

THE DARK SIDE
OF DIABETES



MILANO

FABBRICA DEL VAPORE

20 SETTEMBRE 2024



Il LADA, terapie non convenzionali: SGLT2i e GLP1-RA

Dr. Davide Bernasconi

Università degli Studi di Milano

ASST Fatebenefratelli-Sacco

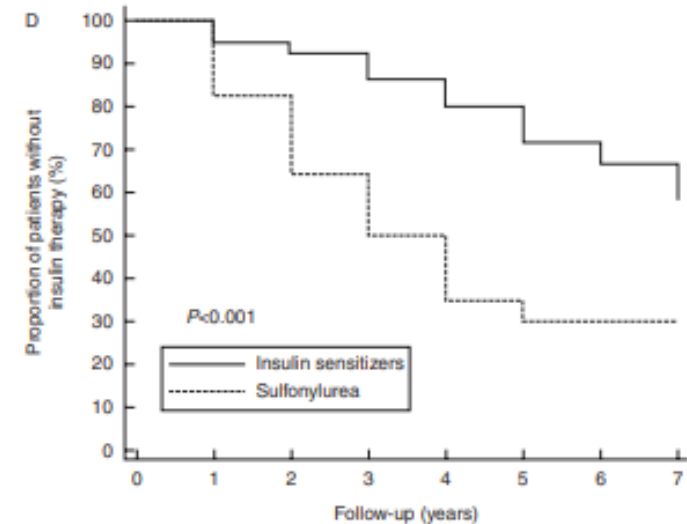
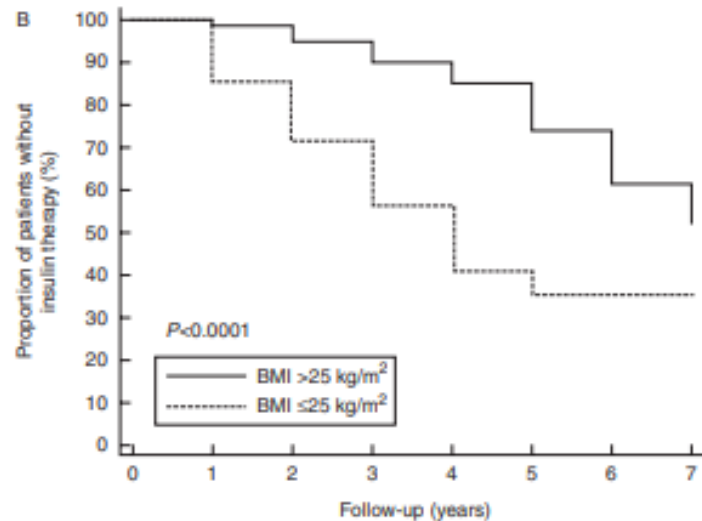
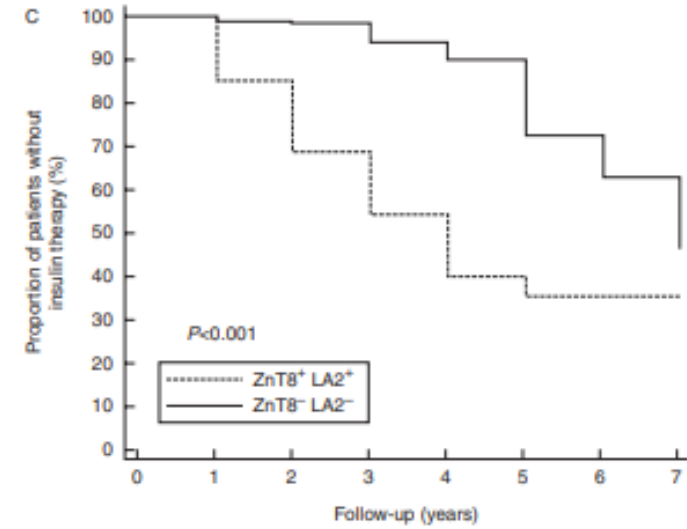
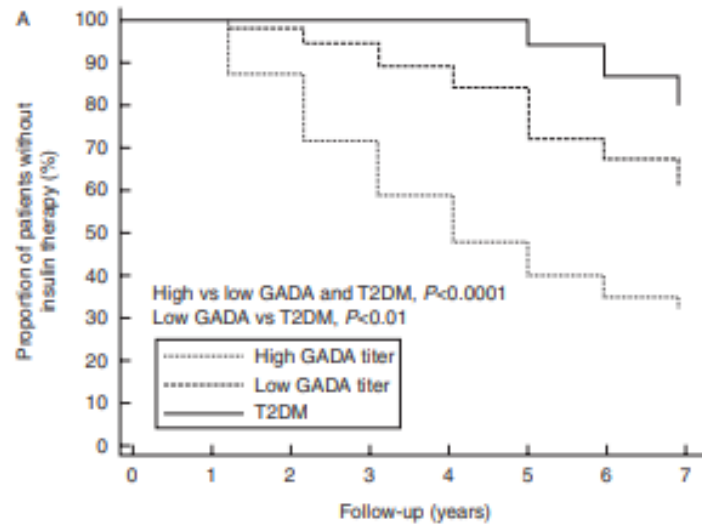
Disclosures

Il sottoscritto dichiara di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche

Il fenotipo LADA : *una via di mezzo*

	Type 1 Diabetes	LADA	Type 2 Diabetes
Age at diagnosis	Childhood-young adults	30-70 years	Adulthood
Onset	Acute onset	Slow	Slow
Insulin-dependence	At the onset	> 6 months (even years)	Late
Insulin-resistance	↔	↑↔	↑↑↑
Beta-cell function	↓↓↓	↓	↑↔
Body Mass Index	Normal-underweight	Normal-overweight	Overweight-obese
Metabolic syndrome	↔	↑↔	↑↑↑

Progressione verso lo stato di insulino-dipendenza

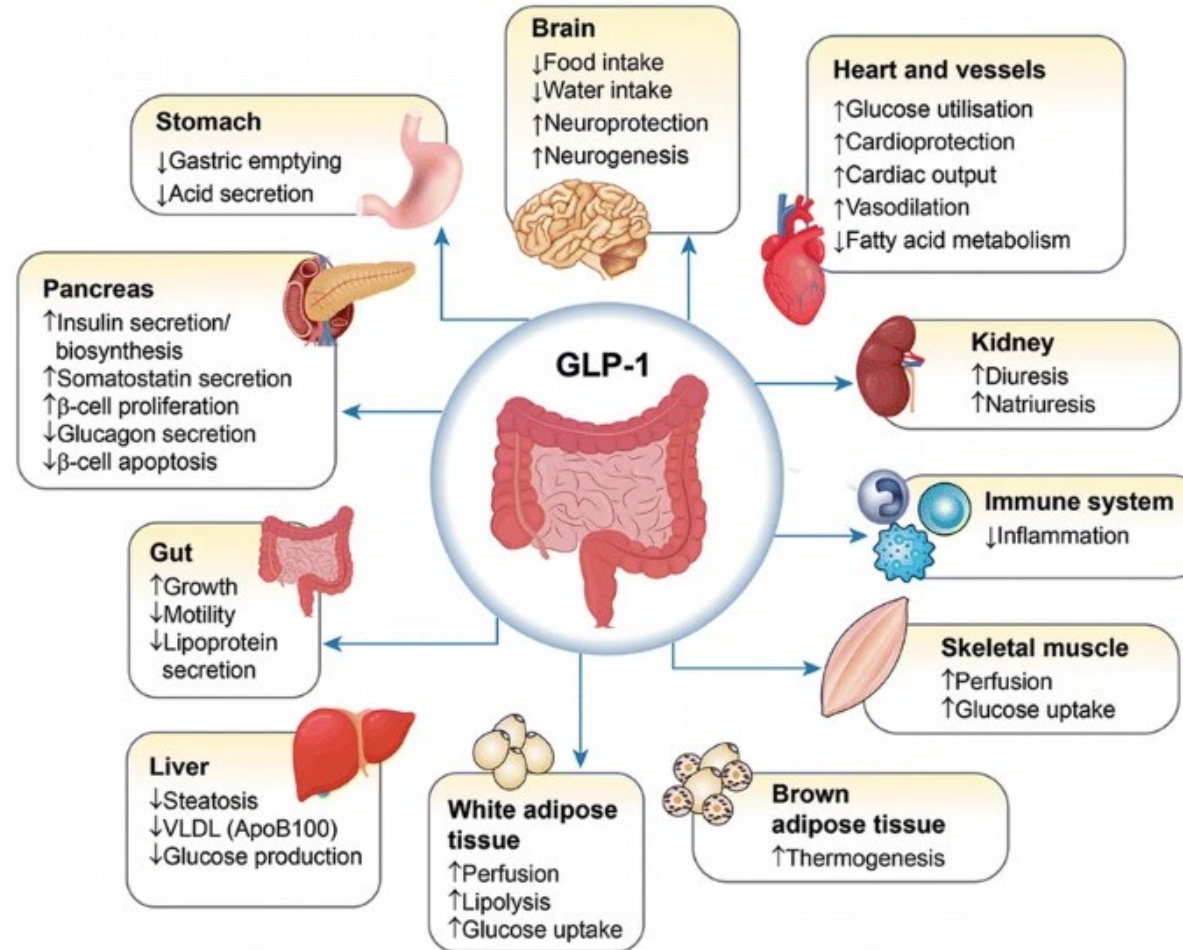


Come trattare questa tipologia di pazienti?

- Patogenesi autoimmune → il trattamento di scelta dovrebbe essere solo quello con terapia insulinica... **o forse no?**
- Fenotipo con caratteristiche intermedie tra T1D e T2D + funzione beta-cellulare residua ancora presente → abbiamo altre possibilità terapeutiche !

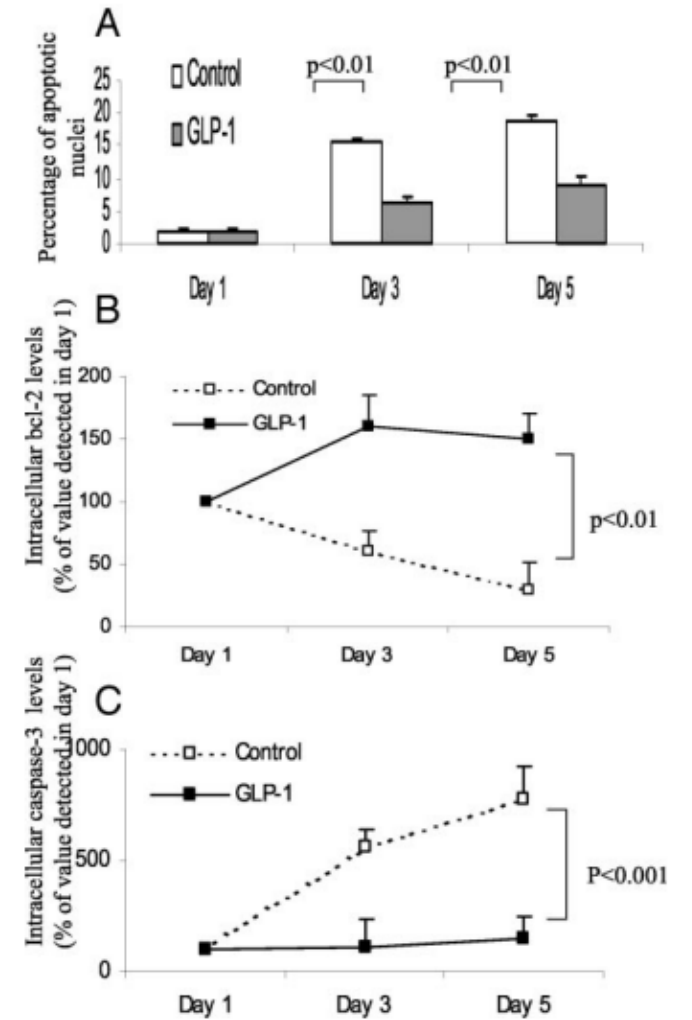
GLP1-RA nei pazienti con LADA

GLP1-RA



Benefici potenziali

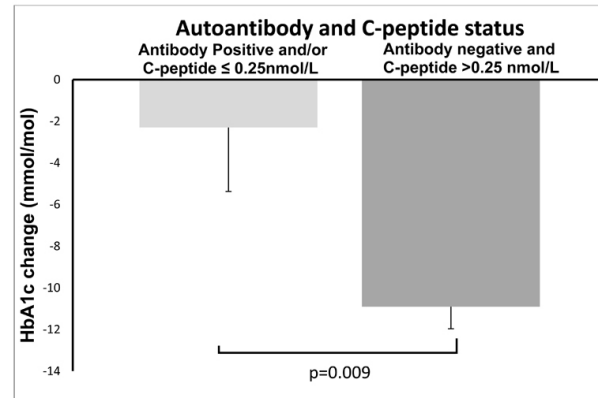
- Miglioramento del profilo metabolico;
- Riduzione del rischio di ipoglicemia;
- Riduzione del rischio CV;
- Preservazione della funzione beta-cellulare;
- Effetto antinfiammatorio.



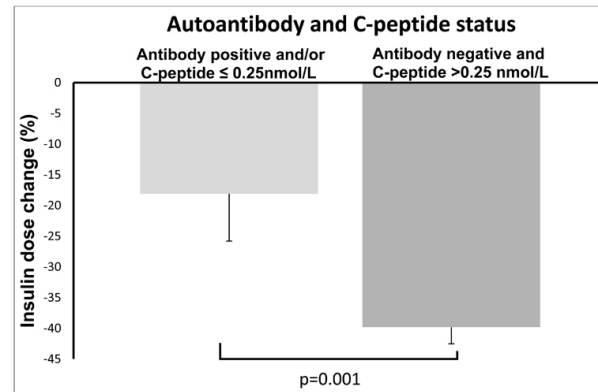
GLP1-RA nei pazienti con LADA (1)

- Studio prospettico con 620 pazienti con T2D che venivano posti in terapia con GLP1-RA (Liraglutide, Exenatide BD, Exenatide OW)
- Al basale venivano misurati marker di disfunzione beta-cellulare
- Al termine di un FU di 6 mesi si correlava la risposta al trattamento con la presenza dei marker al baseline

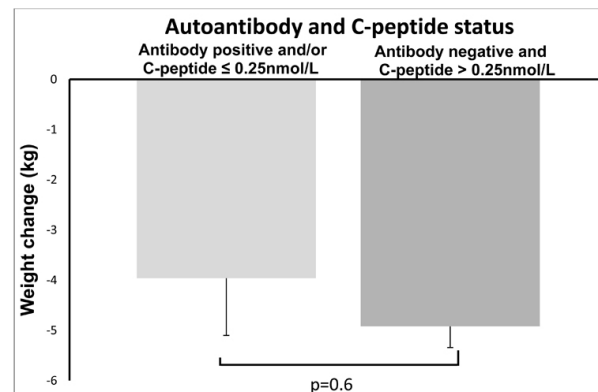
A: HbA1c reduction



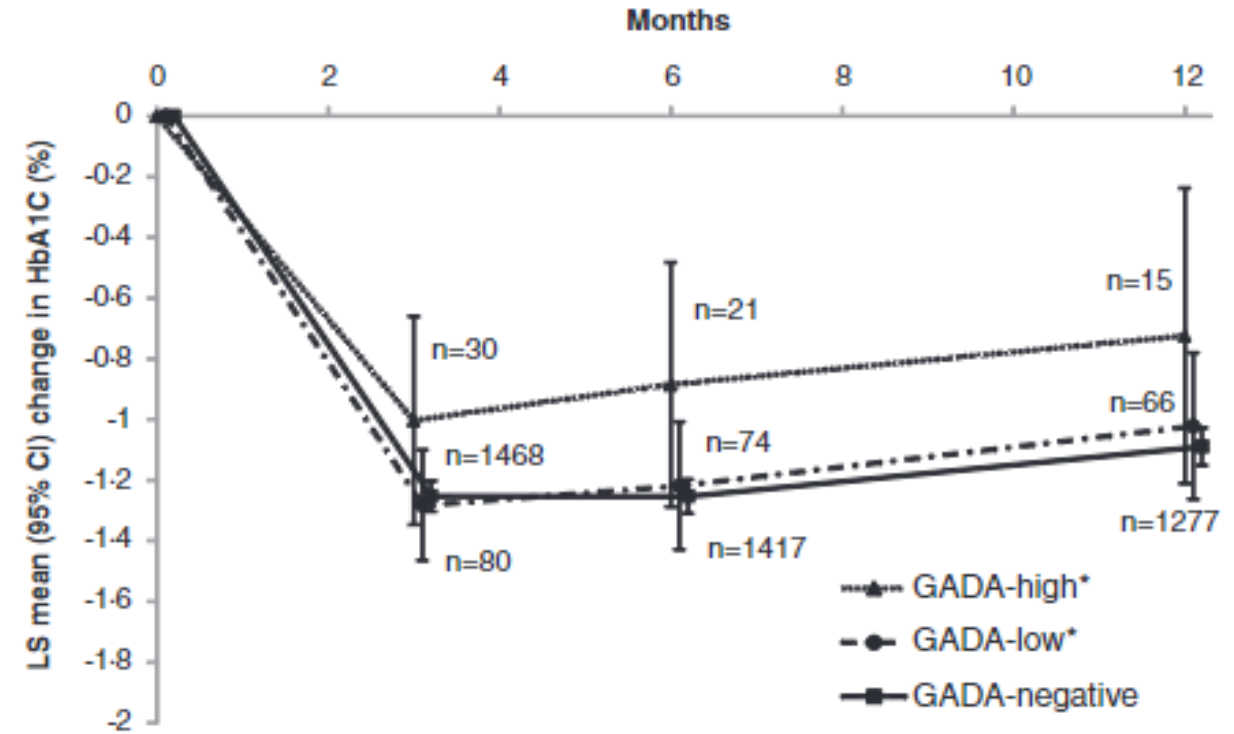
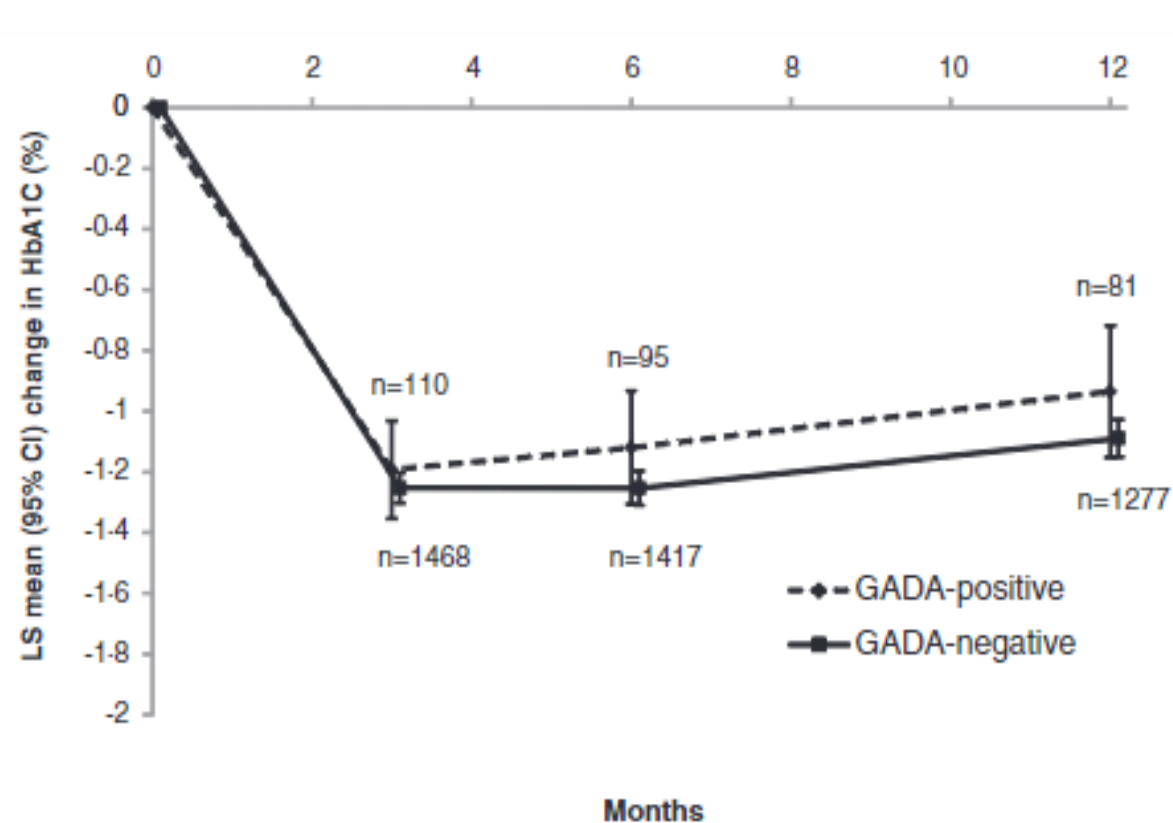
B. Insulin dose reduction



C. Weight reduction

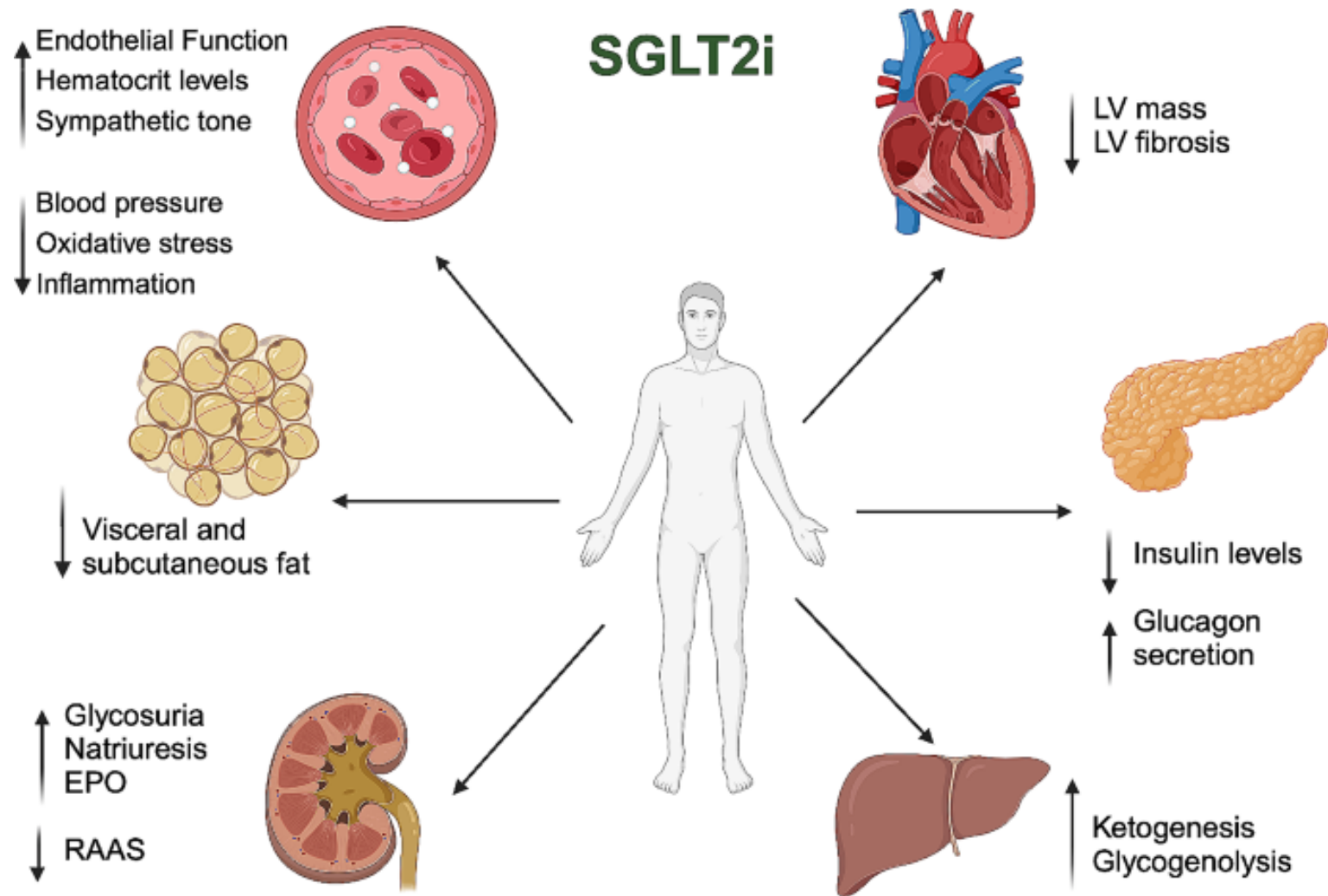


Award 2, 4 e 5

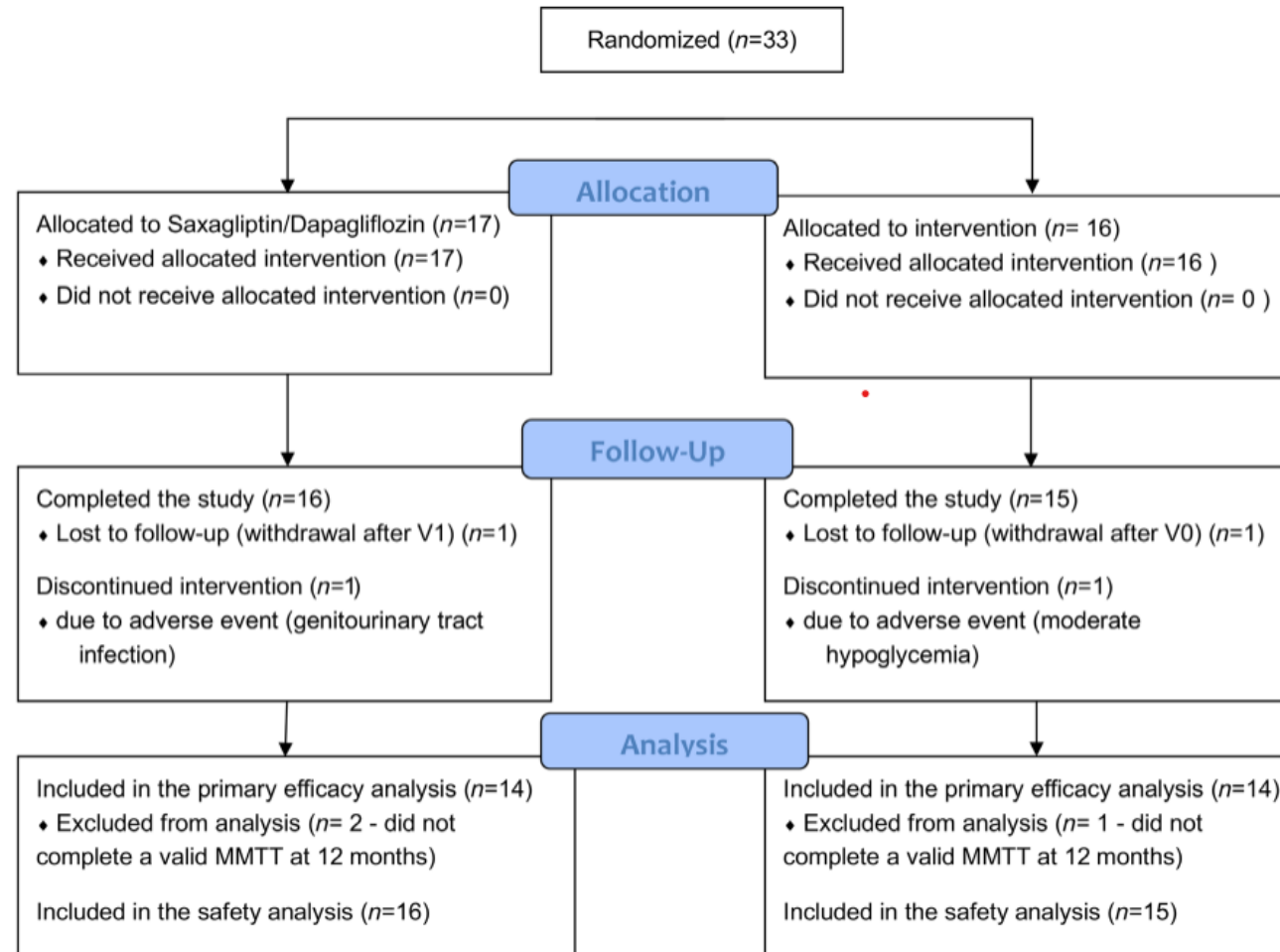


In questa coorte di pazienti non insulino-trattati, dulaglutide portava ad una riduzione di HbA1c comparabile tra i due gruppi dopo 1 anno di FU (95% CI).

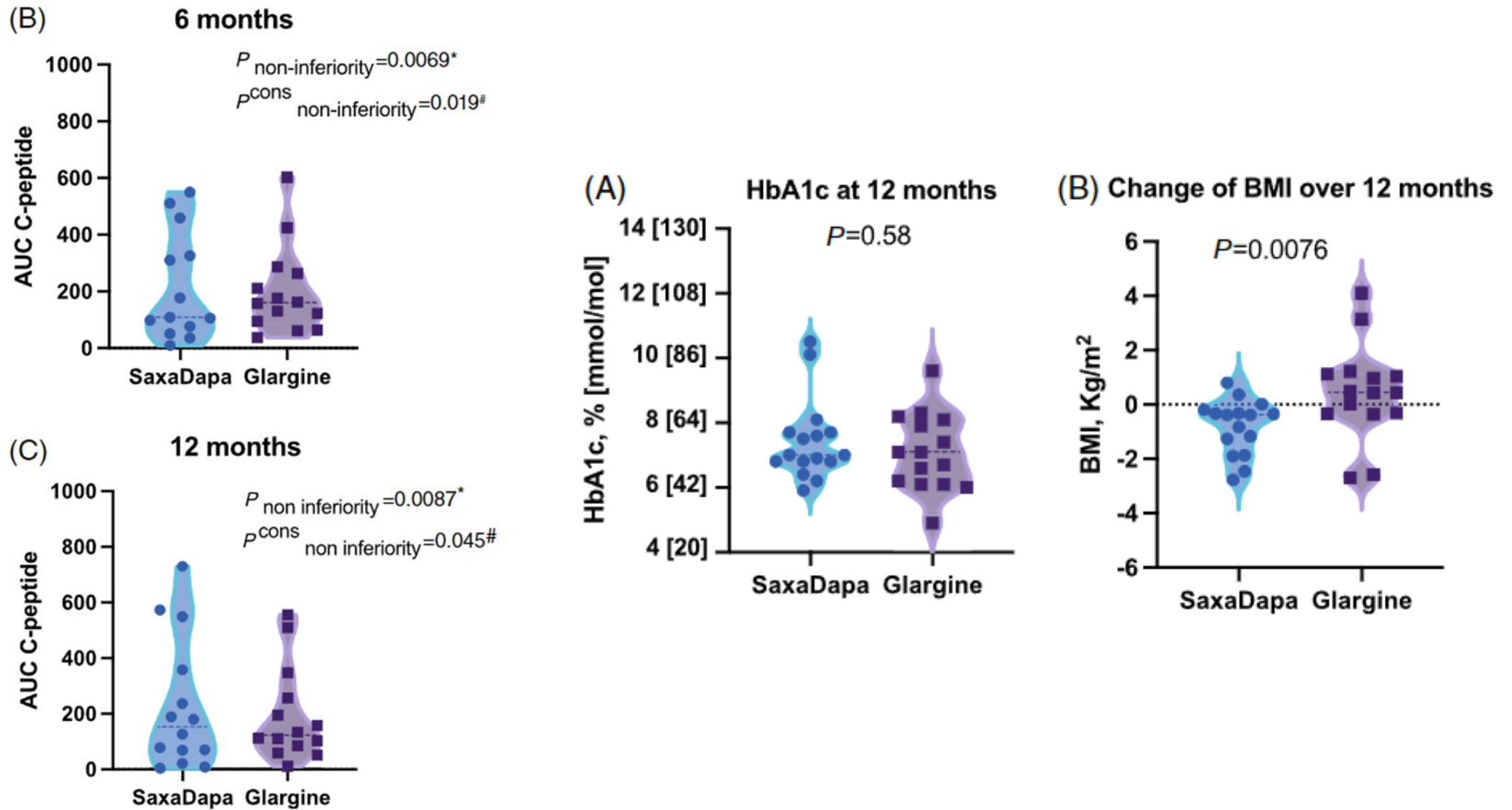
SGLT2i nei pazienti con LADA



SGLT2i nei pazienti con LADA (1)



SGLT2i nei pazienti con LADA (2)



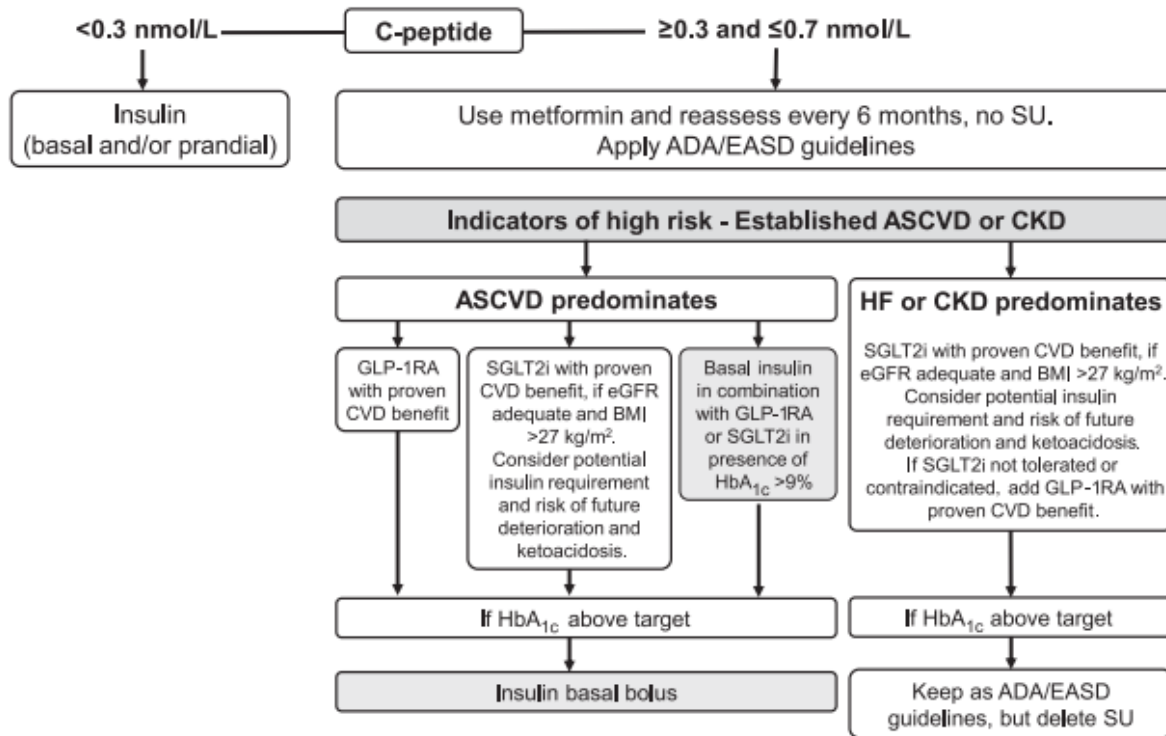
Come scegliere il trattamento più adeguato?

- Alta eterogeneità → il trattamento deve essere individualizzato;
- Valutazione dei fattori di rischio del singolo paziente;
- Il C-peptide guida sulla scelta dell'utilizzo delle diverse possibili terapie.

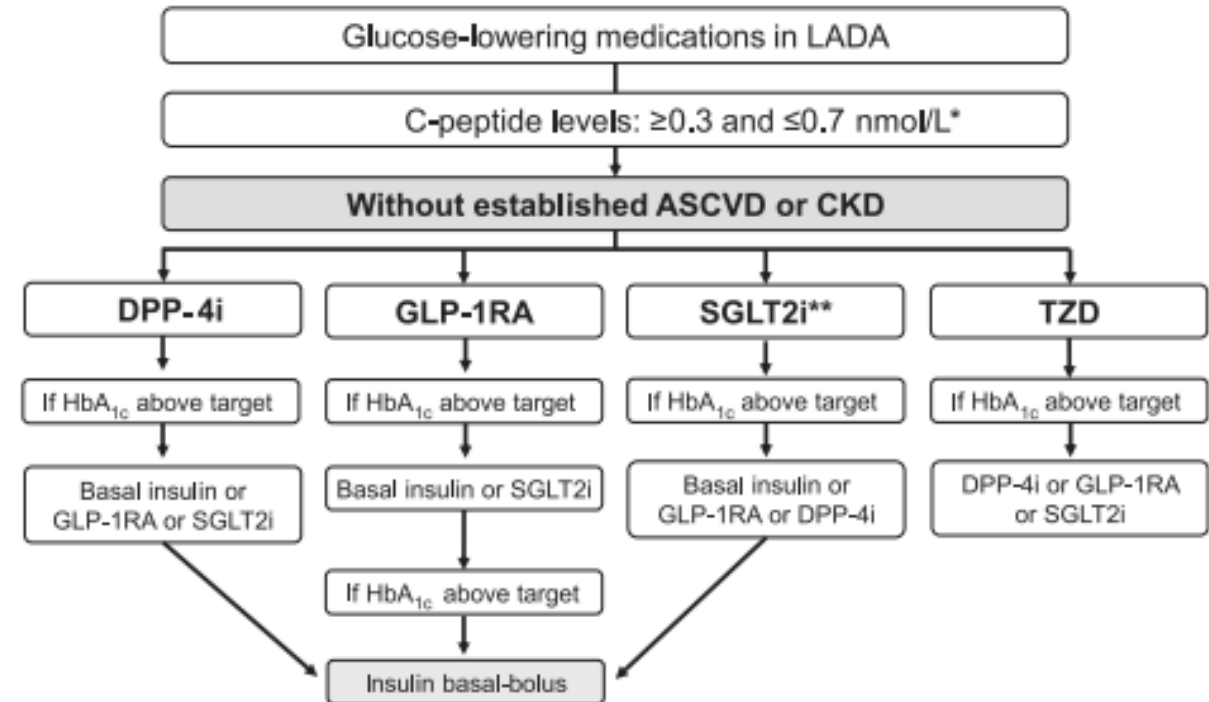
Experts opinion

C-peptide level (nmol/L)	Recommendation
<0.3	Multiple-insulin regimen as for T1D
≥0.3 - ≤0.7	Modified ADA/EASD algorithm for T2D: Insulin in combination with other therapies to modulate β-cell failure and limit diabetic complications
>0.7	Modified ADA/EASD algorithm as for T2D but allowing for the potentially progressive nature of LADA by monitoring C-peptide to adjust treatment

Con patologia CV o CKD



Senza patologia CV o CKD



La nostra esperienza

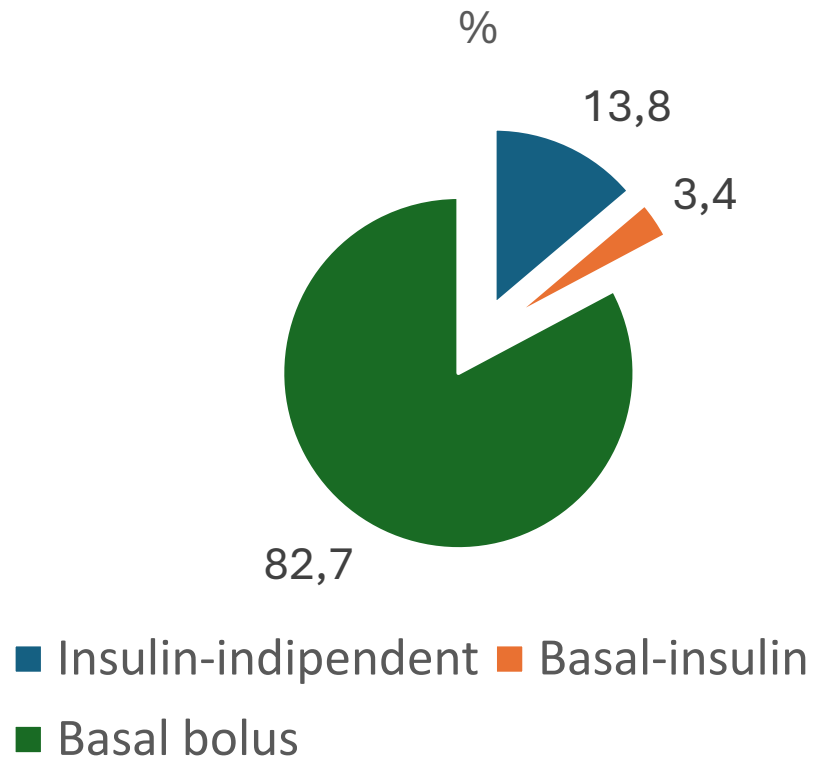
- Studio multicentrico real-world volto a valutare l'efficacia a breve termine di semaglutide nei pazienti affetti da LADA;
- Sono stati raccolti: dati di laboratorio, dati FGM/CGM; dati antropometrici; livelli di C-peptide e positività agli autoanticorpi; trattamento in corso;
- I dati sono stati raccolti al baseline e dopo un periodo di follow-up di 6-8 mesi.

Caratteristiche della popolazione

Parameters (n=44)	
Age (yrs)	50.8±11.6
<u>Gender</u>	
Male (%)	37.9
Female (%)	62.1
Years of disease (yrs)	9.2±8.7
HbA1c (mmol/mol)	61 ± 21.4
FPG (mg/dl)	141±28.7
S-Creatinine (mg/dl)	0.86±0.28
LDL –Cholesterol (mg/dl)	77.4±36.0
BMI (Kg/m ²)	26.3±6.7
Cpeptide	0.88±0.6
ACR (mg/g)	12.6±6.7

Ab GAD +	93%
Ab anti ZnT8 +	13.8%
Ab anti ICA +	17.2%
Ab anti IA2 +	24.2%
Ab anti Insulina +	17.2%
Single Aab +	65.5%
Double Aab +	13,8%
Triple Aab + or more	17.2%
C-peptide <0.3	26,3%
C-peptide 0.3-0.7	10,5%
C-peptide >0.7	63,2%

Trattamento al basale



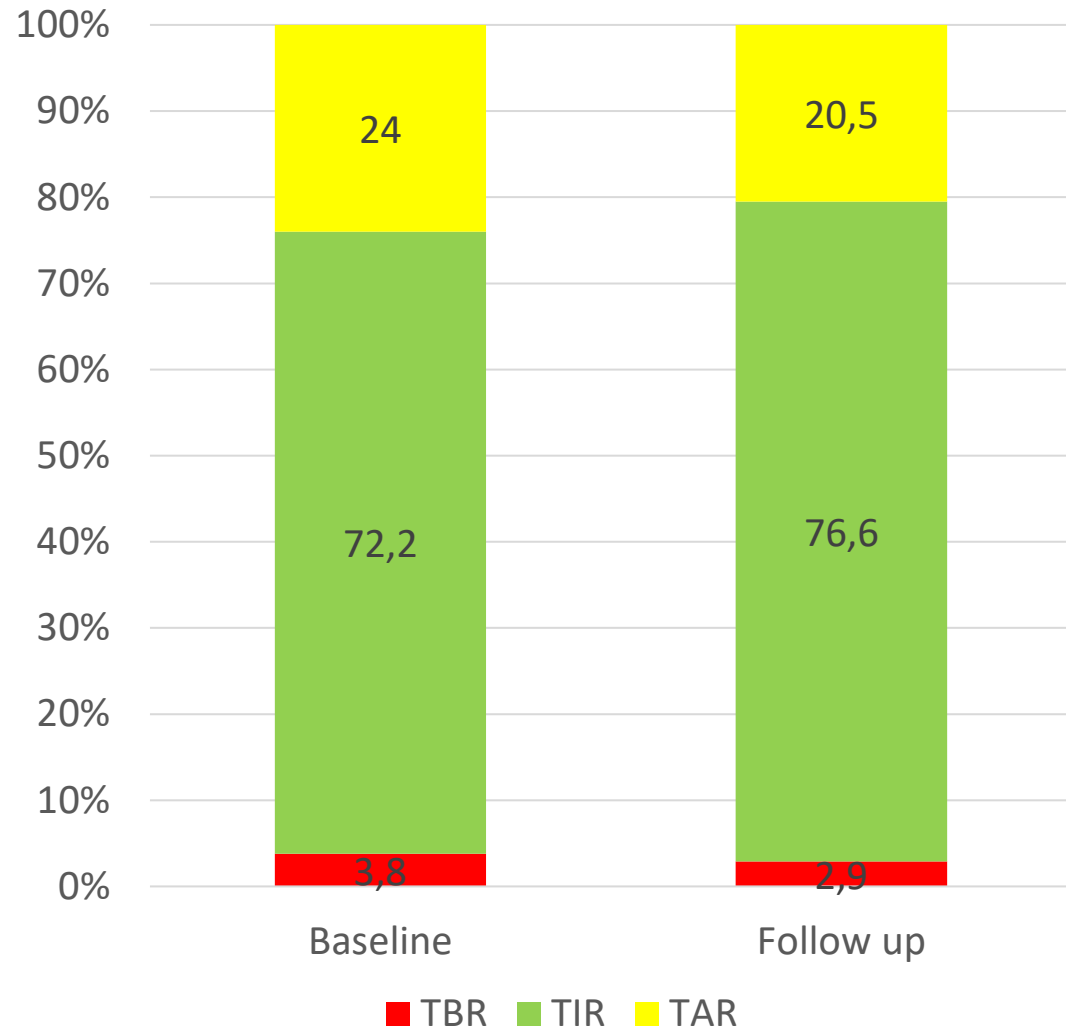
Semaglutide

- ORAL 30/44
mean dose 6,27 mg/die)
- S.C. 14/44
(mean dose 0.921 mg/week).

Results (1)

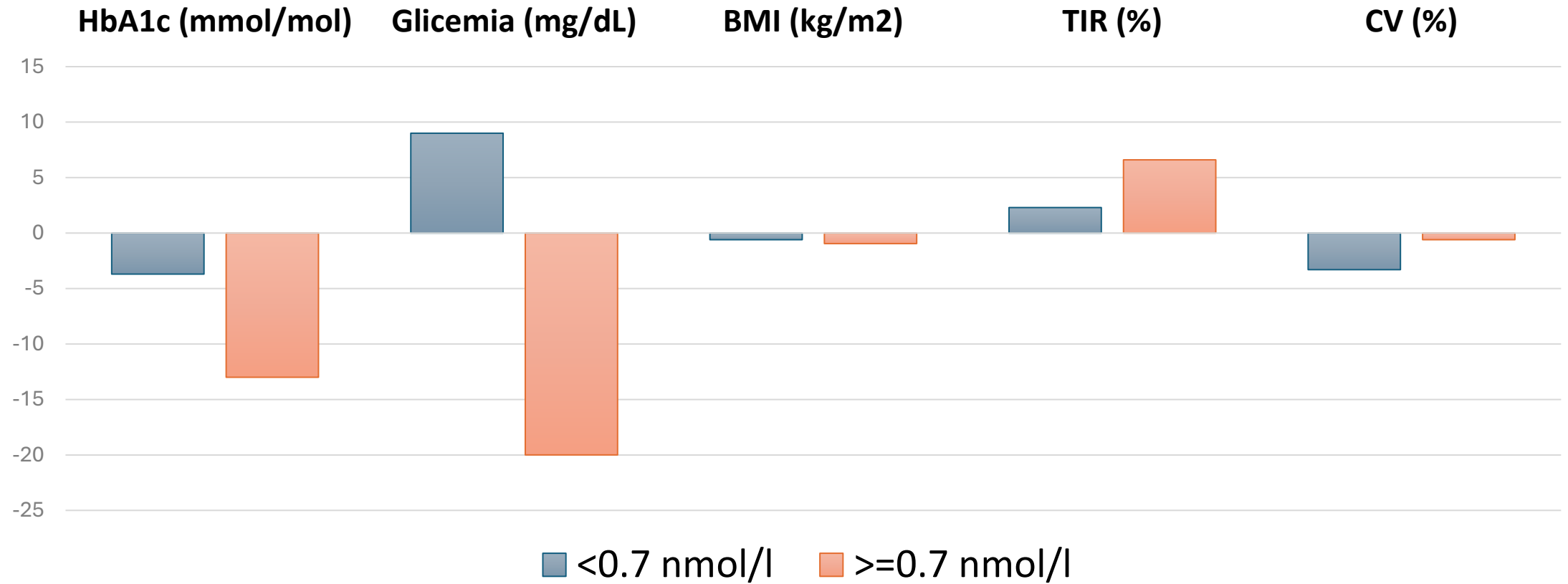
	Baseline	Follow-up	P	
HbA1c (mmol/mol)	62,0±22,3	54,4±12,6	0,222	
FPG (mg/dl)	138,2±49,2	126,4±27,1	0,523	
BMI (Kg/m ²)	26,7±6,6	26,1±5,9	0,067	
Insulin TDD (UI/die)	40,6±29	34,5±30,2	0,016	←
C-peptide	0,88±0,6	1,1±0,5	0,341	
Time in Range (%)	72,2±15,2	76,6±14,8	0,005	←
Time above Range (%)	24,2±14	20,5±13,7	0,017	←
Time Below Range (%)	3,8±6,1	2,9±5,8	0,226	
Coefficient of Variation (%)	30,9±11,8	28,7±9,6	0,107	
Glucose Managment Indicator (%)	6,9±0,7	6,8±0,64	0,359	

Results (2)



	Baseline	Follow up	
TIR (%)	72,2±15,2	76,6±14,8	0,005
TAR (%)	24,2±14	20,5±13,7	0,017
TBR (%)	3,8±6,1	2,9±5,8	0,226
CV (%)	30,9±11,8	28,7±9,6	0,107
GMI (%)	6,9±0,7	6,8±0,64	0,359

Results (3)



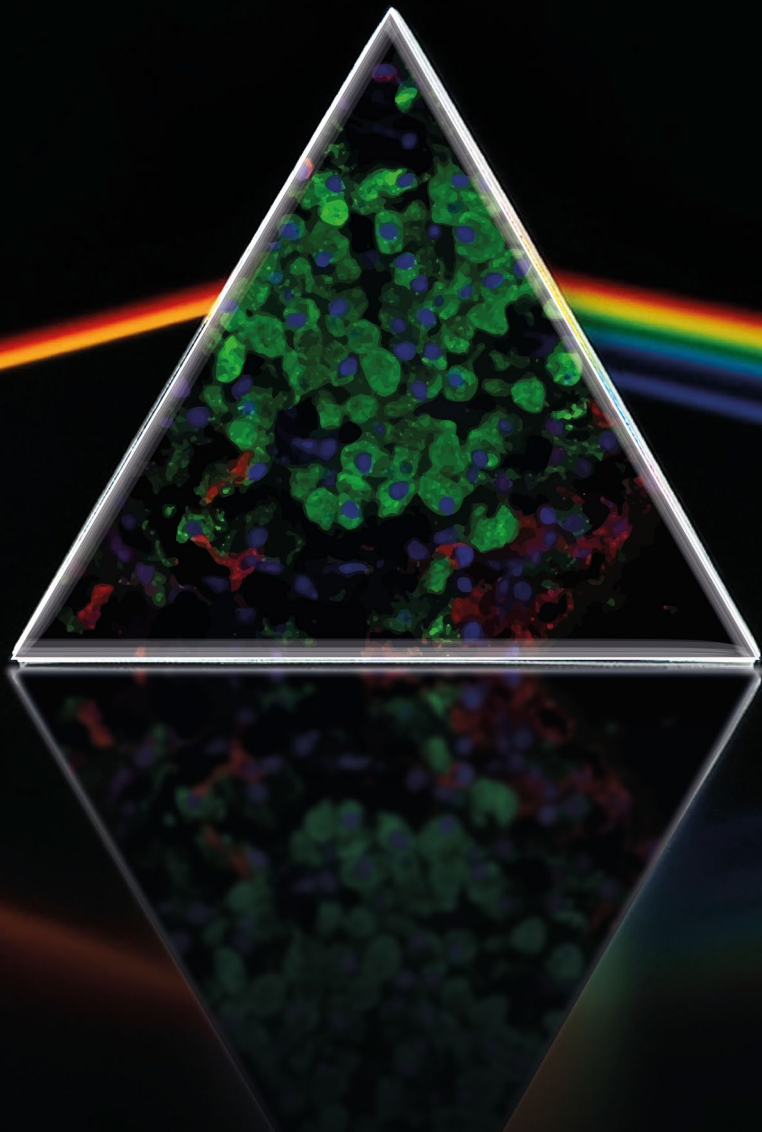
Conclusioni

- Il LADA è una forma di diabete con caratteristiche intermedie tra T1D e T2D.
- E' un fenotipo estremamente eterogeneo, che necessita di un costante follow up.
- Alcuni farmaci utilizzati nel trattamento del T2D rappresentano un'importante opzione terapeutica in questa tipologia di pazienti.
- La scelta del trattamento deve essere individualizzata sulla base delle caratteristiche individuali dei pazienti e sulla funzionalità pancreatica residua.

What's next?

- L'inizio della terapia con GLP1-RA e/o SGLT2i può ritardare l'inizio della terapia insulinica?
- L'utilizzo di questi farmaci può determinare una conservazione del peptide C nel lungo periodo?
- Duplici/triplici agonisti? (Garg SK, Efficacy and safety of Tirzepatide in OW/OB type 1)

Grazie per l'attenzione!



THE DARK SIDE OF DIABETES

MILANO

FABBRICA DEL VAPORE

20 SETTEMBRE 2024