



Individuazione dei target terapeutici in relazione al fenotipo del paziente

Angelo Avogaro

Fondazione Diabete Ricerca

SID

Conflitti di interesse di Angelo Aragona di Diabetologia

Dichiaro di aver ricevuto negli ultimi 2 anni compensi dalle seguenti aziende:

AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Bruno Farmaceutici, Neopharmed, Amgen, Servier, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo, Sanofi, Abiogen

Diapositiva preparata da ANGELO ARAGONA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Target
terapeutici:
quali e perchè

Compenso glicemico

Peso corporeo

Lipidi

Pressione arteriosa

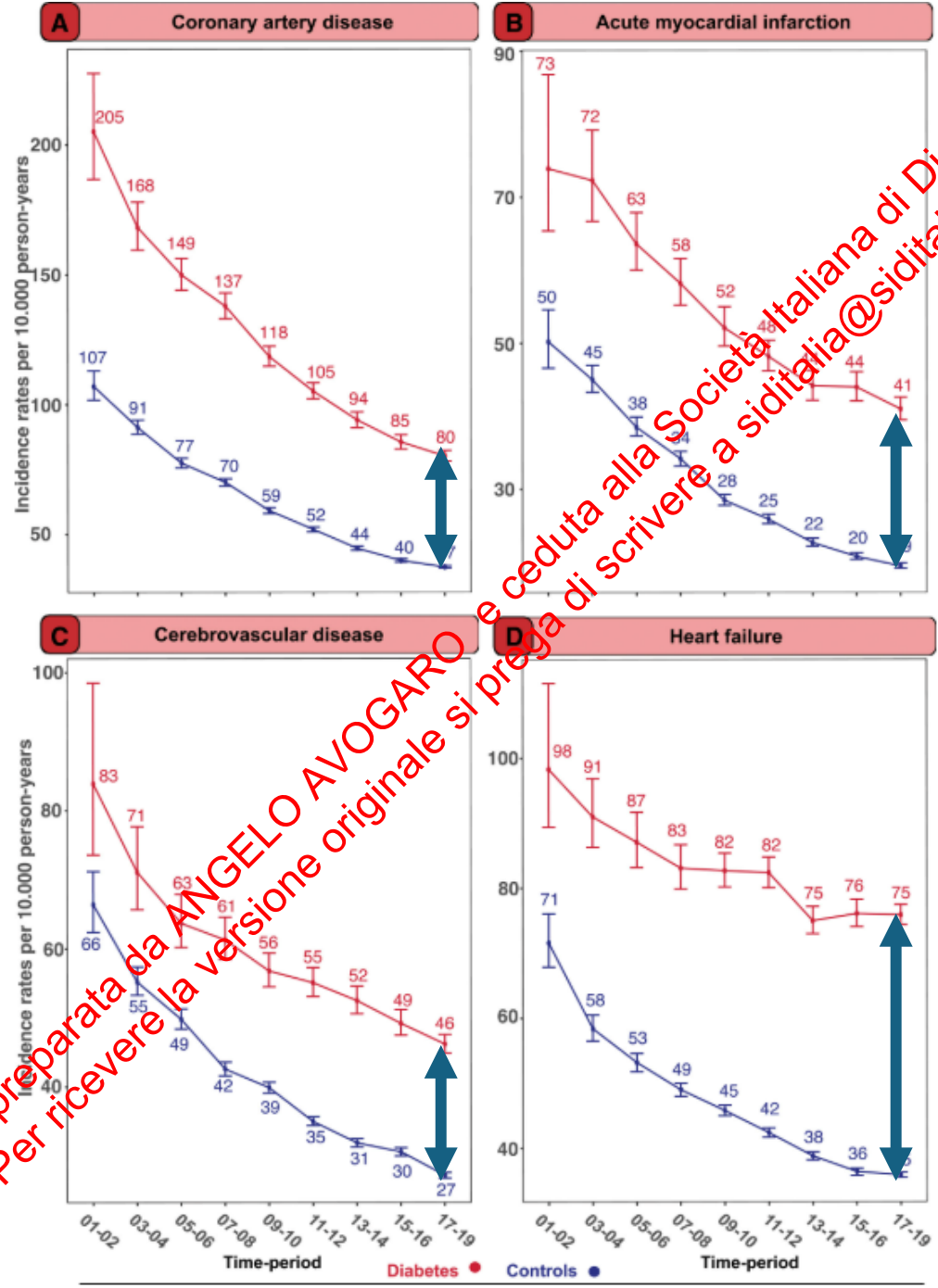
Diapositiva preparata da ANGELO AVOGARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Target
terapeutici:
quali e perchè

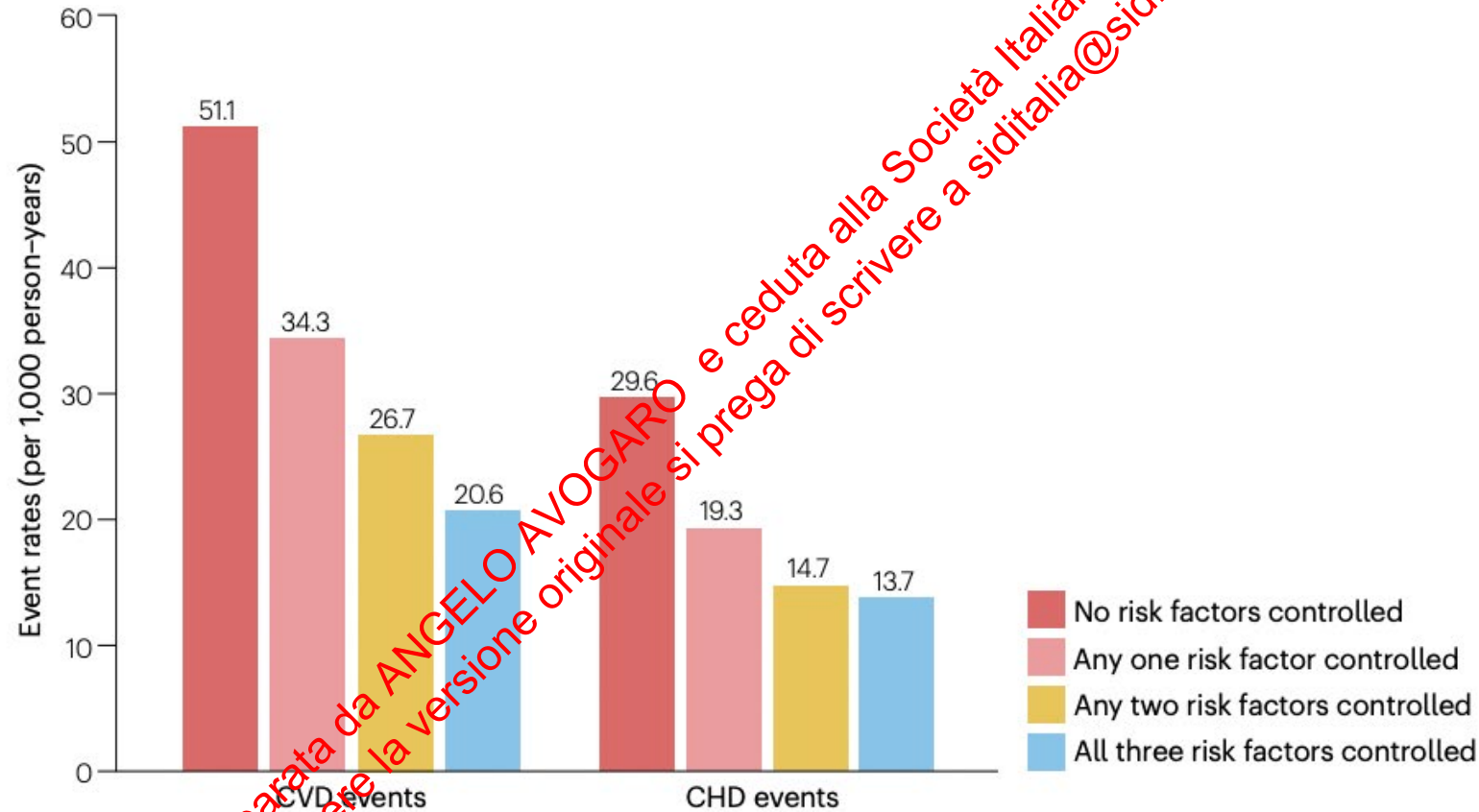
Compenso glicemico

Diapositiva preparata da ANGELO AVOGARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Diapositiva preparata da ANGELO AVOGARO e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

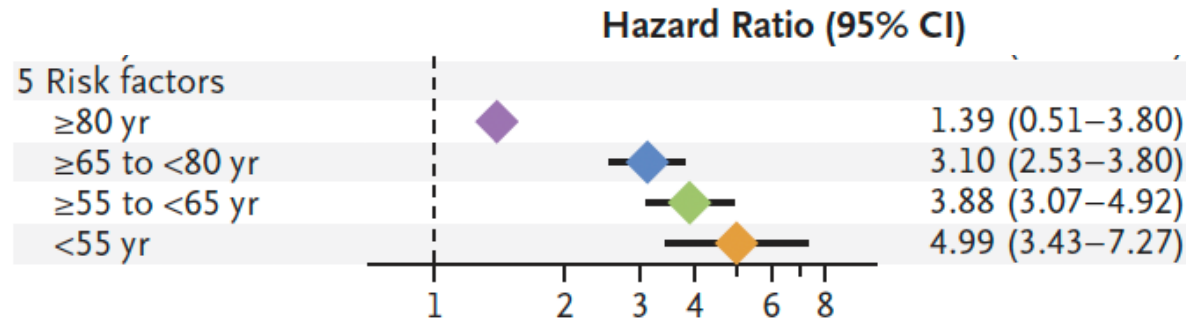


Excess Acute Myocardial Infarction in Relation to Range of Risk-Factor Control

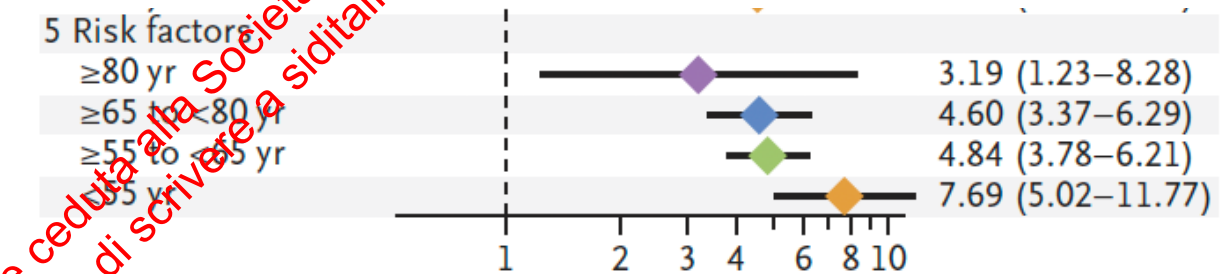


Il Mancato controllo dei fattori di rischio ha il maggiore impatto in pazienti più giovani

A Excess Mortality in Relation to Range of Risk-Factor Control



B Excess Acute Myocardial Infarction in Relation to Range of Risk-Factor Control



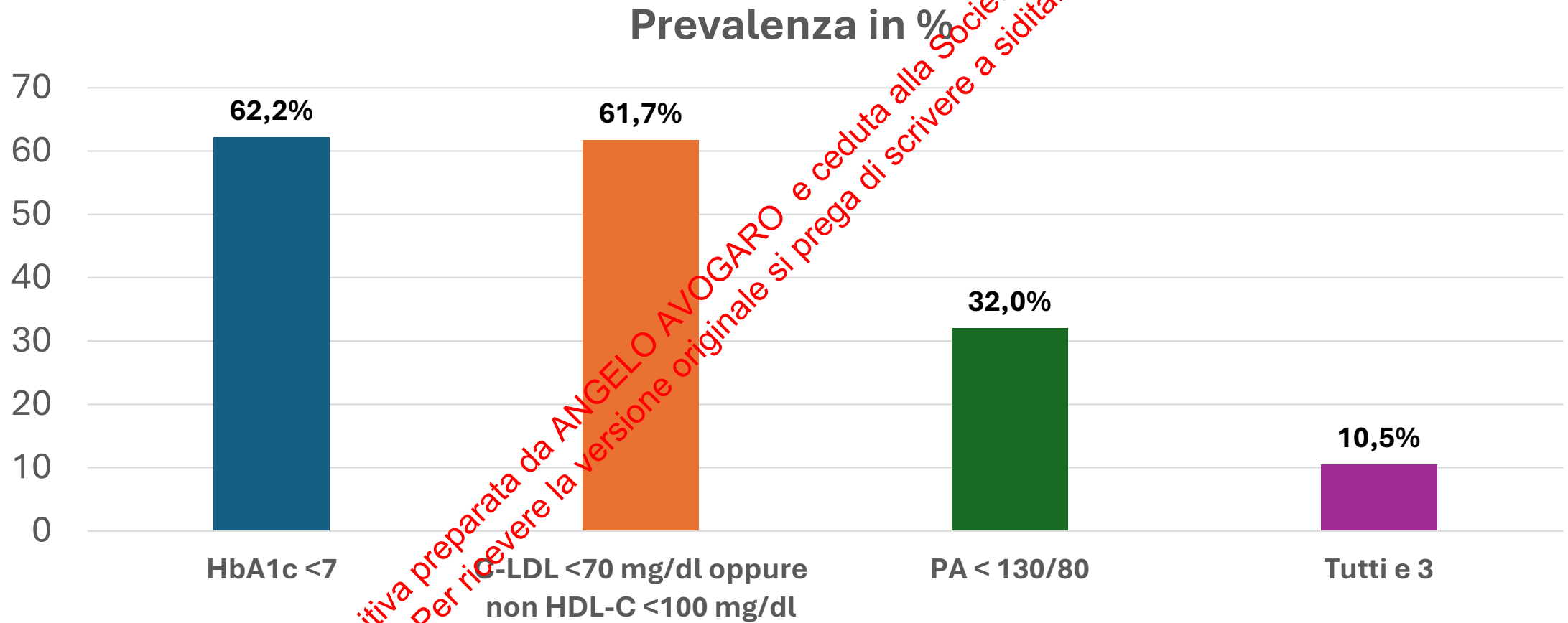
In sintesi

Nei pazienti più giovani l'eccesso di rischio è nettamente maggiore: mortalità da HR 1,39 (≥80 anni) a 4,99 (<55 anni); infarto da HR 3,19 a 7,69.

Obiettivi terapeutici

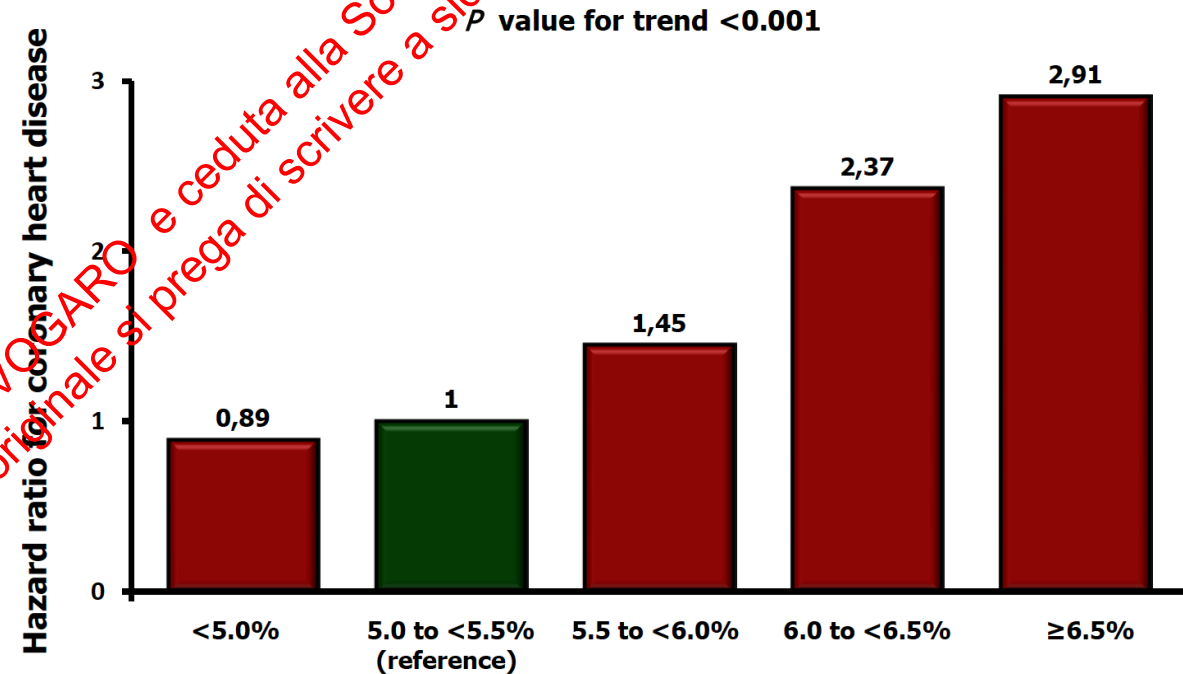
1. Emoglobina glicata <7,0%
2. Pressione sistolica e diastolica <140/80 mmHg
3. Non fumatore
4. Colesterolo <97 mg/dl

Fattori di Rischio a Target. Annali AMD

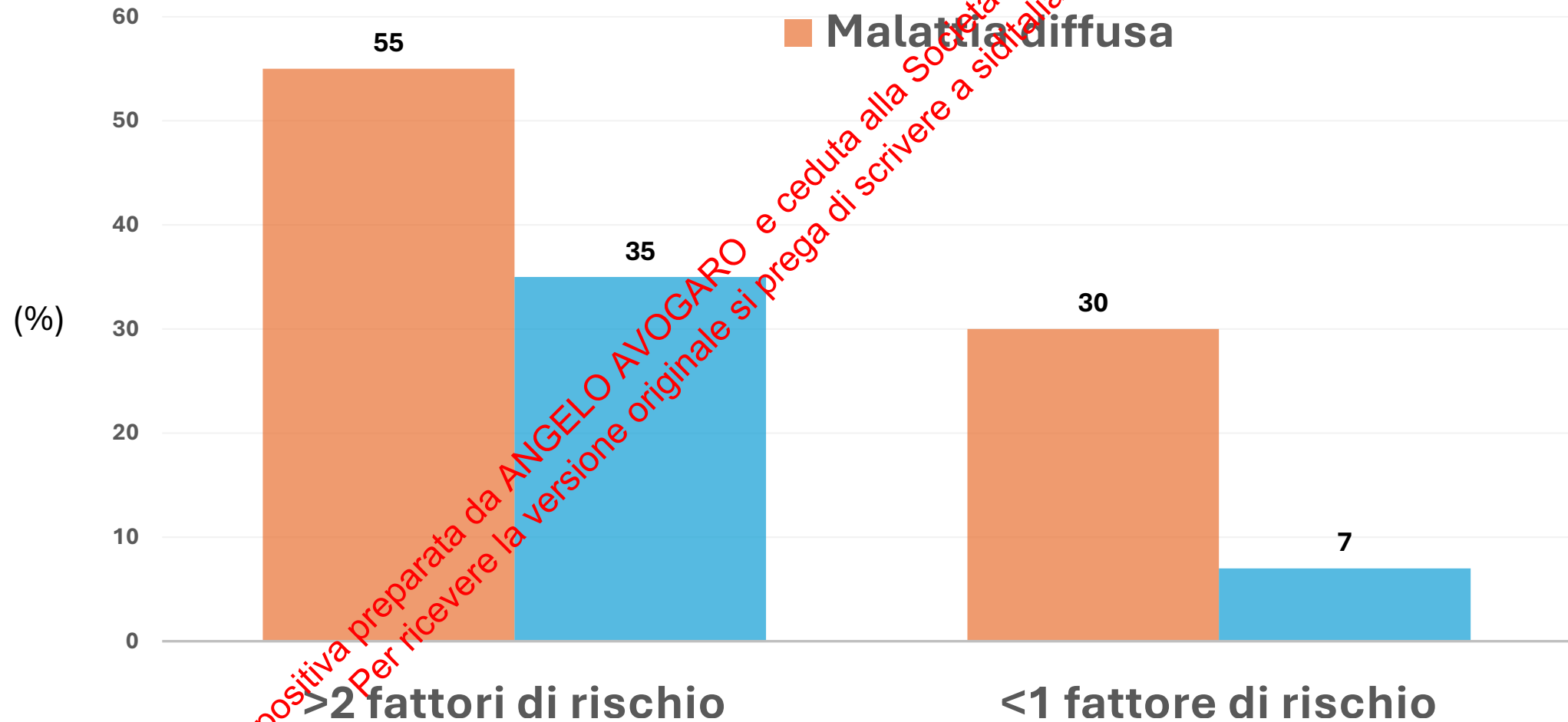


Livelli di HbA1c inferiori alla soglia diagnostica per il diabete sono associati a un aumentato rischio di malattia cardiovascolare.

Hazard Ratios for coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) population during the 15-Year study period according to HbA1c category at baseline



A livello coronarico il numero di fattori di rischio non controllati conta!



Messaggi chiave



Un continuum, non una soglia

Il rischio cardiovascolare cresce in modo continuo con l'HbA1c, senza una soglia netta di separazione.



Controllo insufficiente

Anche i singoli fattori di rischio non raggiungono il target nella maggior parte dei pazienti.



Controllo multifattoriale quasi assente

Solo una minima parte dei pazienti raggiunge contemporaneamente il target su tutti i fattori di rischio.

Diapositiva preparata da ANGELO AVOGARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

ACCORD Trial: Ricerca del target con strategie non personalizzate



Disegno dello studio

10.251 pazienti, età media **62 anni**
Durata diabete: **10 anni**; HbA1c basale: **8,1%**
35% con CVD già accertata
Terapia intensiva: target HbA1c <6,0% (raggiunto **6,4%**)
Terapia standard: target HbA1c 7,0–7,9% (raggiunto **7,5%**)



Risultati

Endpoint composito CV primario: n.s. (HR 0,90; p=0,16)
IMA non fatale: **-24%** (HR 0,76)
Mortalità CV: **+35%** (HR 1,35)
Mortalità totale: **+22%** (HR 1,22)



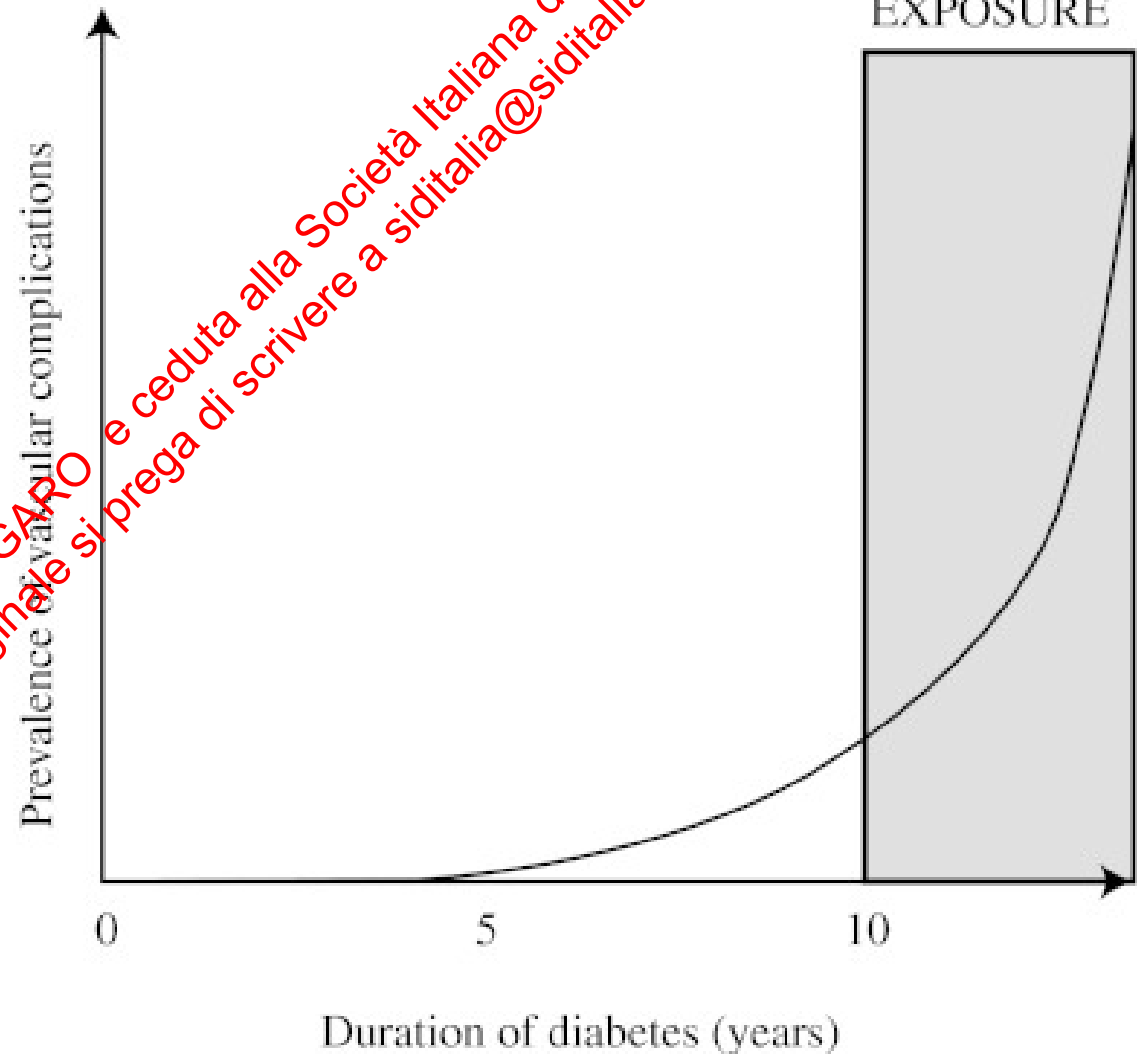
Sicurezza

Ipoglicemia severa: **10,5% vs 3,5%**
Incremento ponderale >10 kg: **27,8% vs 14,1%**
Ritenzione idrica: **70,1% vs 66,8%**

Diapositiva preparata da ANGELO VOGARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Risks of hypoglycemia on the vasculature: theoretical model of the increasing impact of hypoglycemia once vascular complications have developed.

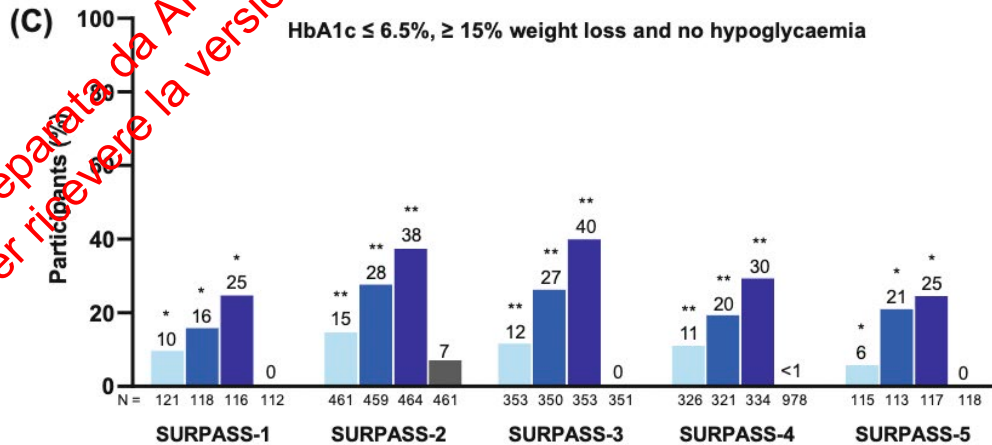
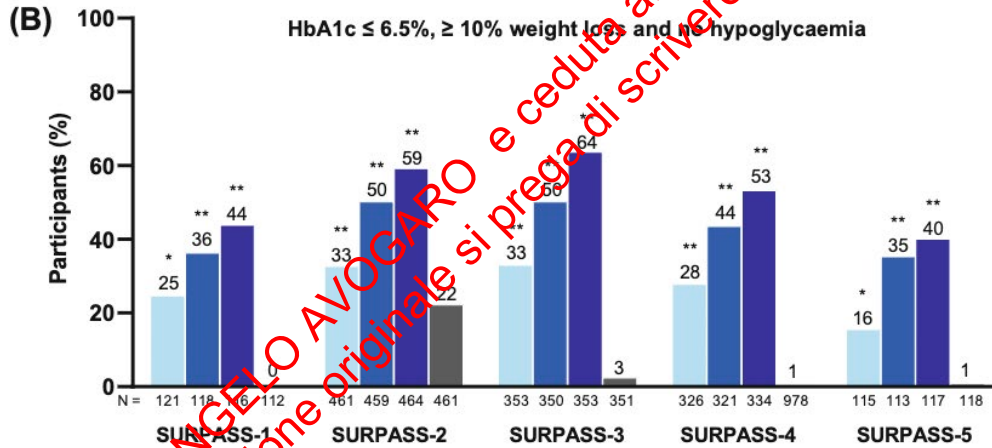
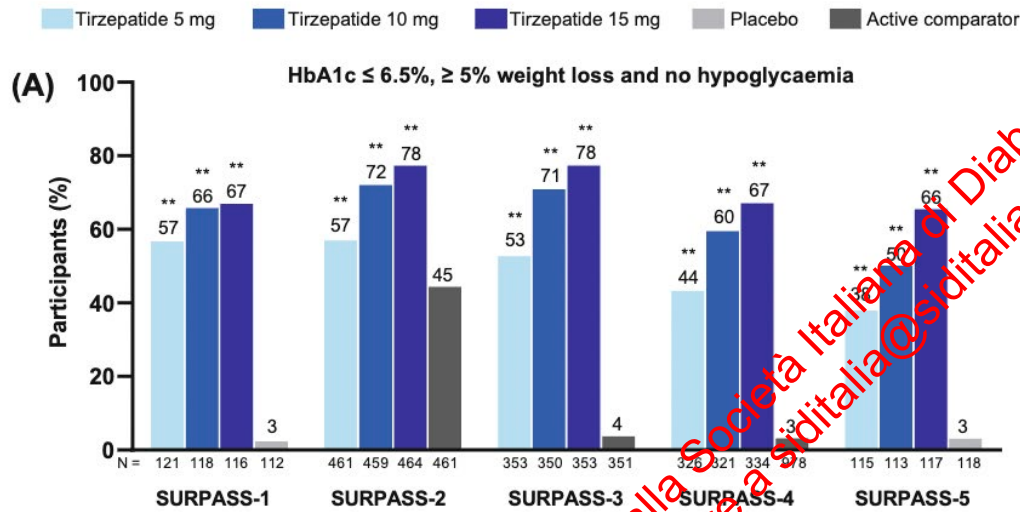
(Wright et al. 2008)



Diapositiva preparata da ANGELO AVOGADO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

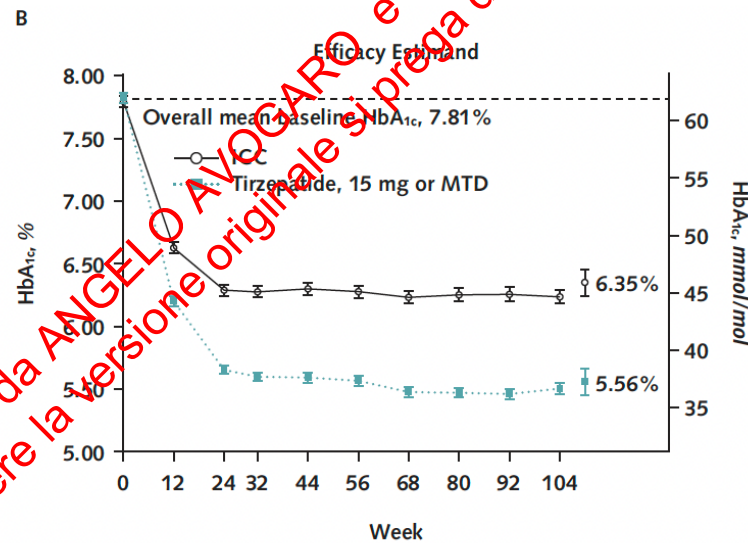
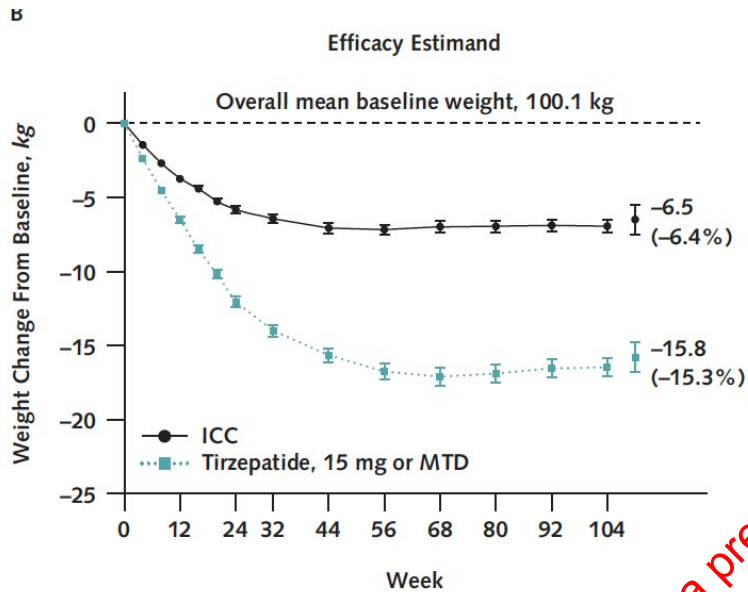
Achievement of glycaemic targets with weight loss and without hypoglycaemia in type 2 diabetes with the once-weekly glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide: A post hoc analysis of the SURPASS-1 to -5 studies

Ildiko Lingvay MD¹ | Alice YY. Cheng MD² | Joshua A. Levine MD³ |
Elisa Gomez-Valderas MSc³ | Sheryl E. Allen MD³ | Kari Ranta MD⁴ |
Amelia Torcello-Gómez PhD⁵ | Vivian T. Thieu PhD⁵



Diapositiva preparata da ANGELO AVOGARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siiditalia@siiditalia.it

The effect of efficacy estimands: The average reduction in HbA1c and BW in all randomized patients, regardless of whether they stopped treatment or used additional medications.



Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

Tirzepatide Versus Intensified Conventional Care After 2 Years of Treatment in Early Type 2 Diabetes

A Randomized Clinical Trial

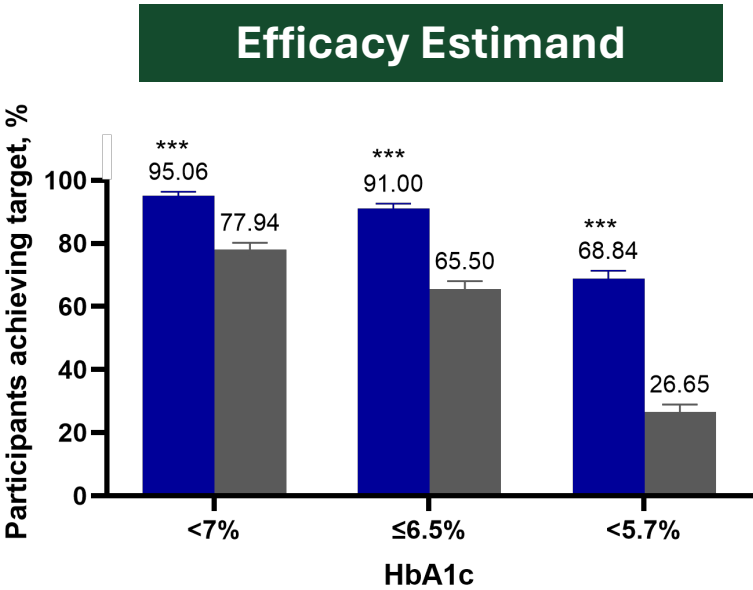
Stefano Del Prato, MD; Robert J. Heine, MD; Federico C. Perez Manghi, MD; Stanley H. Hsia, MD; Elisa Gomez-Valderas, MS; Meltem Zeytinoglu, MD; Elisa Razzoli, MD; Jacek Kiljanski, MD; Palash Sharma, PhD; Alastair Knights, PhD; and Vivian Thuyanh Thieu, PhD

Tirzepatide Versus Intensified Conventional Care After 2 Years of Treatment in Early Type 2 Diabetes

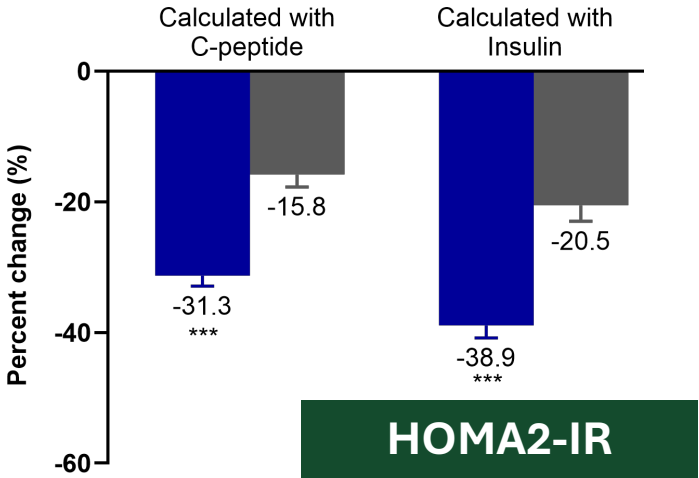
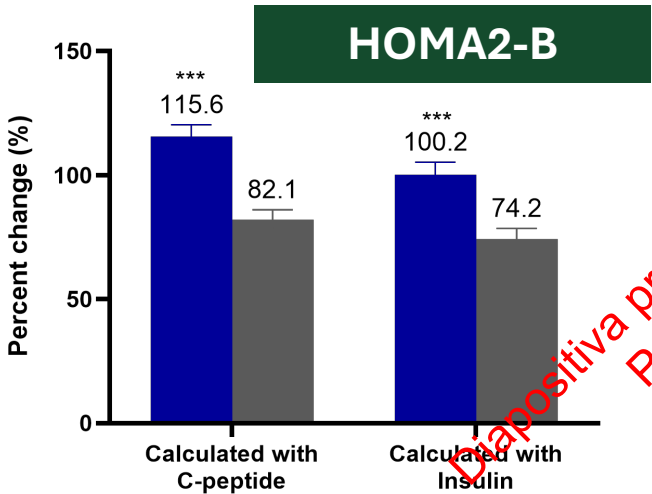
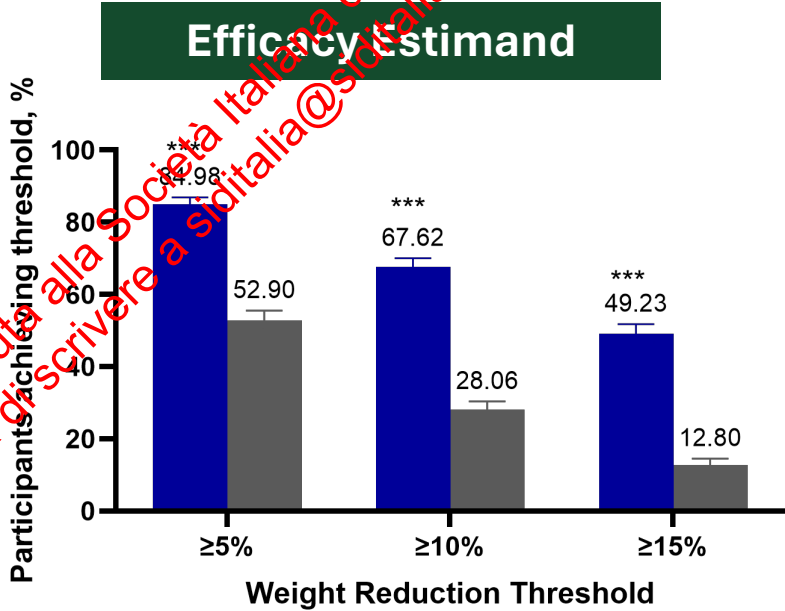
A Randomized Clinical Trial

Stefano Del Prato, MD; Robert J. Heine, MD; Federico C. Pérez Manghi, MD; Stanley H. Hsia, MD; Elisa Gomez-Valderas, MS; Meltem Zeytinoglu, MD; Elisa Razzoli, MD; Jacek Kiljanski, MD; Palash Sharma, PhD; Alastair Knights, PhD; and Vivian Thuyanh Thieu, PhD

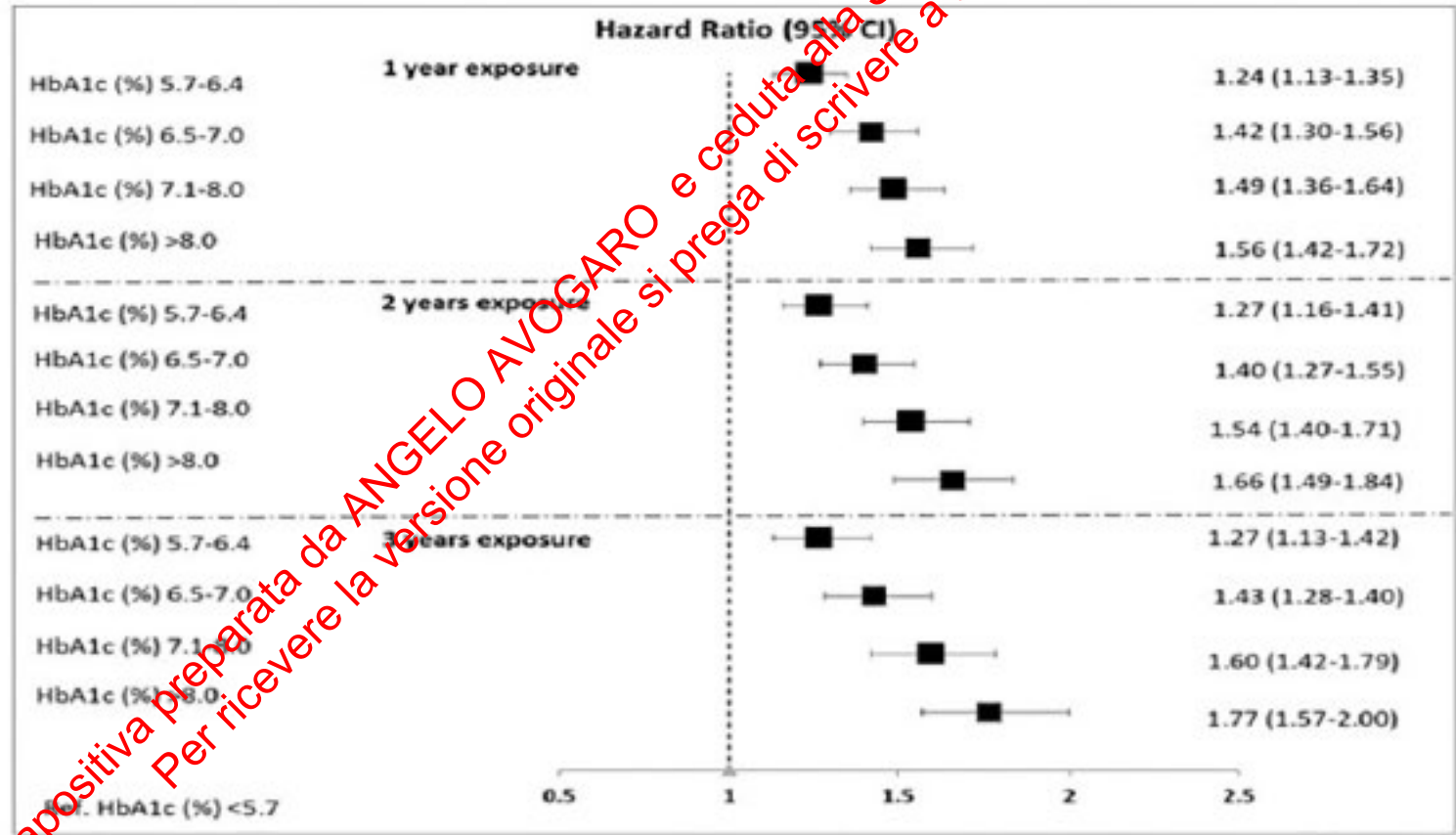
A



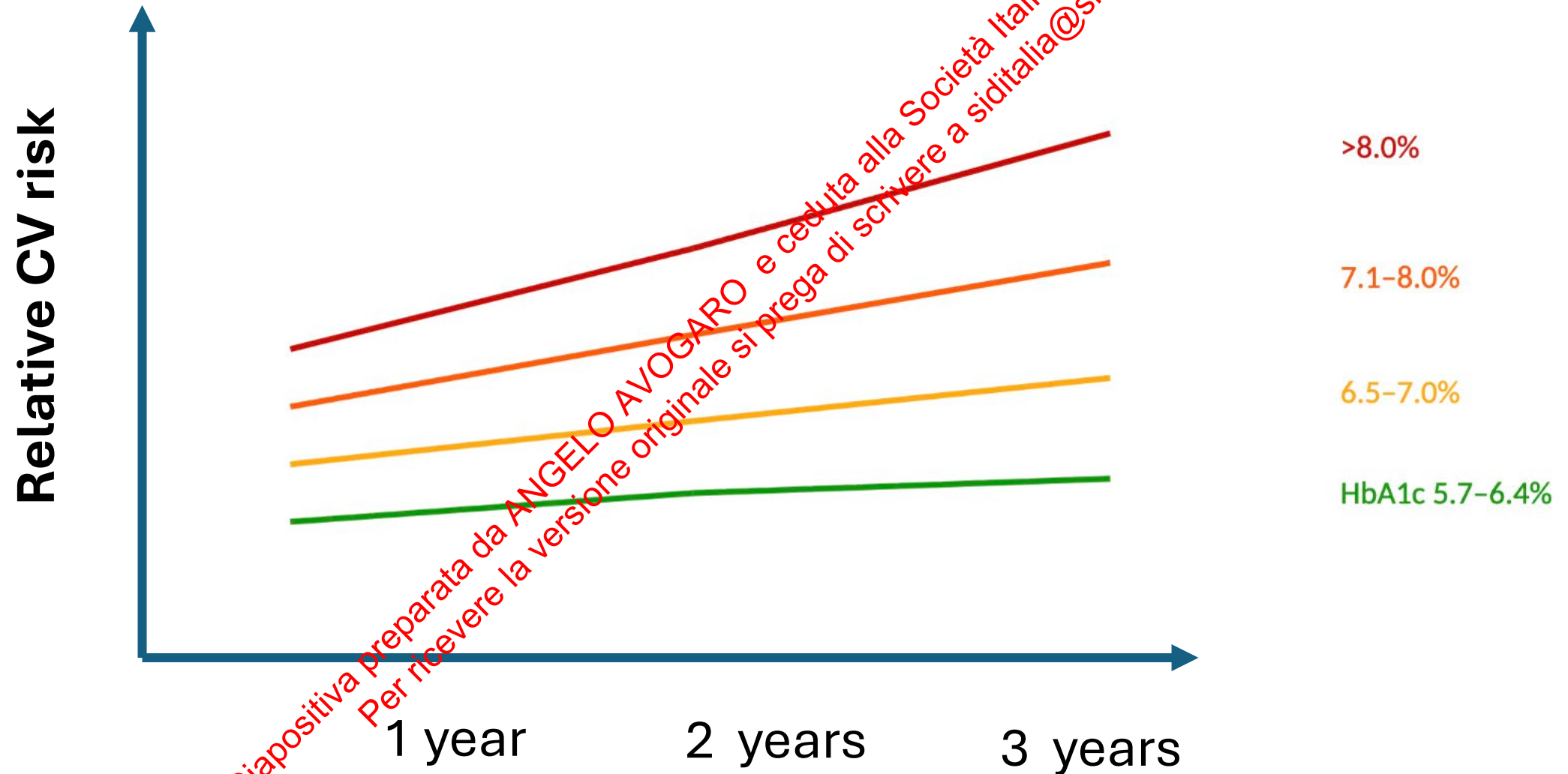
A



Compared to patients with a mean HbA1c <5.7%, those above this threshold had an increased risk of CVD at follow-up for all the three early exposure periods and for all strata of glycemic control considered (figure).



Each HbA1c value makes its own CV trajectory

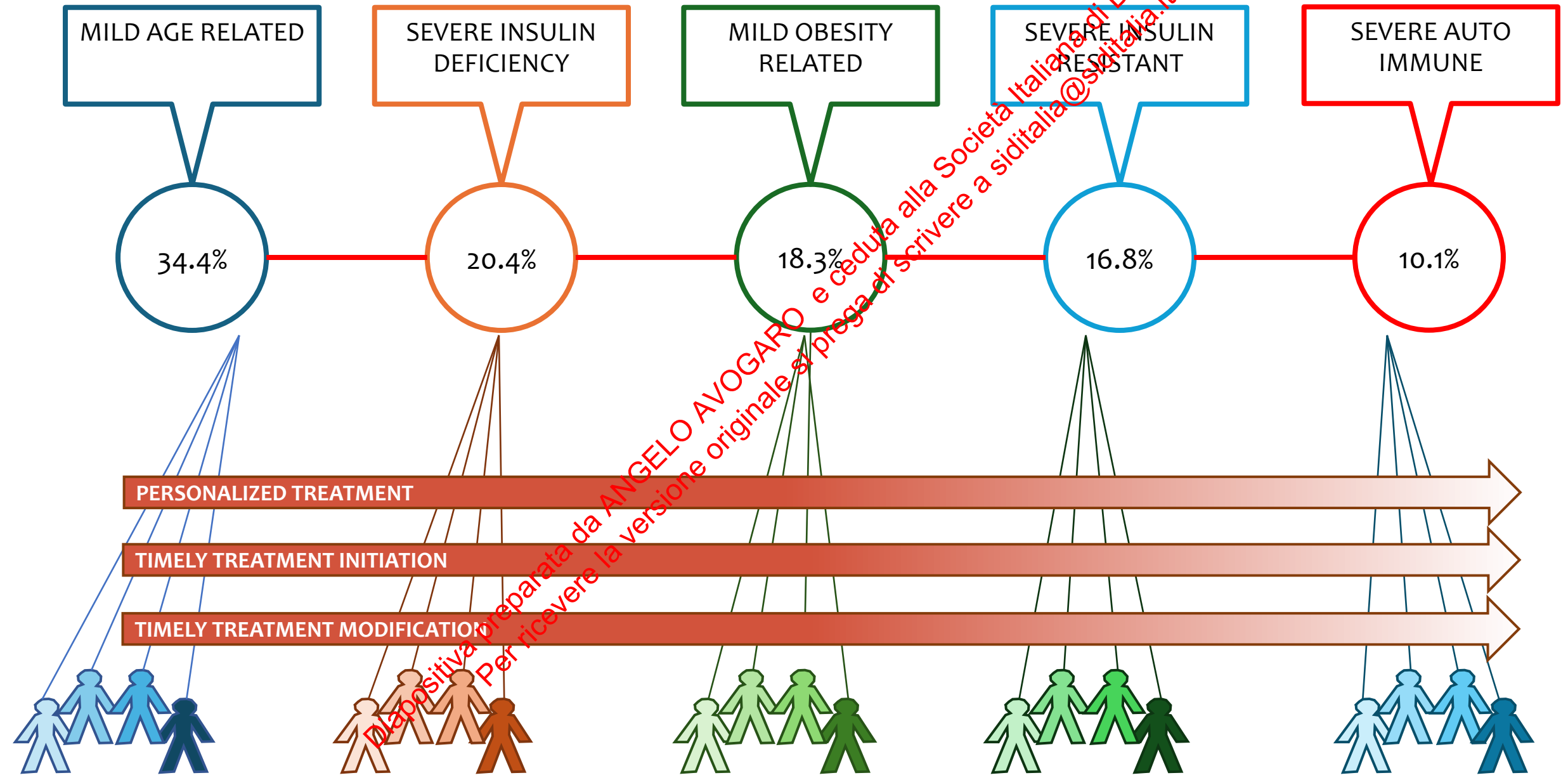


Target glicemici: sono accettabili alla luce dei dati recenti della letteratura?

Parametro	SID/AMD 2025	ADA 2026	NICE
HbA1c	6.5% con farmaci non associati a lpo 7.5% con farmaci associati ad lpo	Adulti in buona salute: <7% Anziano sano 7%-7.5% Anziano fragile <8%-9%	Adulti con farmaci non associati ad lpo: <6.5% Adulti con farmaci associati ad lpo: <7
Time-in-Range	>70%	>70% adulti in buona salute Anziani fragili TBR: <1%	n.d.

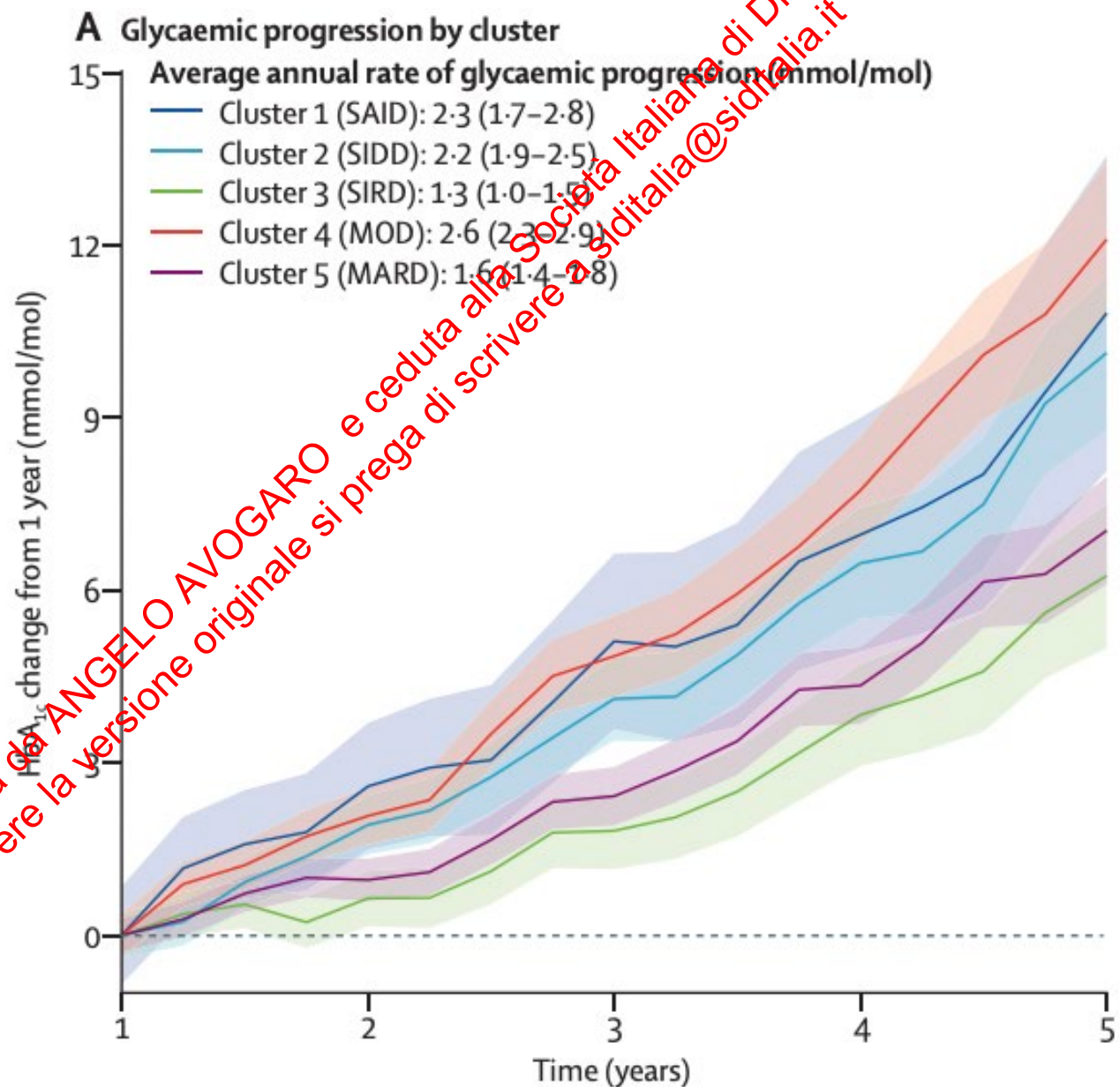
Diapositiva preparata da ANGELO AVOCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Implementing Precision Medicine in Diabetes



Glycaemic progression by cluster in ADOPT from 1 to 5 years according to phenotype

Severe autoimmune diabetes [SAID]
Severe insulin-resistant diabetes (SIRD)

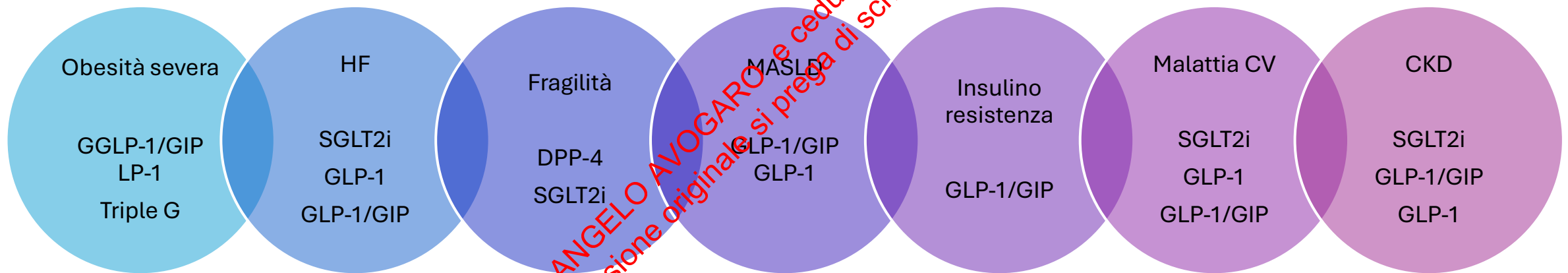


Il Diabete Mellito di tipo 2 è una patologia eterogenea



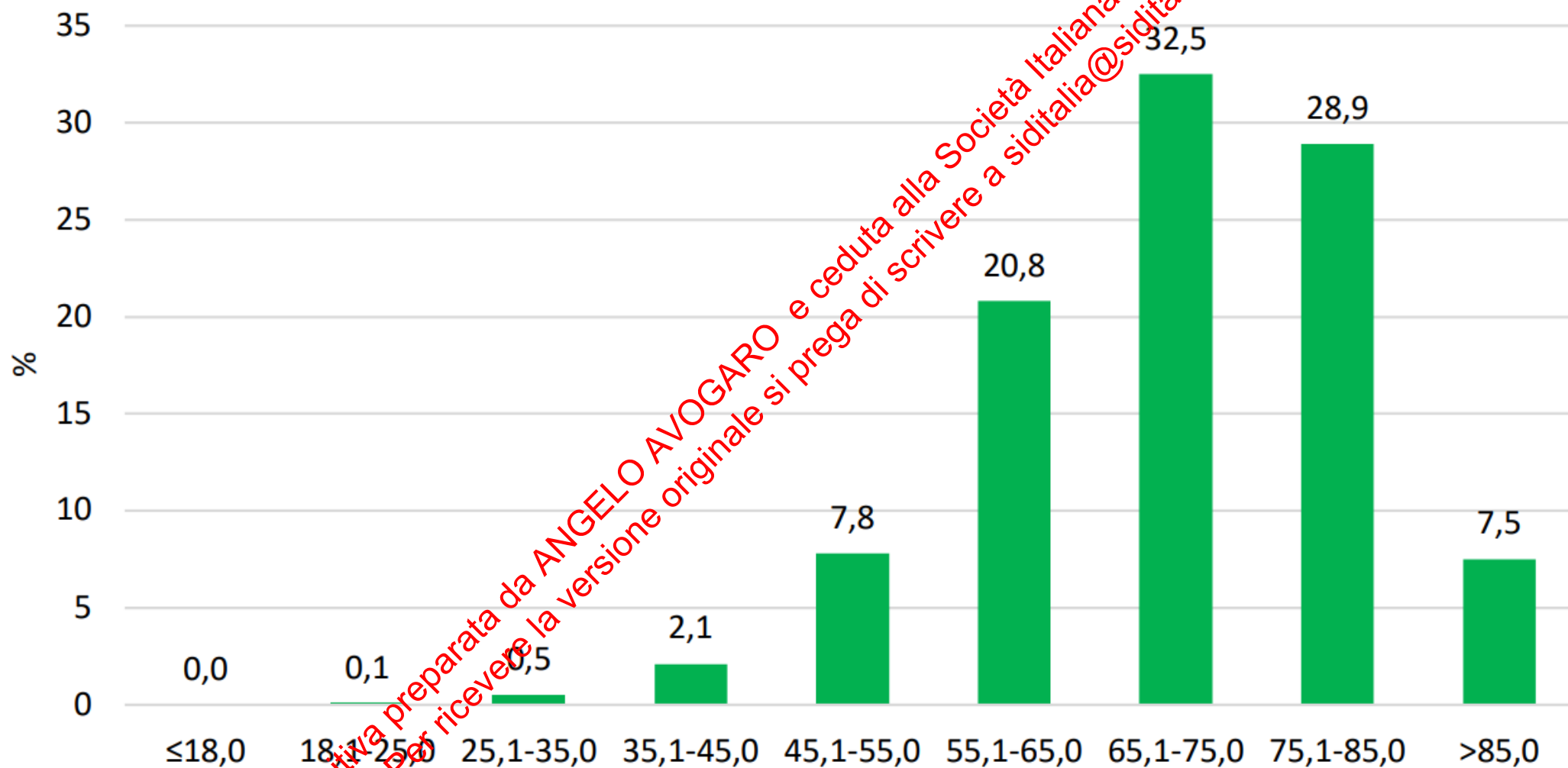
Diapositiva preparata da ANGELO AVOGARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Il Diabete Mellito di tipo 2 è una patologia eterogenea



Diapositiva preparata da ANGELO AVOGARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Distribuzione della popolazione per classi di età (%)



Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype

Linda P. Fried,¹ Catherine M. Tangen,² Jeremy Walston,¹ Anne B. Newman,³ Calvin Hirsch,⁴
John Gottdiener,⁵ Teresa Seeman,⁶ Russell Tracy,⁷ Willem J. Kop,⁸ Gregory Burke,⁹
and Mary Ann McBurnie² for the Cardiovascular Health Study
Collaborative Research Group

Table 1. Operationalizing a Phenotype of Frailty

A. Characteristics of Frailty

Shrinking Weight loss
(unintentional)

Sarcopenia (loss
of muscle mass)

Weakness

Poor endurance; Exhaustion

Slowness

Low activity

B. Cardiovascular Health Study Measure*

Baseline: >10 lbs lost unintentionally in
prior year

Grip strength: lowest 20% (by gender, body
mass index)

"Exhaustion" (self-report)

Walking time/15 feet: slowest 20% (by
gender, height)

Kcals/week: lowest 20%
males: <383 Kcals/week
females: <270 Kcals/week

C. Presence of Frailty

Positive for frailty phenotype: ≥ 3 criteria
present

Intermediate or prefrail: 1 or 2 criteria
present

The Individualized HbA1c target approach

Individualised HbA1c targets in elderly T2DM

Vildagliptin add-on or lone therapy — INTERVAL

24-week · randomised · double-blind · placebo-controlled

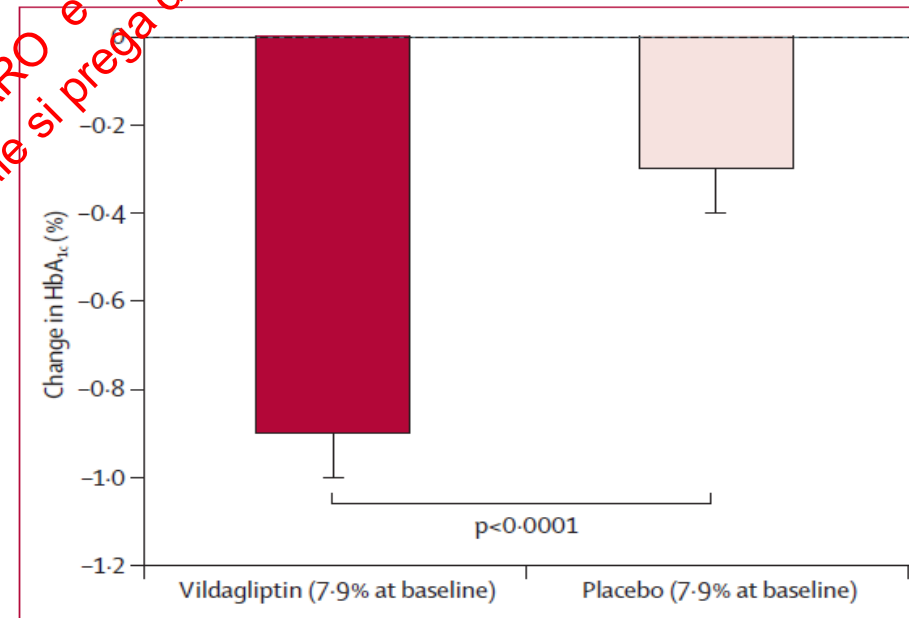
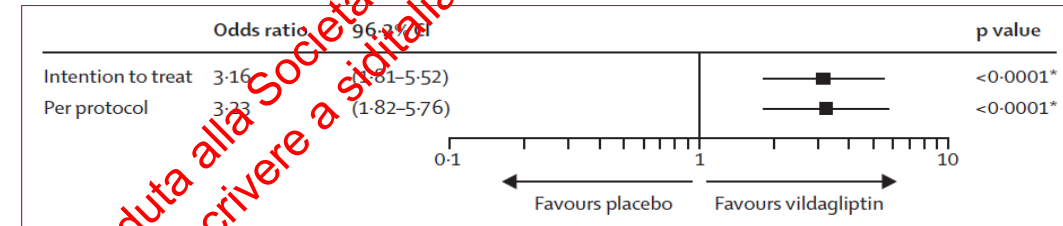
278 patients >70 yrs · baseline HbA1c 7–10%

Patients reaching HbA1c target

- Vildagliptin **53%** vs Placebo **27%**
- $p < 0.0001$

Mean HbA1c reduction

- Vildagliptin **−0.9%** vs Placebo **−0.3%**
- $\Delta 0.6\%$ ($p < 0.0001$)



Full title

Intraclass safety and efficacy comparison among SGLT-2 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes. A pragmatic, phase IV, multicenter, open-label, randomised controlled trial.

Short title

Gliflozin in eLderly Diabetic patiENts: A praGmatic intraclass Evaluation trial

Acronym

GOLDEN-AGE



Primary objective

To compare the proportion of patients treated with each SGLT2 inhibitor who achieved the individualized HbA1c target without level-3 hypoglycemia at the end of the study (24 months). Individualized HbA1c targets were defined according to international recommendations.

How to treat a patient with type 2 diabetes?



Combination therapy

Multiple drugs to correct multiple pathophysiological defects



Treat the mechanism

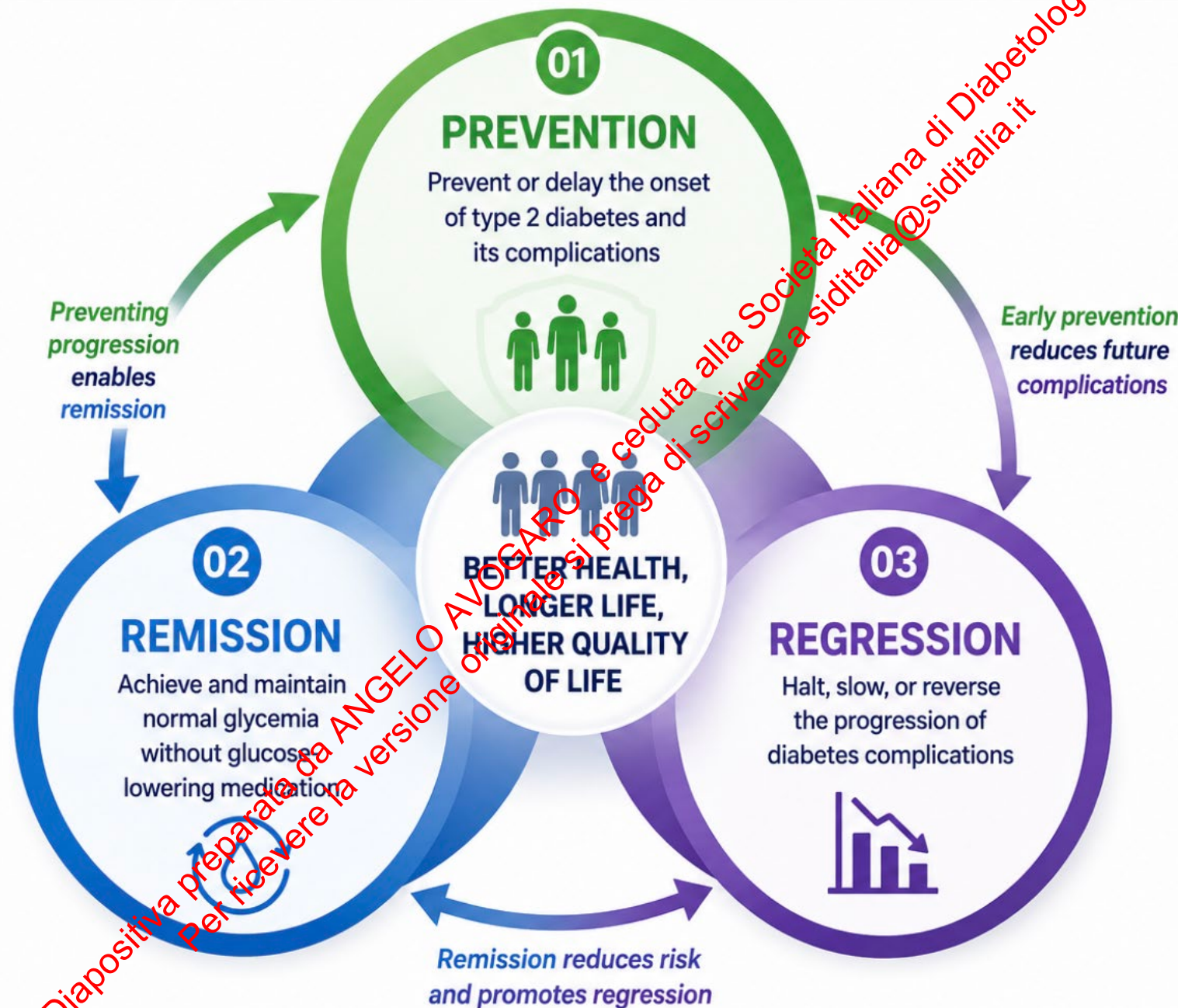
Based on pathophysiology, not on circulating plasma glucose



Strike early

Strike strong, strike early

Diapositiva preparata da ANGELO AVOGARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



GLIMPLES Study

GLp-1ra for sIMPLification in DiabetES

- 14,141 T2D initiating GLP-1RA
- Followed for mean 4.0 years

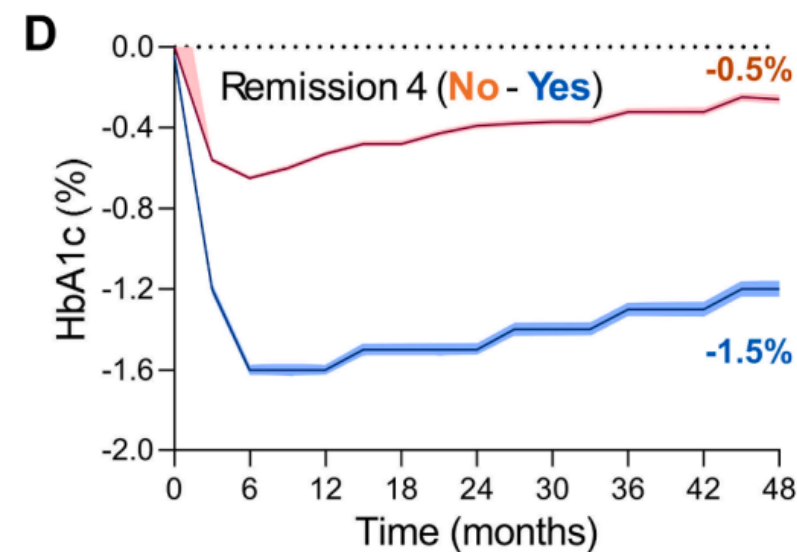
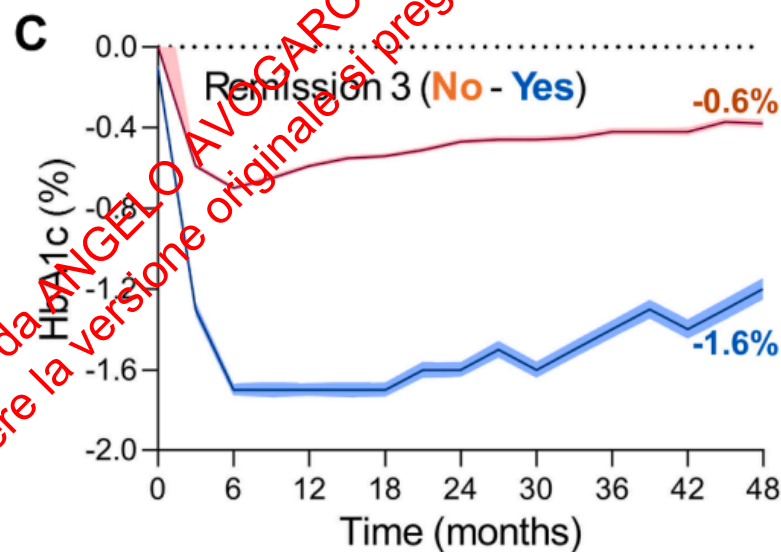
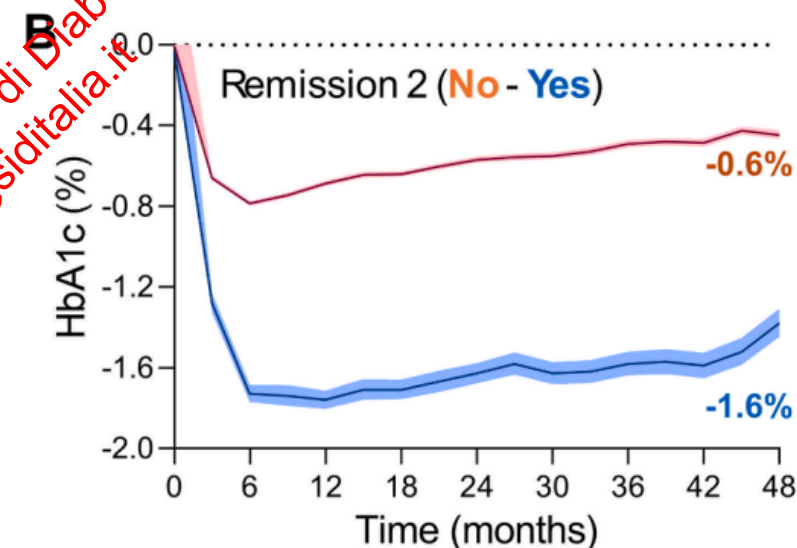
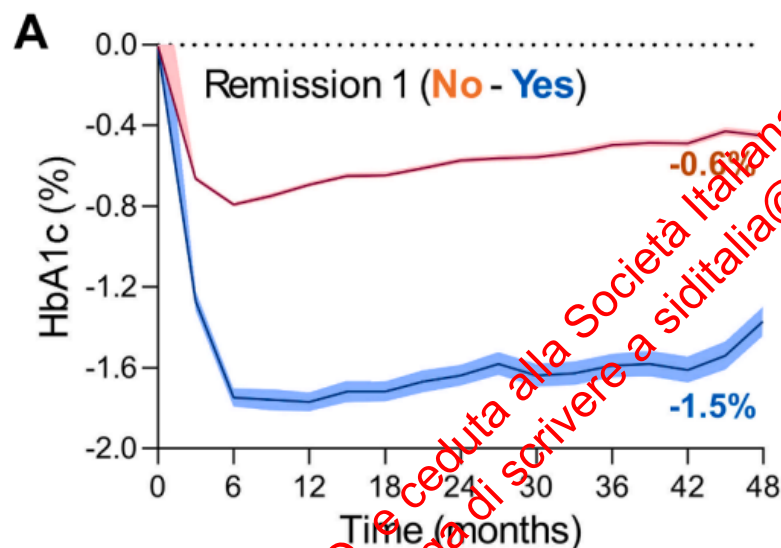
Endpoints

- HbA1c
- Weight
- Lipids, eGFR, UACR
- Complications

Remission 1	HbA1c <6.5% that persists for ≥3 months in the absence of glucose-lowering pharmacotherapy
Remission 2	HbA1c <6.5% that persists for ≥3 months in the absence of glucose-lowering pharmacotherapy except GLP-1RA
Remission 3	HbA1c <6.5% that persists for ≥3 months in the absence of new glucose-lowering pharmacotherapy compared to the baseline.
Remission 4	HbA1c <6.5% that persists for ≥3 months irrespectively of the glucose-lowering medication regimen.

Type 2 diabetes remission after initiation of GLP-1 receptor agonists: frequency, characteristics, and outcomes using multiple definitions in an observational study

Gian Paolo Fadini,^{a,b,*} Andrea Giaccari,^{c,d} Fabio Broglio,^e Laura Nollino,^f Bruno Fattor,^g Roberto Anichini,^h Giancarla Meregalli,ⁱ Angelo Avogaro,^a and Agostino Consoli,^{j,k} GLIMPLES Study Investigators



Diapositiva preparata da ANGELO AVOGARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

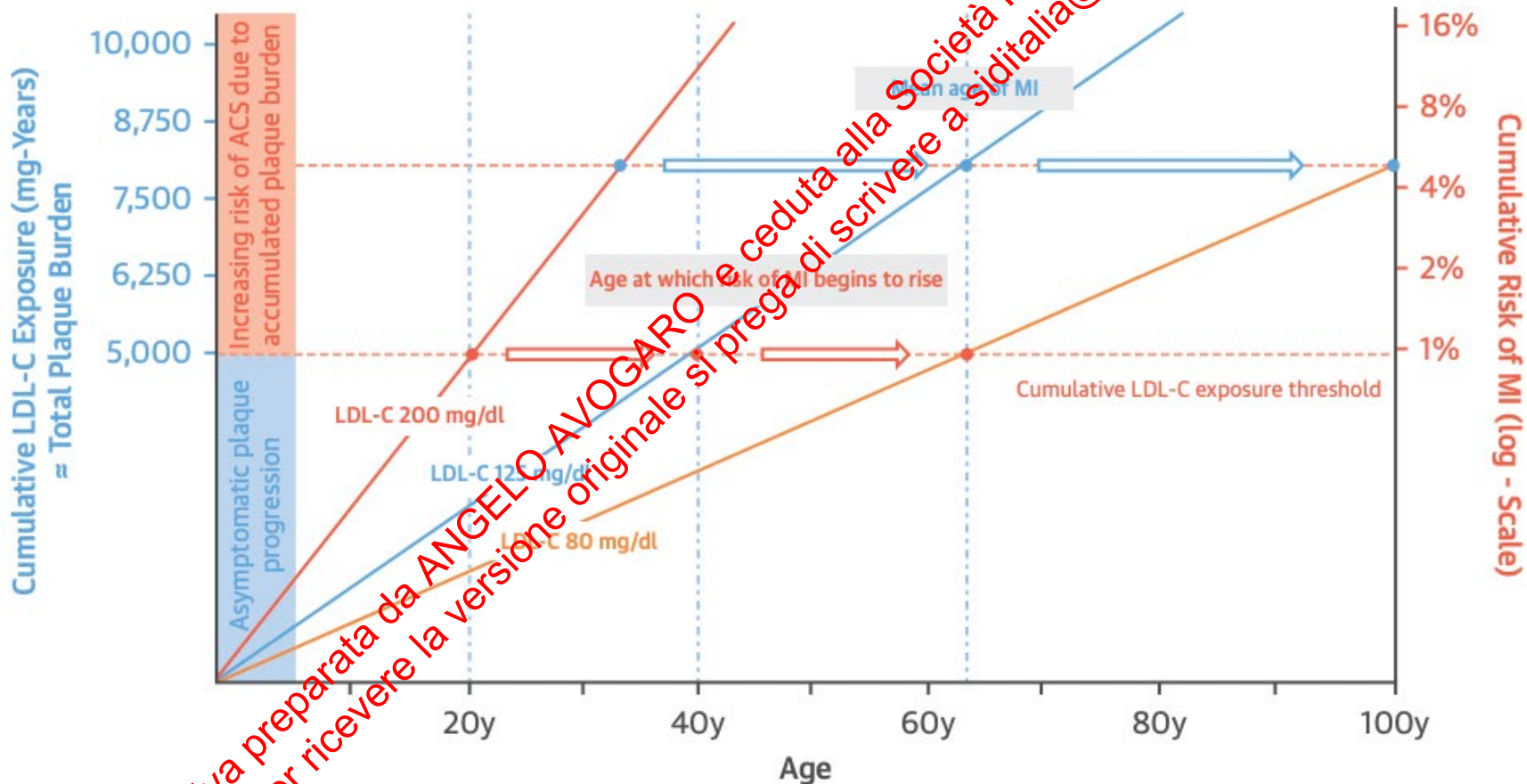
Progressione, stabilizzazione o regressione?

Complicanza	Trial chiave	Effetto	Entità
Retinopatia	DCCT/EDIC	Riduzione progressione	-76% (DCCT); persistente a 18 anni EDIC
Nefropatia	DCCT/EDIC, ADVANCE, Steno-2	Riduzione incidenza/progressione	-21% (ADVANCE), -50% (Steno-2, 3.8 aa)
Neuropatia	DCCT/EDIC	Riduzione incidenza	-30% (EDIC 13-14 aa)
Infarto miocardico	UKPDS 91, Steno-2	Riduzione (legacy effect)	-17% (UKPDS 91 24 aa); -53% eventi CV (Steno-2)
Mortalità totale	UKPDS 91, Steno-2	Riduzione	-10% (UKPDS 91); HR 0.54 (Steno-2 13 aa)
Scompenso cardiaco	Steno-2 21 aa	Riduzione ospedalizzazioni	Significativa post-hoc
Remissione T2DM	DiRECT, Lean et al.	Regressione vera	~46% in remissione a 1 aa con -15 kg

Diapositiva preparata da ANGELO AVOGARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Il danno cardiovascolare e d'organo non dipende solo dall'entità del fattore di rischio in un dato momento, ma dalla sua integrale nel tempo

FIGURE 2 Cumulative Effect of LDL on Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease

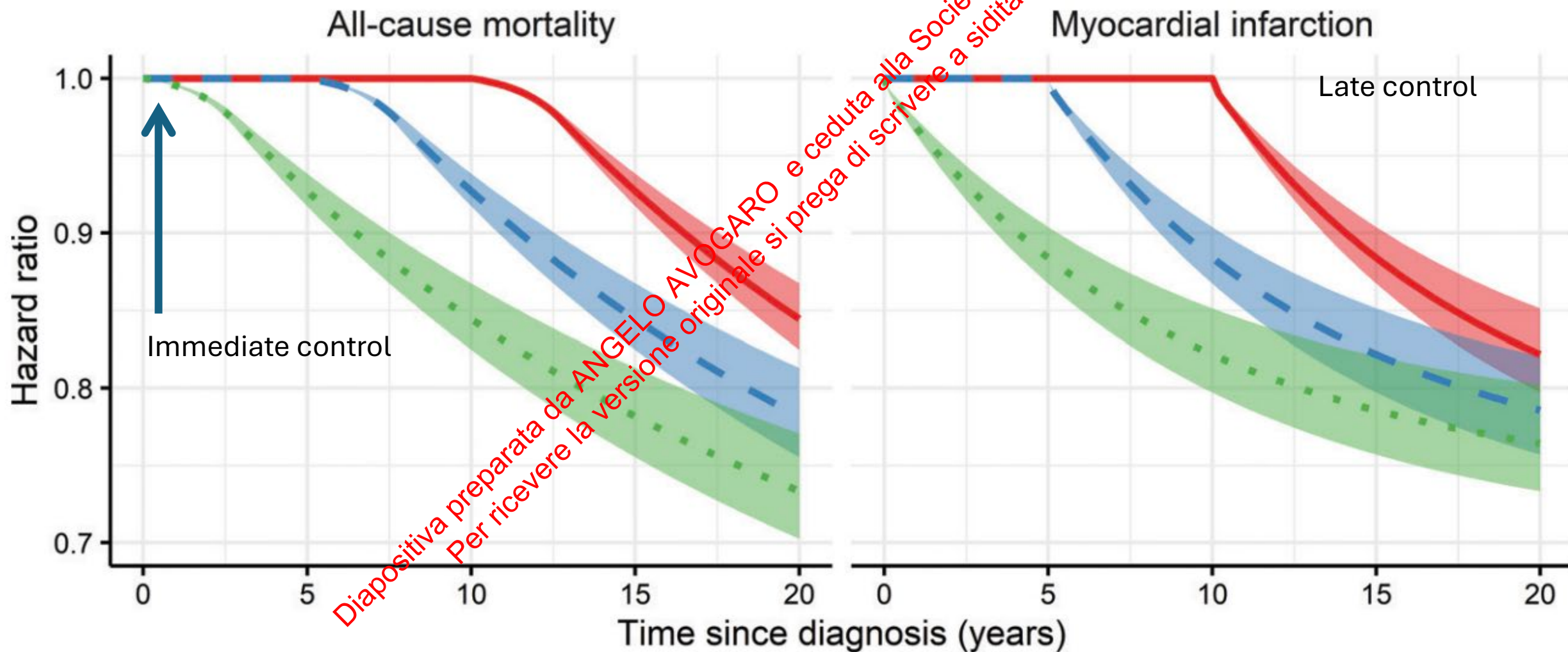




Historical HbA_{1c} Values May Explain the Type 2 Diabetes Legacy Effect: UKPDS 88

Diabetes Care 2021;44:2231–2237 | <https://doi.org/10.2337/dc20-2439>

Marcus Lind,^{1,2} Henrik Imberg,³
Ruth L. Coleman,⁴ Olle Nerman,³ and
Rury R. Holman⁴



Conclusioni



Colpire precocemente

Intervenire tempestivamente sul target terapeutico specifico riduce il danno d'organo nel lungo periodo.



Il tempo conta

Il danno cardiovascolare dipende dall'integrale del fattore di rischio nel tempo, non solo dal suo valore puntuale (legacy effect).



Trattare il meccanismo

La terapia di combinazione mirata al meccanismo patogenetico, non solo al sintomo, massimizza la protezione d'organo.



Evidenze robuste

DCCT/EDIC, UKPDS, ADVANCE, Steno-2 e DiRECT confermano riduzioni significative di complicanze e, in casi selezionati, remissione.

Diapositiva preparata da ANGELO AVOGARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it