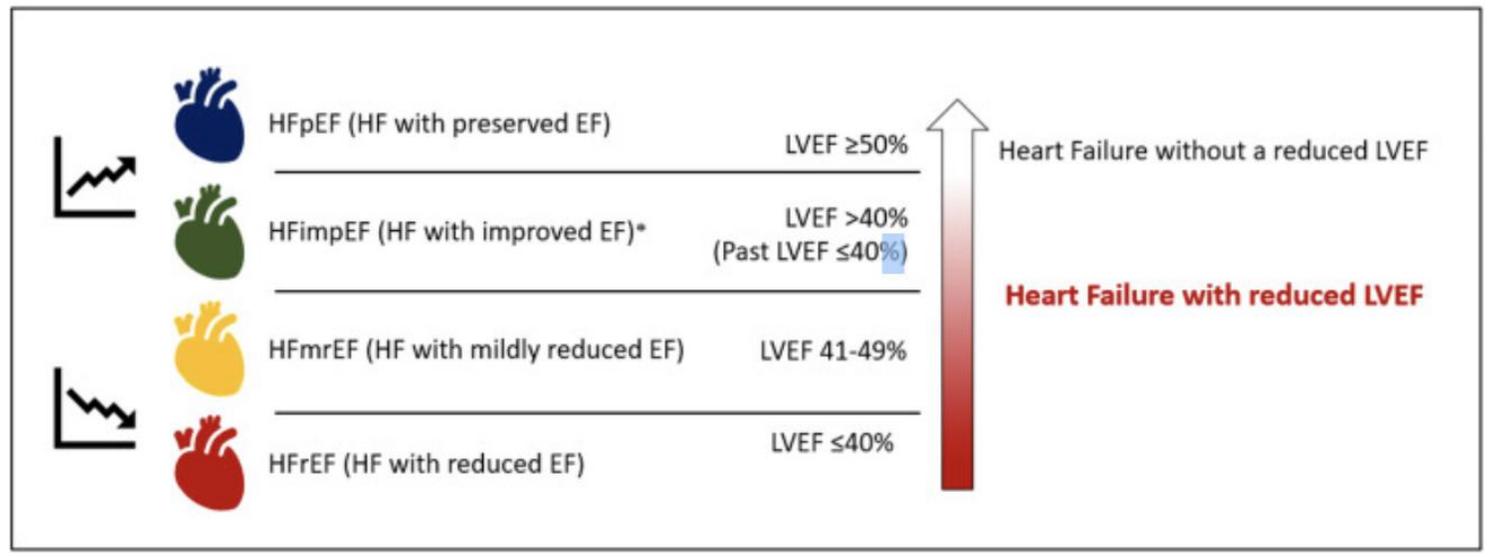
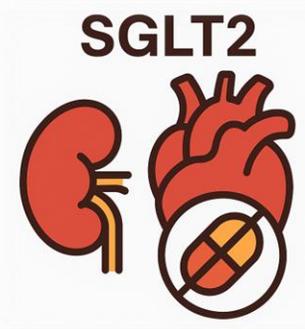
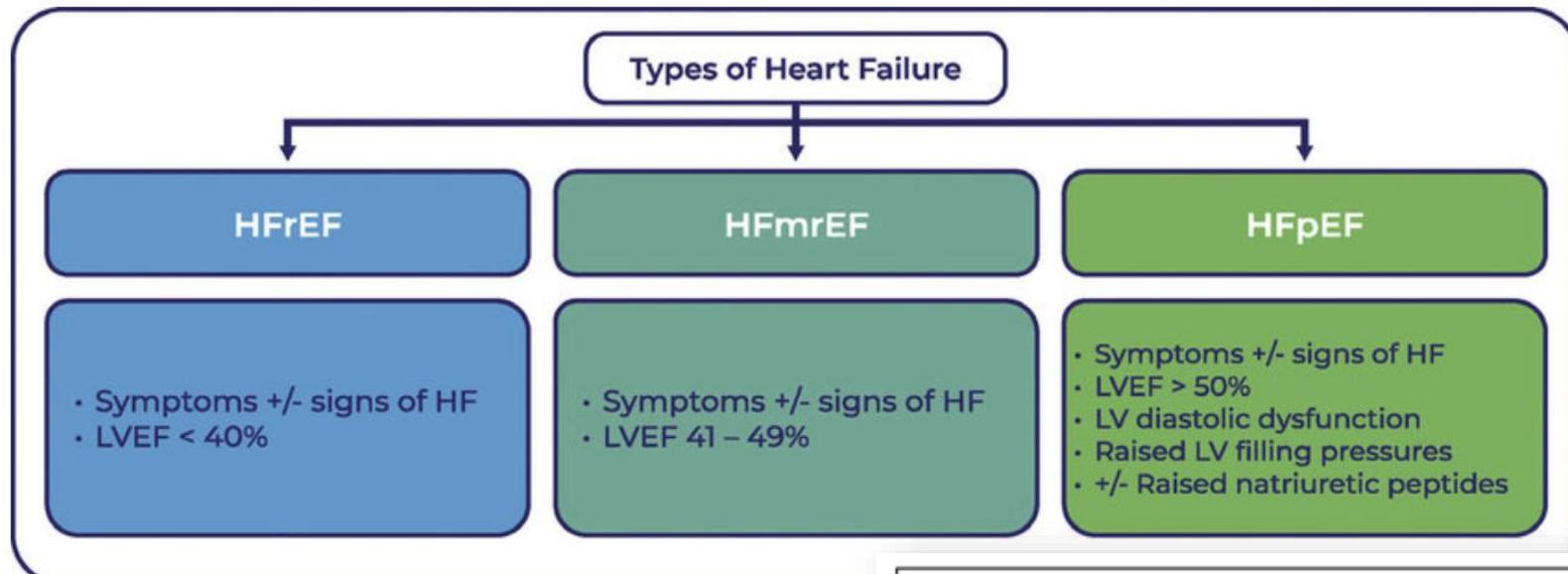
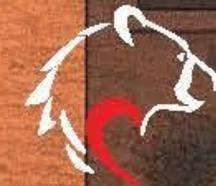
3.

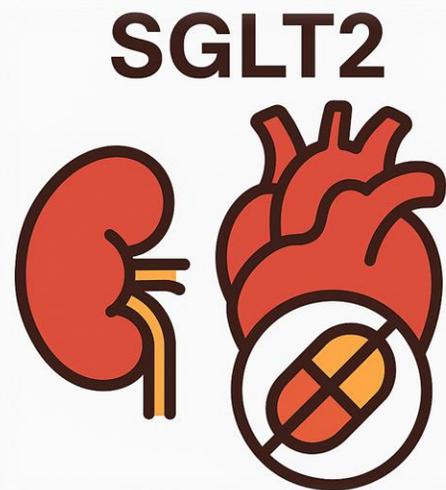
# Qualità di Vita



# BIELLA CUORE

12-13 SETTEMBRE 2025





1

Riprogrammazione metabolismo

2

Emoconcentrazione «attiva»

3

Pressione arteriosa, peso, uricemia

4

Fegato



## PROGRAMMAZIONE METABOLISMO ENERGETICO

Miglioramento efficienza miocardica e del rimodellamento indipendentemente dal controllo glicemico e dalla presenza di diabete

## EMOCONCENTRAZIONE «Attiva»

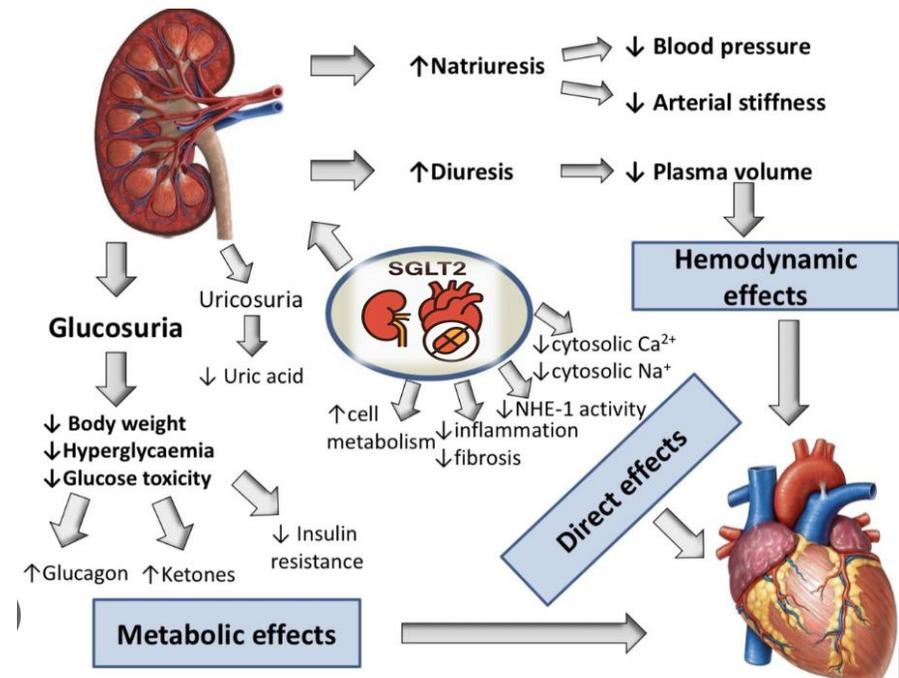
Miglior apporto O<sub>2</sub> tissutale

## PRESSIONE ARTERIOSA, PESO, URICEMIA

Profilo cardiometabolico favorevole

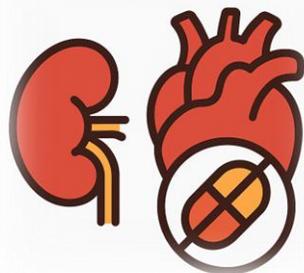
## FEGATO

- Dati recenti suggeriscono riduzione grasso epatico e miglioramento insulino-resistenza in alcuni contesti





SGLT2



»eGFR dip»

Possibile avvio con bassi eGFR, possibile «eGFR dip» iniziale, valutare in paziente euolemico precoce riduzione diuretici ansa

## PROGRAMMAZIONE METABOLISMO ENERGETICO

Miglioramento efficienza miocardica e del rimodellamento indipendentemente dal controllo glicemico e dalla presenza di diabete

## EMOCONCENTRAZIONE «Attiva»

Miglior apporto O<sub>2</sub> tissutale

## PRESSIONE ARTERIOSA, PESO, URICEMIA

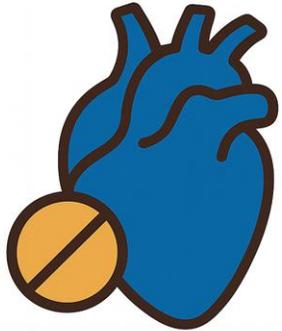
Profilo cardiometabolico favorevole

## FEGATO

- Dati recenti suggeriscono riduzione grasso epatico e miglioramento insulino-resistenza in alcuni contesti



ARNI



Blocco AT<sub>1</sub> (Valsartan)  
+  
Inibizione neprilisina  
(Sacubitril)

1

Asse NP-cGMP

2

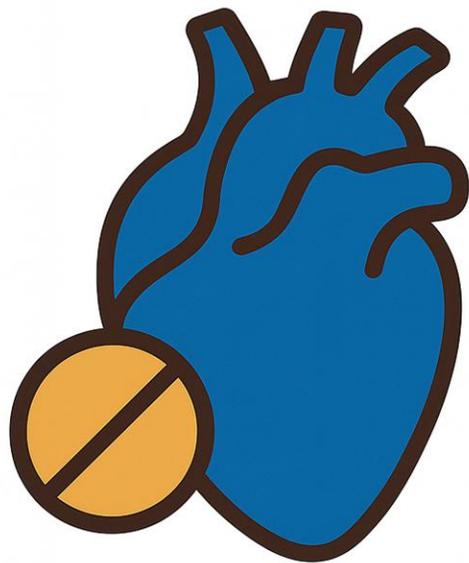
Glicemia e insulino resistenza

3

Marker e fenotipo metabolico



# ARNI



## Asse NP-cGMP

- Stimolazione lipolisi, ossidazione lipidica e «browning» del tessuto adiposo bianco via cGMP/PKG (incremento dispendio energetico)
- Inibizione neprilesina potenzia l'azione con benefici su adiposità viscerale e profilo metabolico

## Glicemia e insulino-resistenza

- Neprilisina degrada peptidi glucoregolatori (GLP-1) con miglioramento seppur modesto del controllo glicemico e dell'insulino sensibilità
- Studi non ancora conclusivi ma possibile attivazione segnale GLP-1R

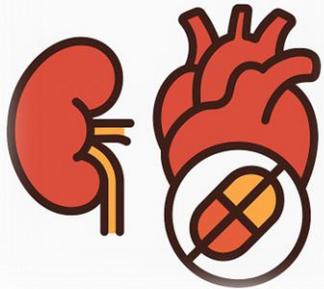
## FENOTIPO METABOLICO

- In pz con HF e dismetabolismo (obesità, insulino resistenza) ARNI contribuisce a rimodellamento metabolico più favorevole attraverso natriuresi e vasodilatazione (cGMP mediata)
- Possibile azione anti-infiammatoria ed effetto combinato su carico, perfusione miocardica.



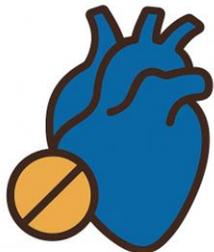
## »COPPIA METABOLICA» complementare

### SGLT2



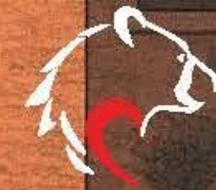
- ➔ . **SGLT2-i**: spostano i substrati verso acidi grassi/chetoni, migliorano bioenergetica, abbassano PA/uricemia, riducono peso e attivano eritropoiesi.

### ARNI



- ➔ . **ARNI**: amplifica segnalazione NP-cGMP con effetti su lipolisi/browning e **modesta** ottimizzazione della glicemia/IR in alcuni pazienti.

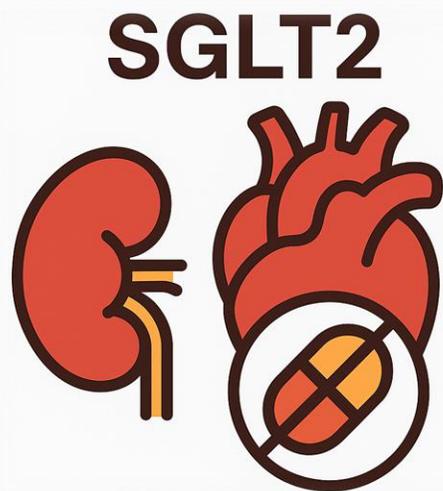
**BIELLA CUORE**  
12-13 SETTEMBRE 2025



**2.**

# Effetti Prognostici





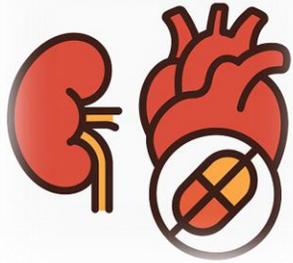
1

HFrEF

2

HFmrEF / HFpEF

## SGLT2



**Coerente riduzione di eventi HF** (soprattutto ricoveri) lungo **tutto lo spettro di EF**, con segnali di riduzione della **mortalità CV** più robusti in HFrEF.

Benefici indipendenti dal diabete e precoci.

Le **linee guida ESC 2023** danno agli SGLT2-i **Classe I A** anche in HFmrEF/HFpEF per ridurre morte CV/ospedalizzazione per HF.

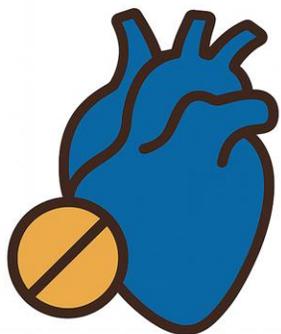
## HFrEF

- DAPA-HF (Dapaglifozin – FE < 40%)
  - Endpoint primario (morte CV o peggioramento di HF): **HR 0,74**; 16,3% vs 21,2% a 18 mesi. Componenti: prima riacutizzazione HF **HR 0,70**, morte CV **HR 0,82**, mortalità per tutte le cause **HR 0,83**. Beneficio **indipendente dal diabete**. **In pratica: meno ricoveri e un segnale favorevole anche su mortalità**. *Nota clinica: ARR ≈ 4,9%/18 mesi → NNT ≈ 20* (contesti e follow-up simili).
- EMPEROR-Reduced (empaglifozin, FE < 40%)
  - Riduzione del composito **morte CV/HF-ospedalizzazione**; l'effetto è trainato soprattutto dai **ricoveri per HF** e si associa a **rallentamento del declino eGFR**. Efficacia **con e senza diabete**.

## HFmrEF / HFpEF

- EMPEROR-Preserved (empaglifozin, FE > 40%)
  - Endpoint primario **HR 0,79** (13,8% vs 17,1% a 26 mesi), beneficio guidato dalla **riduzione dei ricoveri per HF**, coerente **con o senza diabete**. Totale ricoveri HF **HR 0,73**.
- DELIVER (Dapaglifozin, FE > 40%)
  - Endpoint primario **HR 0,82** (16,4% vs 19,5% a 2,3 anni); peggioramento HF **HR 0,79**; morte CV **HR 0,88**(tendenza). **Nessuna attenuazione del beneficio alle EF più alte**.

ARNI



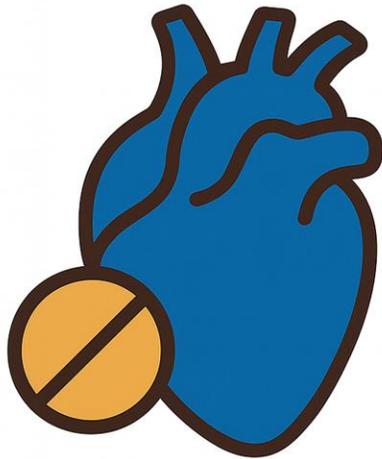
1

HFrEF

2

HFmrEF / HFpEF

## ARNI



### HFrEF

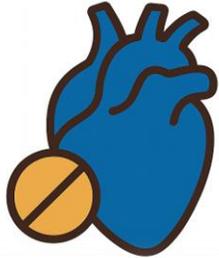
- PARADIGM-HF (ARNI vs Enalapril)
  - Trial cardine in HFrEF stabile (n≈8.400): riduzione del composito **morte CV/primo ricovero HF ~20% (HR 0,80; IC 0,73–0,87)**; riduzione di **morte CV e mortalità totale** (all-cause HR ~0,84). Impatto solido e consistente
- PIONEER-HF (inizio in fase acuta)
  - In HF acutamente scompensata, inizio ospedaliero di ARNI vs enalapril: maggiore **riduzione NT-proBNP** precoce ed evidenza di **minori riammissioni** (trial non powerato per mortalità). Supporta l'avvio **precoce** nei candidati idonei



### HFpEF / HFmrEF

- PARAGON-HF (FE > 45%)
  - Il composito **totale** ricoveri HF + morte CV ha **sfiato** la significatività (rate ratio ≈0,87; p=0,06), con **benefici in sottogruppi**: donne e **EF vicino al limite inferiore**. Pooled analyses **PARADIGM-HF + PARAGON-HF** mostrano gradiente di beneficio maggiore quanto **più bassa l'EF** (anche sotto il “normale”).

## ARNI



### BNP e NT-proBNP

La neprilisina degrada il BNP, con ARNI il BNP può aumentare o restare falsamente elevato. Usare NT-proBNP per monitoraggio

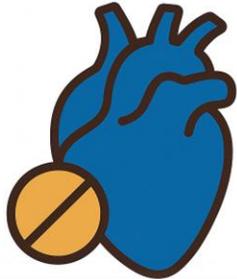
### HFrEF

- PARADIGM-HF (ARNI vs Enalapril)
  - Trial cardine in HFrEF stabile (n≈8.400): riduzione del composito **morte CV/primo ricovero HF ~20%** (HR 0,80; IC 0,73–0,87); riduzione di **morte CV** e **mortalità totale** (all-cause HR ~0,84). Impatto solido e consistente
- PIONEER-HF (inizio in fase acuta)
  - In HF acutamente scompensata, inizio ospedaliero di ARNI vs enalapril: maggiore **riduzione NT-proBNP** precoce ed evidenza di **minori riammissioni** (trial non powerato per mortalità). Supporta l'avvio **precoce** nei candidati idonei

### HFpEF / HFmrEF

- PARAGON-HF (FE > 45%)
  - Il composito **totale** ricoveri HF + morte CV ha **sfiato** la significatività (rate ratio ≈0,87; p=0,06), con **benefici in sottogruppi**: donne e **EF vicino al limite inferiore**. Pooled analyses **PARADIGM-HF + PARAGON-HF** mostrano gradiente di beneficio maggiore quanto **più bassa l'EF** (anche sotto il “normale”).

## ARNI



In **HF<sub>r</sub>EF**, ARNI **riduce in modo sostanziale** morte CV e ricoveri per HF rispetto a un ACE-inibitore attivo; effetto **precocemente** evidente se avviato in acuto (biomarcatori, riammissioni).

In **HF<sub>p</sub>EF/HF<sub>mr</sub>EF**, il quadro è **più sfumato**: beneficio medio globale non sempre significativo sul primario, ma **segnali favorevoli** in specifici profili (EF “sotto-normale”, donne) e negli esiti **totali** di ricovero

### HFrEF

- PARADIGM-HF (ARNI vs Enalapril)
  - Trial cardine in HFrEF stabile (n≈8.400): riduzione del composito **morte CV/primo ricovero HF ~20%** (HR **0,80**; IC **0,73–0,87**); riduzione di **morte CV** e **mortalità totale** (all-cause HR ~**0,84**). Impatto solido e consistente
- PIONEER-HF (inizio in fase acuta)
  - In HF acutamente scompensata, inizio ospedaliero di ARNI vs enalapril: maggiore **riduzione NT-proBNP** precoce ed evidenza di **minori riammissioni** (trial non powerato per mortalità). Supporta l'avvio **precoce** nei candidati idonei



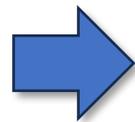
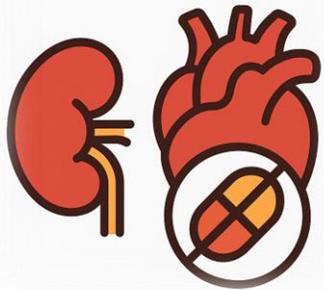
### HFpEF / HFmrEF

- PARAGON-HF (FE > 45%)
  - Il composito **totale** ricoveri HF + morte CV ha **sfiorato** la significatività (rate ratio ≈**0,87**; p=**0,06**), con **benefici in sottogruppi**: donne e **EF vicino al limite inferiore**. Pooled analyses **PARADIGM-HF + PARAGON-HF** mostrano gradiente di beneficio maggiore quanto **più bassa l'EF** (anche sotto il “normale”).



## »PROGNOSI» Ad ognuno il suo ruolo

### SGLT2

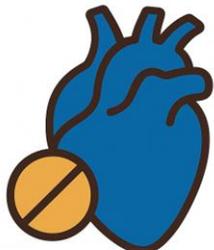


**SGLT2-i** riducono in modo **robusto** i ricoveri per HF e, in HFrEF, anche **morte CV**. L'effetto SGLT2-i è **indipendente dal diabete** e si estende a **HFpEF/HFmrEF**.



**ARNI** in HFrEF batte l'ACE-I su **morte CV e ricoveri** (trial di riferimento: **PARADIGM-HF**). In HFpEF/HFmrEF, ARNI mostra **benefici selettivi** (donne, EF vicino al limite inferiore) e sugli **eventi totali**.

### ARNI



**Avvio precoce**: SGLT2-i e ARNI mostrano segnali di beneficio **già nelle prime settimane** (curve e NT-proBNP/riammissioni).



Le Linee guida **ESC 2023** promuovono gli **SGLT2-i** come **unica terapia oggi Classe I A lungo tutto lo spettro di EF** per ridurre morte CV/ricoveri; ARNI è **cardine in HFrEF**.

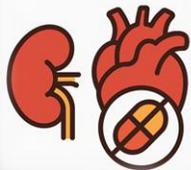
BIELLA CUORE  
12-13 SETTEMBRE 2025



3.

# Qualità di Vita

SGLT2



ARNI





## Come si misura la QoL nello scompenso

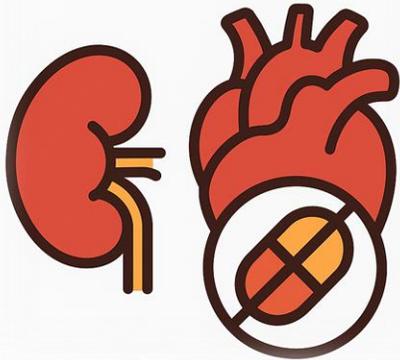
➔ Nella ricerca clinica la QoL/“health status” è misurata soprattutto con il

➔ **Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ):** punteggio 0–100, dove **+5 punti** è il cambiamento minimo clinicamente importante, **+10** moderato;

➔ le scale più usate sono **Total Symptom Score (TSS)**, **Clinical Summary Score (CSS)** e **Overall Summary Score (OSS)**. Negli ultimi anni il KCCQ è stato **formalmente qualificato come end-point** per studi HF, a conferma della sua rilevanza clinica



## SGLT2



QUALITY  
OF LIFE

### HFrEF

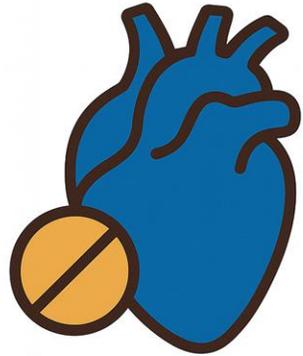
- **DAPA-HF (dapagliflozin):**
  - miglioramenti significativi e precoci dei punteggi KCCQ (sintomi, limitazioni fisiche e OSS), con **maggiore probabilità di miglioramento  $\geq 5$  e  $\geq 10$  punti** rispetto a placebo, **indipendentemente** dalla presenza di diabete.
- **EMPEROR-Reduced (empagliflozin):**
  - miglioramento di **KCCQ-CSS a 52 settimane** e coerenza del beneficio su tutta la gamma dei punteggi di base, suggerendo utilità anche nei più sintomatici.

### HFmrEF / HFpEF

- **EMPEROR-Preserved (empagliflozin):**
  - **incremento medio del KCCQ-CSS** rispetto a placebo già a **12 settimane**, mantenuto a 32 e 52 settimane coerente in FE 41–49% e  $\geq 50\%$ .
- **DELIVER (dapagliflozin):**
  - **miglioramento clinicamente rilevante di TSS, PLS, CSS e OSS**, con separazione **rapida (1–4 mesi)** e coerenza lungo tutto lo spettro di FE



## ARNI



QUALITY  
OF LIFE

### HFrEF

- **PARADIGM-HF:**
  - Rispetto enalapril, **sacubitril/Valsartan** determina maggiori **miglioramenti del KCCQ (CSS e OSS)** e **meno pazienti con deterioramento  $\geq 5$  punti**; la differenza favorevole si **mantiene fino a 36 mesi**.

### HFpEF / HFmrEF

- **PARAGON-HF:**
  - sull'**health status** i pazienti trattati con ARNI ebbero **maggiori probabilità di miglioramento clinicamente significativo ( $\geq 5$  punti KCCQ-CSS)**, con segnale più marcato in **donne** e in EF "**bassa-normale**".



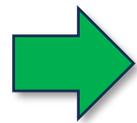
## »QUALITA' della VITA»



QUALITY  
OF LIFE



Un **+5 punti** è percepibile dal paziente (meno dispnea, più autonomia); **+10** indica un cambiamento **moderato**. Nelle meta-analisi e nei trial, questi salti si associano a **meno ricoveri e mortalità**: non è solo “benessere”, è **prognosi**



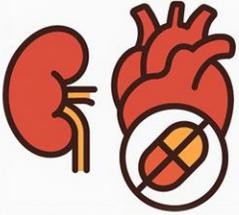
**Temporalità**: con **SGLT2-i** e **ARNI** i miglioramenti di KCCQ compaiono **presto (entro 4–8 settimane)** e tendono a consolidarsi nel tempo; iniziare precocemente (anche in post-acuto per l'ARNI, se idoneo) facilita il guadagno percepito



**Chi risponde di più**: pazienti con **peggiore KCCQ basale** e **classe NYHA più avanzata** hanno spesso i **maggiori incrementi**; nelle donne con FE “bassa-normale” l'ARNI in PARAGON-HF ha mostrato segnale più evidente



SGLT2



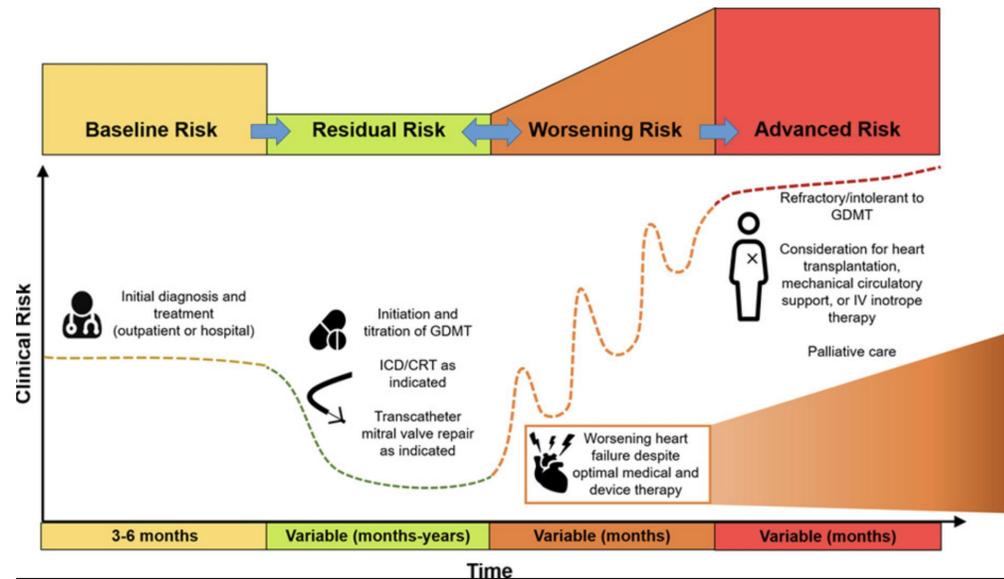
SGLT2i e ARNI: cardini della terapia moderna

TAKE HOME MESSAGE



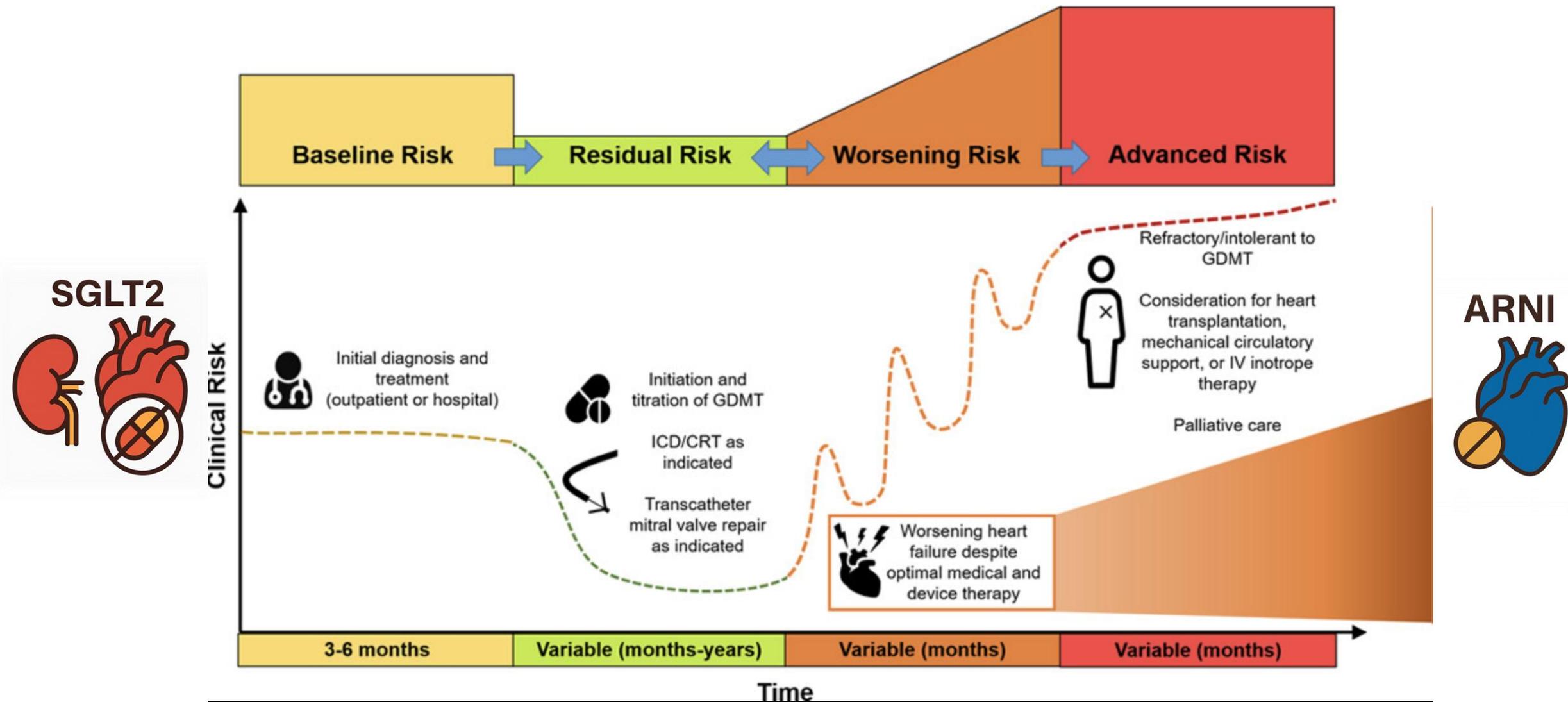
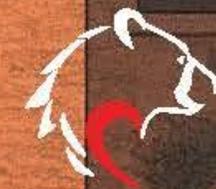
Agiscono su prognosi, sintomi e qualità di vita

ARNI



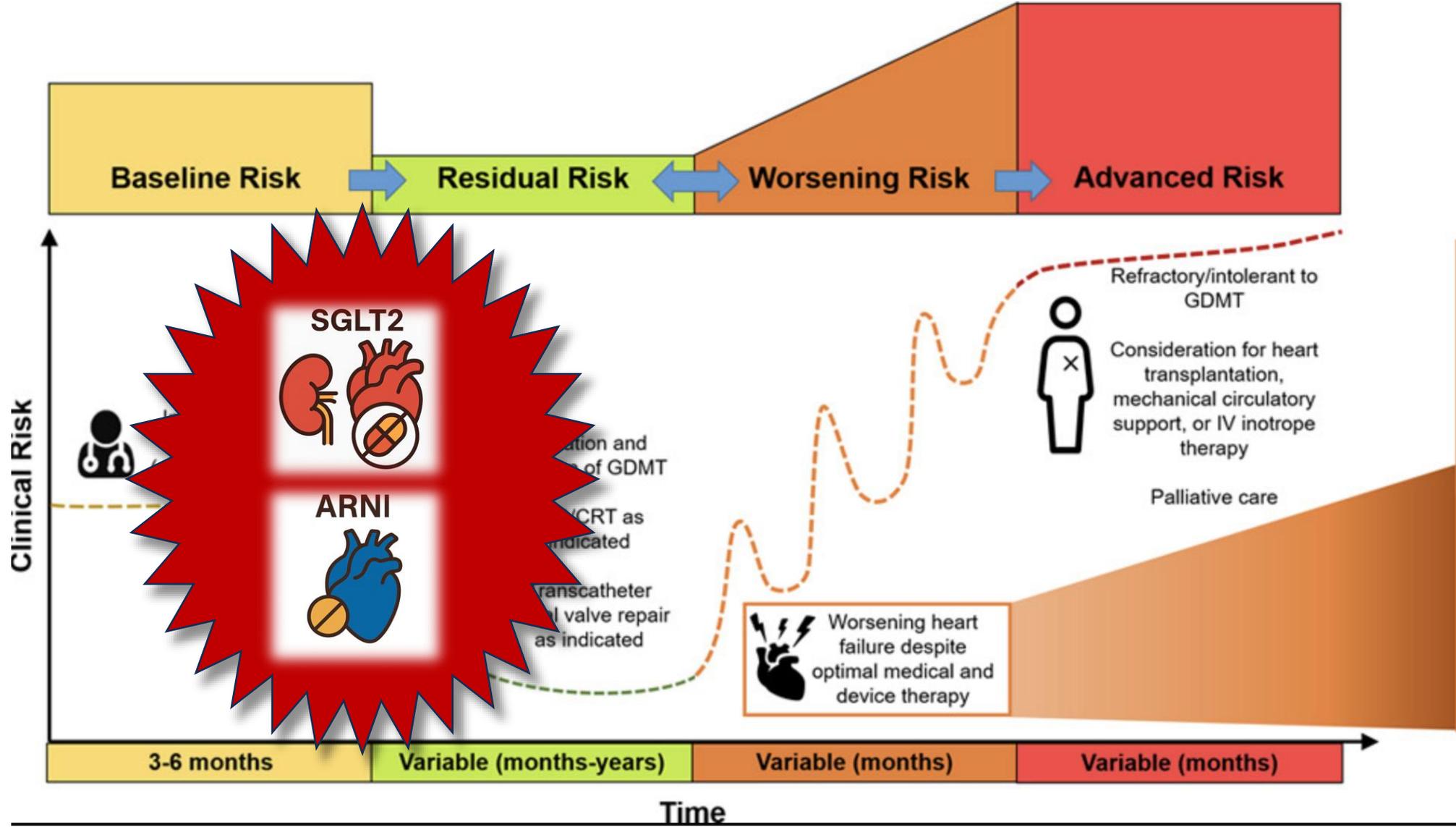
# BIELLA CUORE

12-13 SETTEMBRE 2025

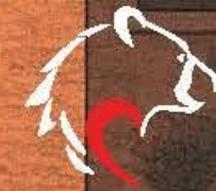


# BIELLA CUORE

12-13 SETTEMBRE 2025



**BIELLA CUORE**  
12-13 SETTEMBRE 2025



ARNI



**GRAZIE!**