



Come personalizzare (senza molte evidenze)



Enzo Bonora

Università di Verona - Accademia Nazionale Virgiliana
Società Italiana di Diabetologia



Dichiarazione di interessi (ultimi 20 anni)

Attività di consulenza

Abbott, AstraZeneca, Bayer, Becton Dickinson, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Bruno Farmaceutici, Daiichi-Sankyo, Janssen, Johnson&Johnson, Lilly, MSD, Mundipharma, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Sanofi, Servier, Takeda

Finanziamenti alla ricerca

AstraZeneca, Genzyme, Menarini Diagnostics, Novo Nordisk, Roche Diagnostics, Takeda

Sostegno nell'organizzazione di congressi, convegni, seminari

Tutte le aziende del settore

Interessi finanziari (azioni)

AstraZeneca, Lilly, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi

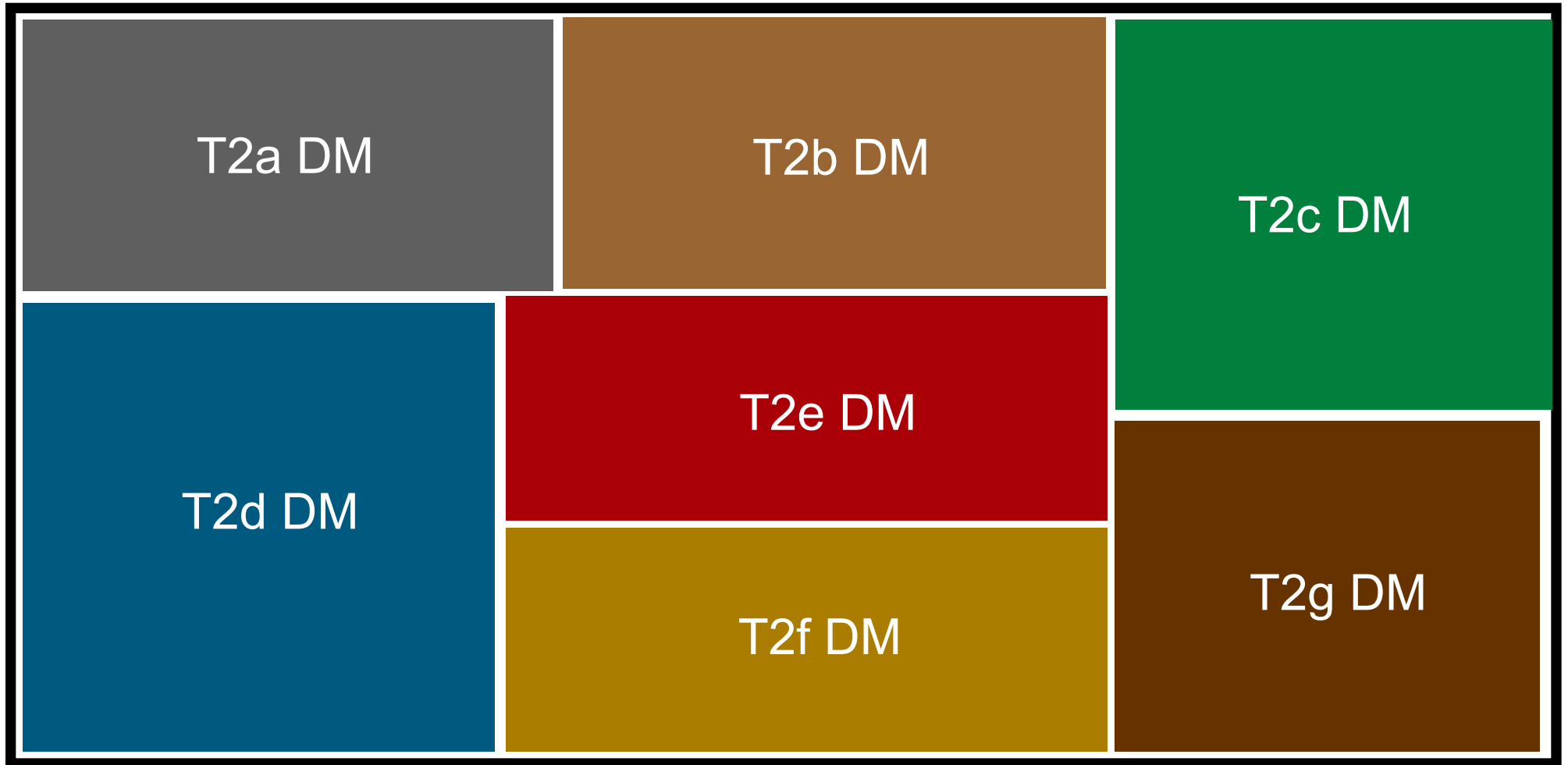
Sembra diabete tipo 2 ma non lo è!!!

- LADA (~150.000-200.000 casi in Italia)
- Monogenico (~30.000-40.000 casi in Italia)
- Diabete pancreatogenico (~50.000-100.000 casi in Italia)
- Diabete secondario a varie patologie (es. ipercorticismo) (???)

Circa 1 su 10-15 casi non lo è. La diagnosi va ripensata ma la terapia potrebbe non essere diversa o molto diversa.

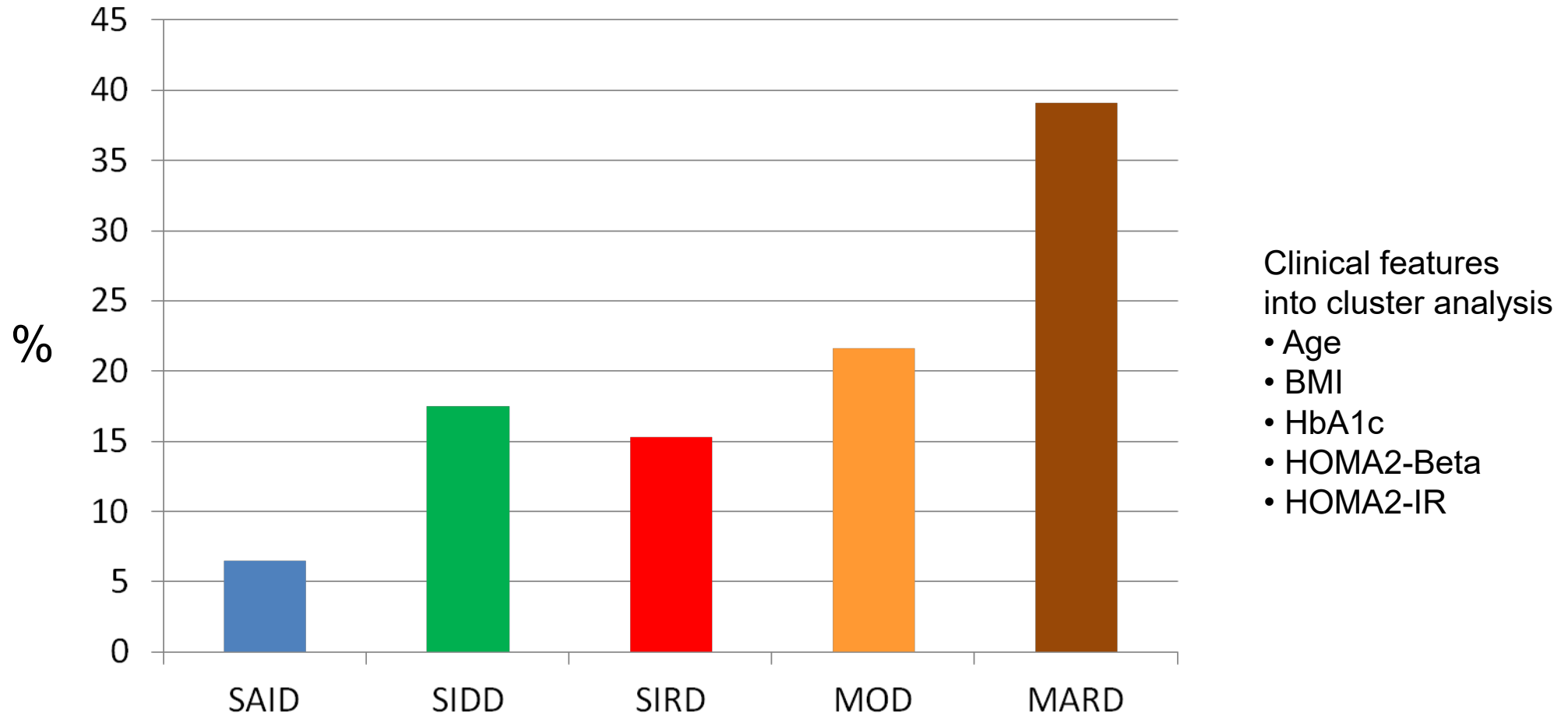
Diabete tipo 2

Un contenitore di malattie diverse



Subtypes of T2DM identified by cluster analysis

Ahlqvist E et al – Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6:361



N = 8980 newly diagnosed

Cluster 1 = SAID = severe autoimmune diabetes = early-onset, relatively low BMI, poor control, insulin deficiency, GADA +

Cluster 2 = SIDD = severe insulin-deficient diabetes = early-onset, relatively low BMI, poor control, insulin deficiency, GADA -

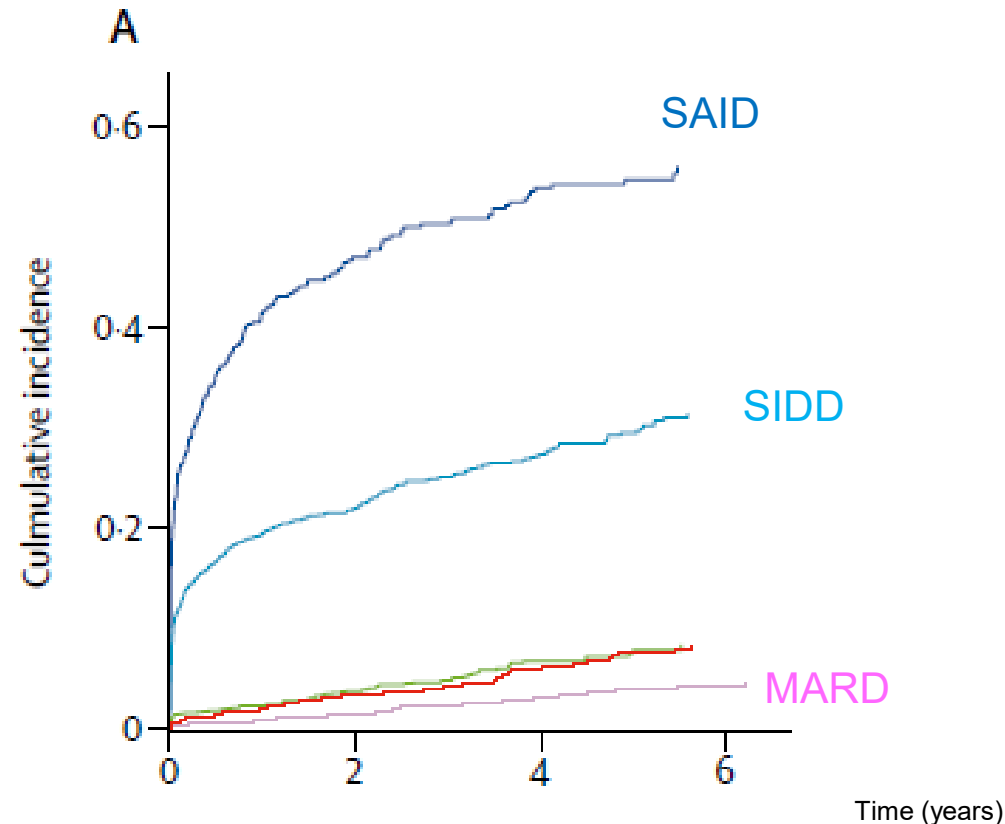
Cluster 3 = SIRD = severe insulin-resistant diabetes = high BMI, insulin resistance

Cluster 4 = MOD = mild obesity-related diabetes = high BMI, no insulin resistance

Cluster 5 = MARD = mild age-related diabetes = older age, lower BMI, no insulin resistance

Time to insulin therapy in subgroups (cluster) of patients with newly diagnosed T2DM

Ahlqvist E et al – Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6:361



N = 8980 newly diagnosed

Cluster 1 = SAID = severe autoimmune diabetes = early-onset, relatively low BMI, poor control, insulin deficiency, GADA +

Cluster 2 = SIDD = severe insulin-deficient diabetes = early-onset, relatively low BMI, poor control, insulin deficiency, GADA -

Cluster 3 = SIRD = severe insulin-resistant diabetes = high BMI, insulin resistance

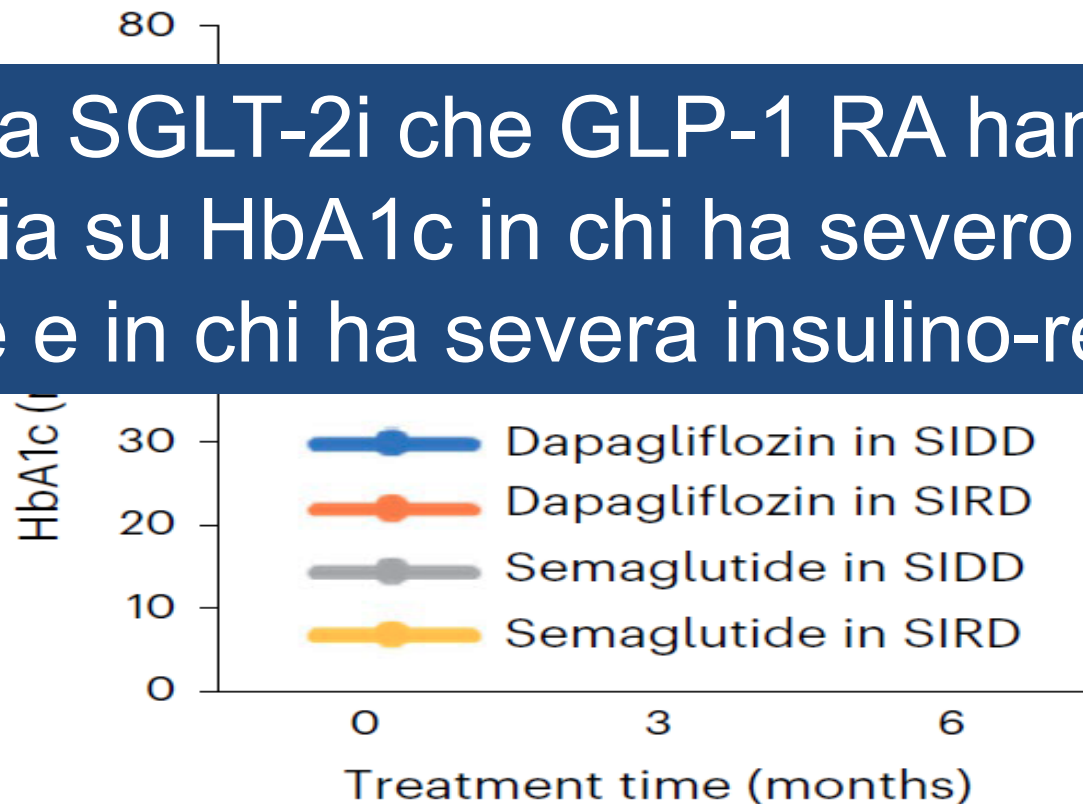
Cluster 4 = MOD = mild obesity-related diabetes = high BMI, no insulin resistance

Cluster 5 = MARD = mild age-related diabetes = older age, lower BMI, no insulin resistance

Both dapagliflozin and semaglutide have similar efficacy in SIDD vs. SIRD patients with T2DM

Dwibedi C et al – Nat Metab 2024; 6:50

Sia SGLT-2i che GLP-1 RA hanno pari efficacia su HbA1c in chi ha severo deficit beta-cellulare e in chi ha severa insulino-resistenza



n=239 newly diagnosed on metformin

Subtypes of T2DM identified by cluster analysis

VNDS - Bonadonna RC, Trombetta M, Bonora E et al - ADA poster 2019

CLUSTER – DIABETES DENOMINATION	CLUSTERING VARIABLES (Mean±SD)				
	N (F)	AGE (years)	BMI (kg/m ²)	HOMA2-B	HOMA2-IR
1 – Early Onset (EOD)	156 (34)	46.2±6.7 [¶]	30.6±4.0 [¶]	107±45 [§]	2.65±0.78 [¶]
2 – Severe Insulin Deficient (SIDD)	148 (45)	57.9±8.5 [#]	26.7±3.7 [¶]	49.7±15 [¶]	1.75±0.58 [¶]
3 – Mild Age Related (MARD)	285 (91)	65.2±5.3 [¶]	28.2±3.1 [¶]	96.7±29 [§]	2.35±0.61 [¶]
4 – Obese Insulin Resistant (OIRD)	150 (63)	58.7±7.3 [#]	36.4±5.5 [¶]	130±51 [¶]	4.05±1.3 [¶]
TOTAL – Type 2 (T2DM)	739 (233)	58.4±9.8	30.0±5.3	96.4±45	2.64±1.1 [¶]

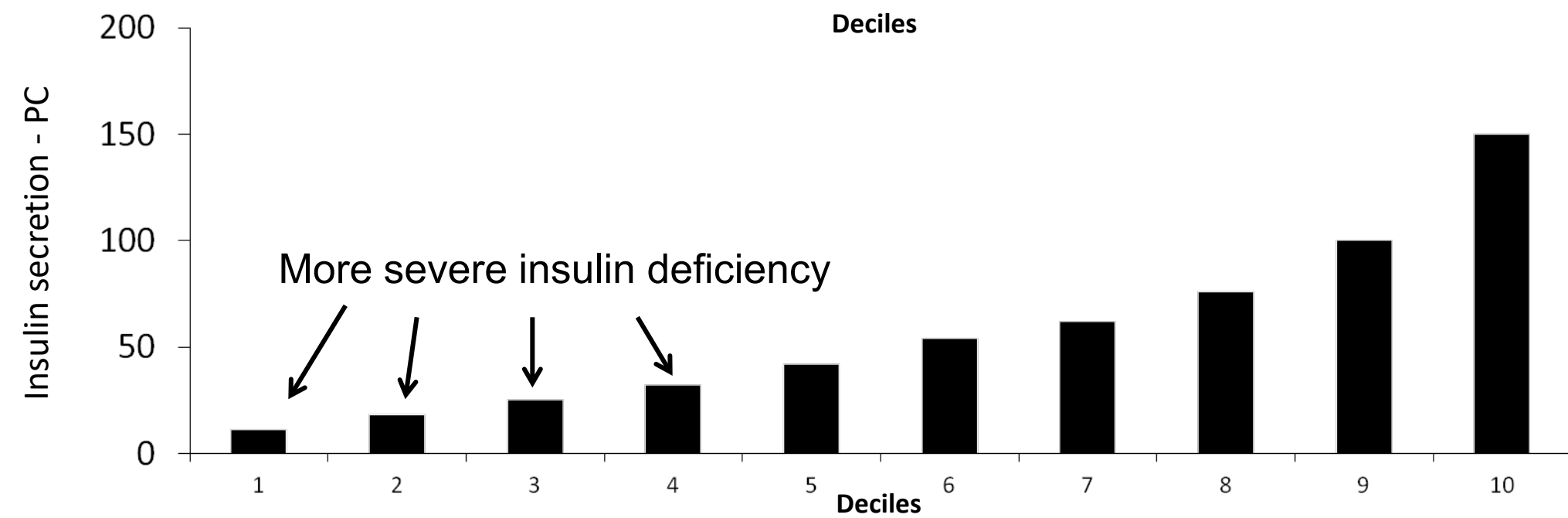
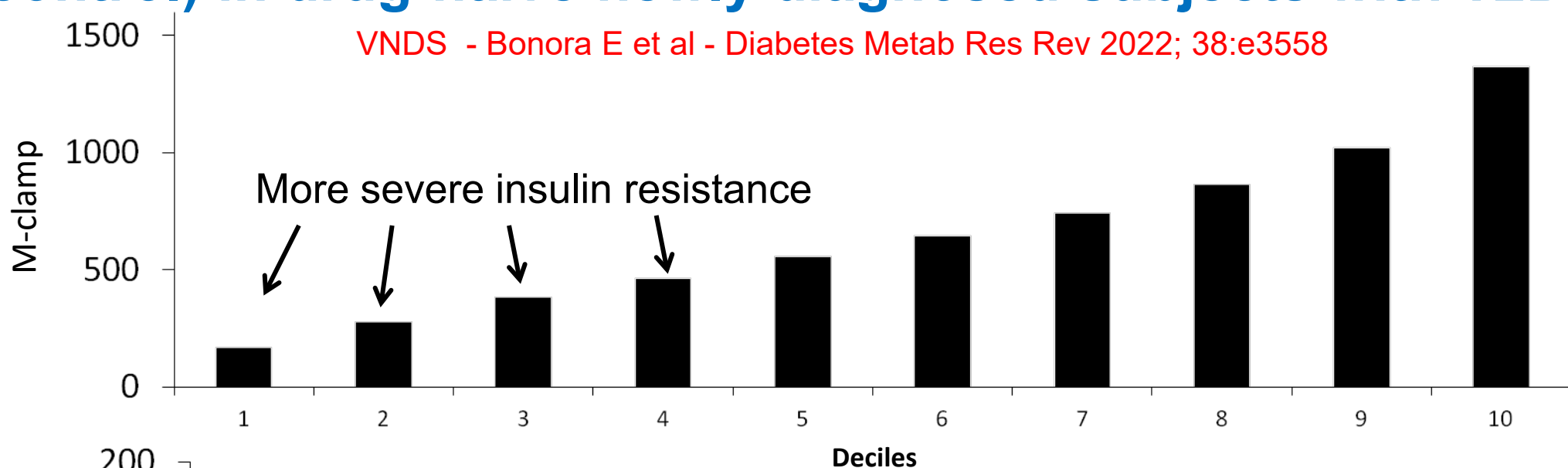
CLUSTER – DIABETES DENOMINATION	KIDNEY AND LIVER FUNCTION PARAMETERS (Mean±SD)				
	eGFR	Albuminuria (µg/min)	AST (U/l)	ALT (U/l)	γGT (U/l)
1 – Early Onset (EOD)	93±20*	57±270	22±11 [⊖]	36±20 [⊗]	40±33 [⊖]
2 – Severe Insulin Deficient (SIDD)	90±23*	16±30	19±11 [⊖]	29±17 ⁺	40±40 [⊖]
3 – Mild Age Related (MARD)	79±17°	23±128	21±9.6 [⊖]	27±13 ⁺	37±44 [⊖]
4 – Obese Insulin Resistant (OIRD)	80±22°	43±257	26±14 [¶]	38±17 [⊗]	56±73 [¶]
TOTAL – Type 2 (T2DM)	84±8	32±186	22±11	32±17	42±49

CLUSTER – DIABETES DENOMINATION	Cardiovascular Disease (%)			Total Number (N)	P Value (χ ²)
	Absent	Mild (at least 1 vascular bed)	Overt (at least 1 vascular bed)		
1 – Early Onset (EOD)	26.1	63.4	10.4	134	0.0001
2 – Severe Insulin Deficient (SIDD)	12.0	75.2	12.8	125	
3 – Mild Age Related (MARD)	10.2	69.3	20.5	264	
4 – Obese Insulin Resistant (OIRD)	11.8	75.6	12.6	127	

CLUSTER – DIABETES DENOMINATION	Retinopathy (%)		Total Number (N)	P Value (χ ²)
	Absent	Present		
1 – Early Onset (EOD)	96.4	3.6	134	< 0.05
2 – Severe Insulin Deficient (SIDD)	91.5	8.5	129	
3 – Mild Age Related (MARD)	97.3	2.7	255	
4 – Obese Insulin Resistant (OIRD)	92.9	7.1	141	

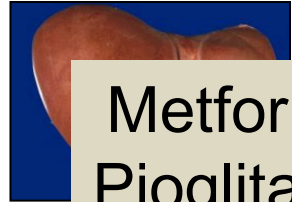
Insulin sensitivity and beta-cell secretion (proportional control) in drug-naïve newly diagnosed subjects with T2DM

VNDS - Bonora E et al - Diabetes Metab Res Rev 2022; 38:e3558



Fisiopatologia del diabete tipo 2

Adattato da DeFronzo



Metformina
Pioglitazone

Metformina
Pioglitazone
GLP-1 RA



GLP-1 RA
Sulfoniluree

Non abbiamo biomarker di rapido uso clinico per capire dove stanno i problemi del nostro paziente, sappiamo solo che senza disfunzione beta-cellulare lui/lei non avrebbe il diabete



Metformina
Pioglitazone

Tessuto adiposo
Produce sostanze diabetogene (insulino-resistenza, infiammazione)

GLP-1 RA
Inibitori DPP-4
Acarbosio

Intestino
Alterata produzione di ormoni incretinici
Flora batterica alterata



Inibitori
SGLT-2

Rene
Riassorbe troppo glucosio



GLP-1 RA

Cervello
Alterazione di alcune centraline di controllo

Glycemic phenotypes in treated T2DM

Bonora E et al - Diabetologia 2006; 49:846

Mean Pre-prandial: **good**=<110; **fair**=110-160; **poor** >160 mg/dl

Mean Post-prandial increase: **satisfactory**=<40; **exaggerated** ≥40 mg/dl

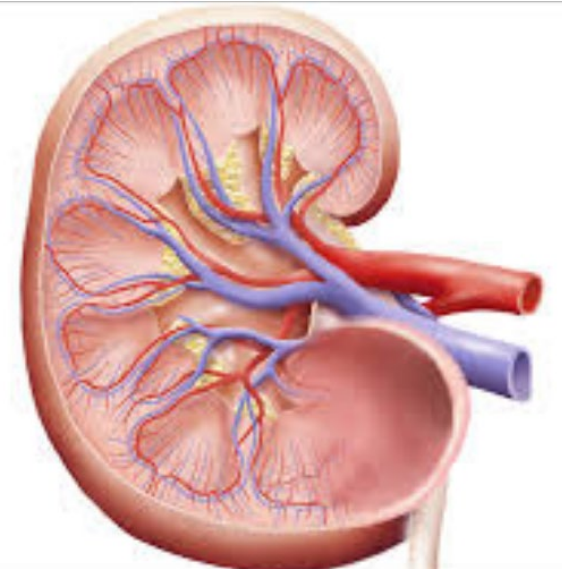
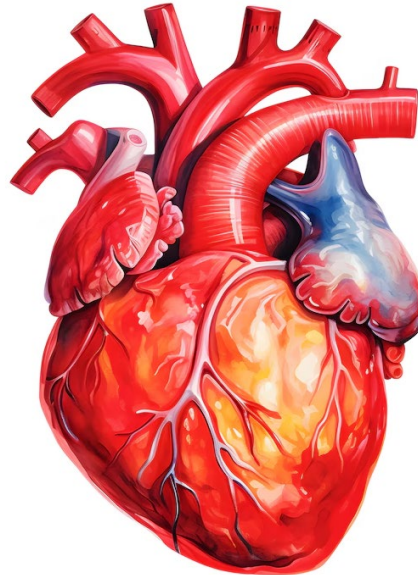
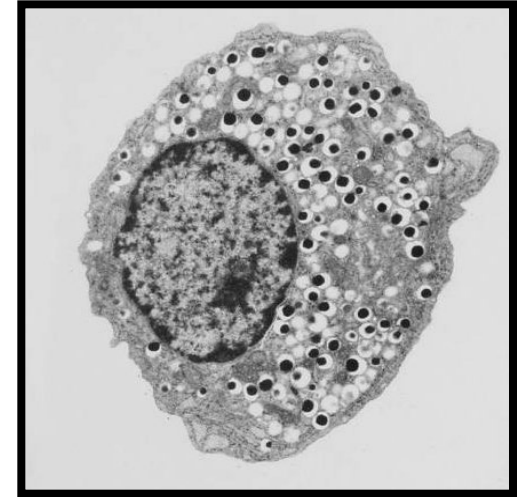
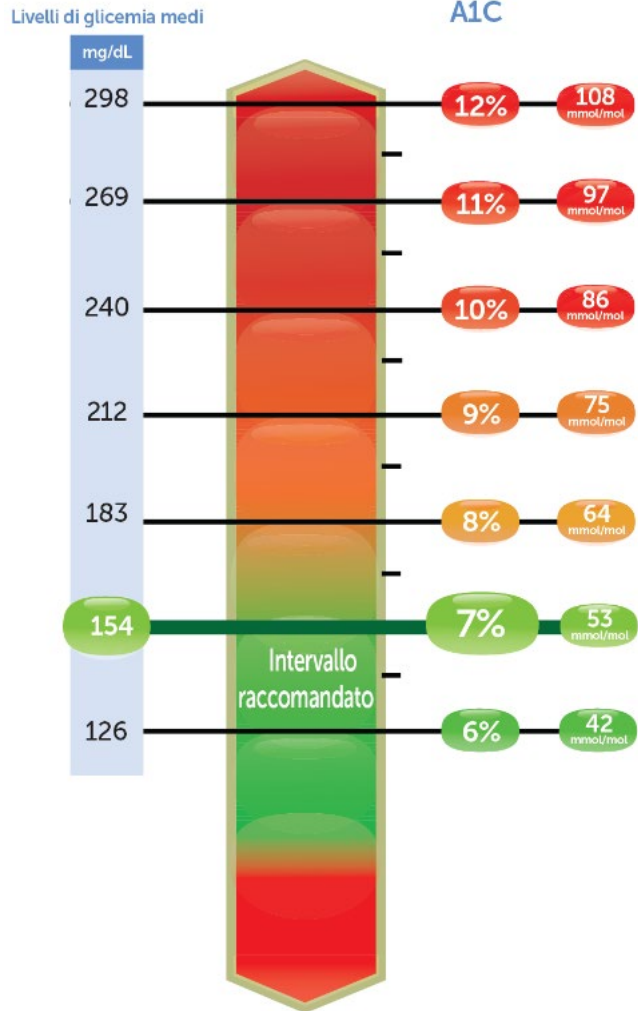
Abbiamo farmaci non insulinici più adatti all'iperglicemia a digiuno e altri più adatti ai picchi glicemici post-prandiali?

Iperglicemia a digiuno:
metformina, SGLT-2i, pioglitazone, sulfoniluree

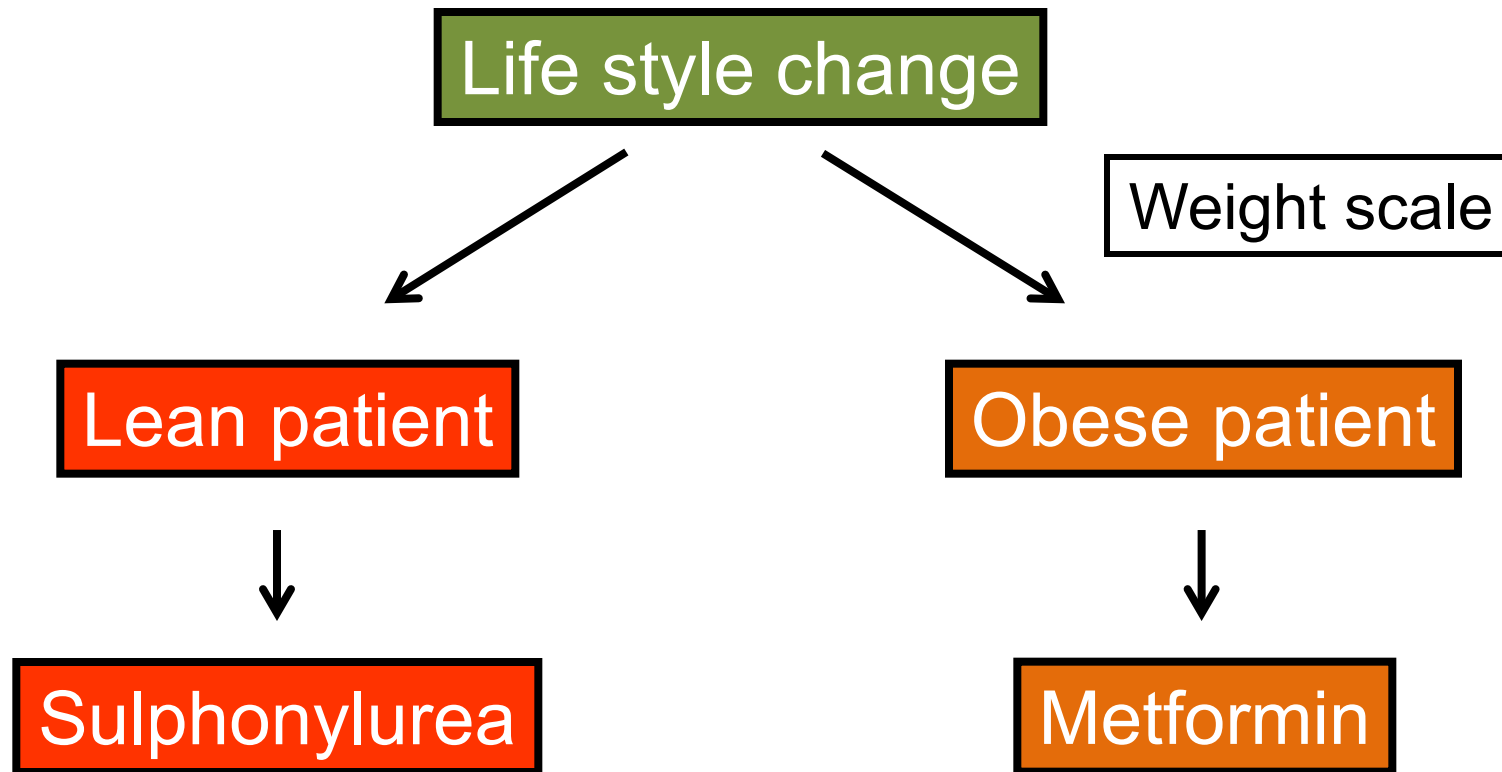
Iperglicemia post-prandiale:
DPP-4i, GLP-1 RA, acarbosio

Post	Satist.	Exagg.	Satist.	Exagg.	Satist.	Exagg.

Priorità fra i vari obiettivi di cura



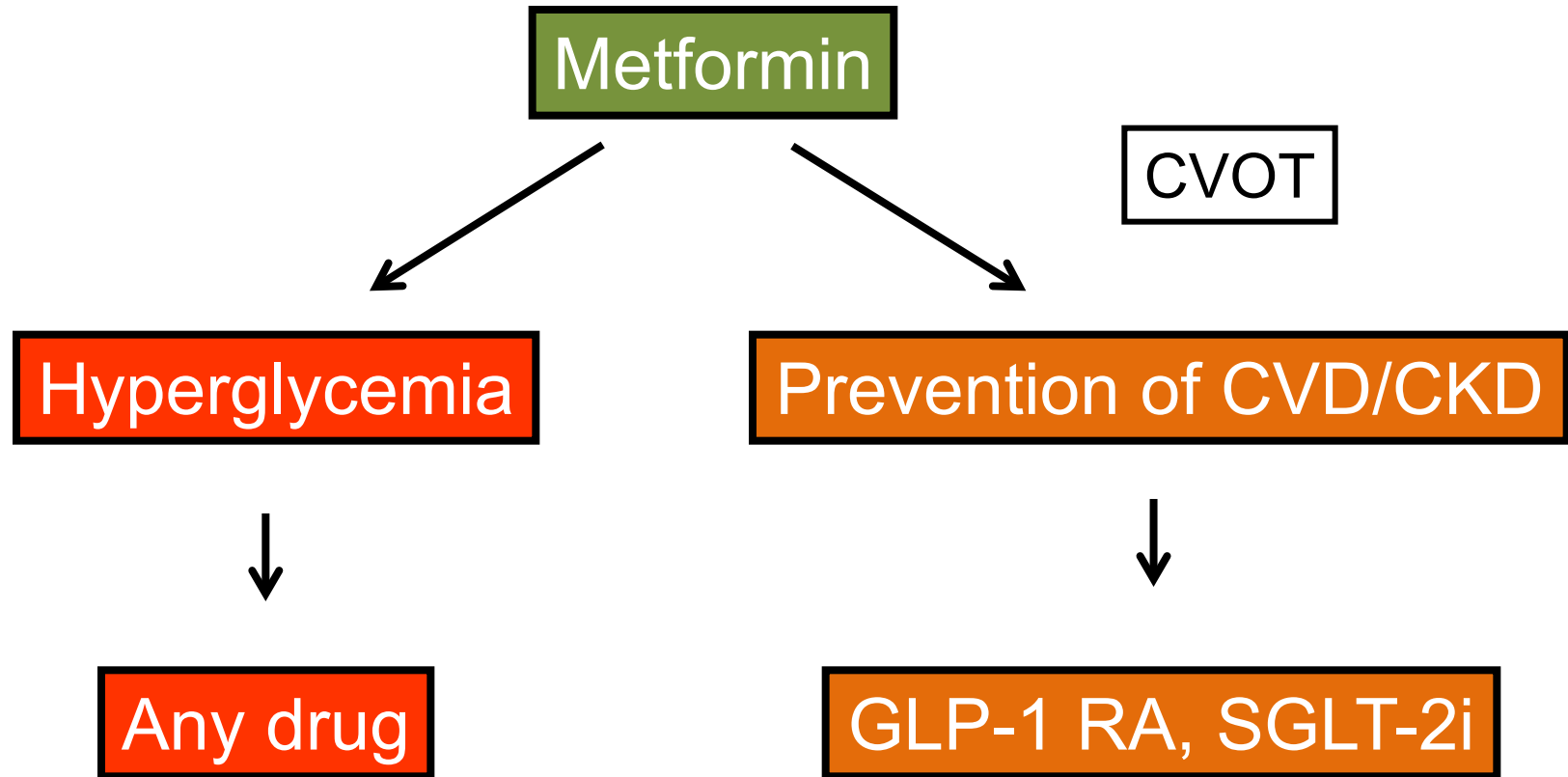
T2DM therapy personalization in the Eighties - Focus on body weight



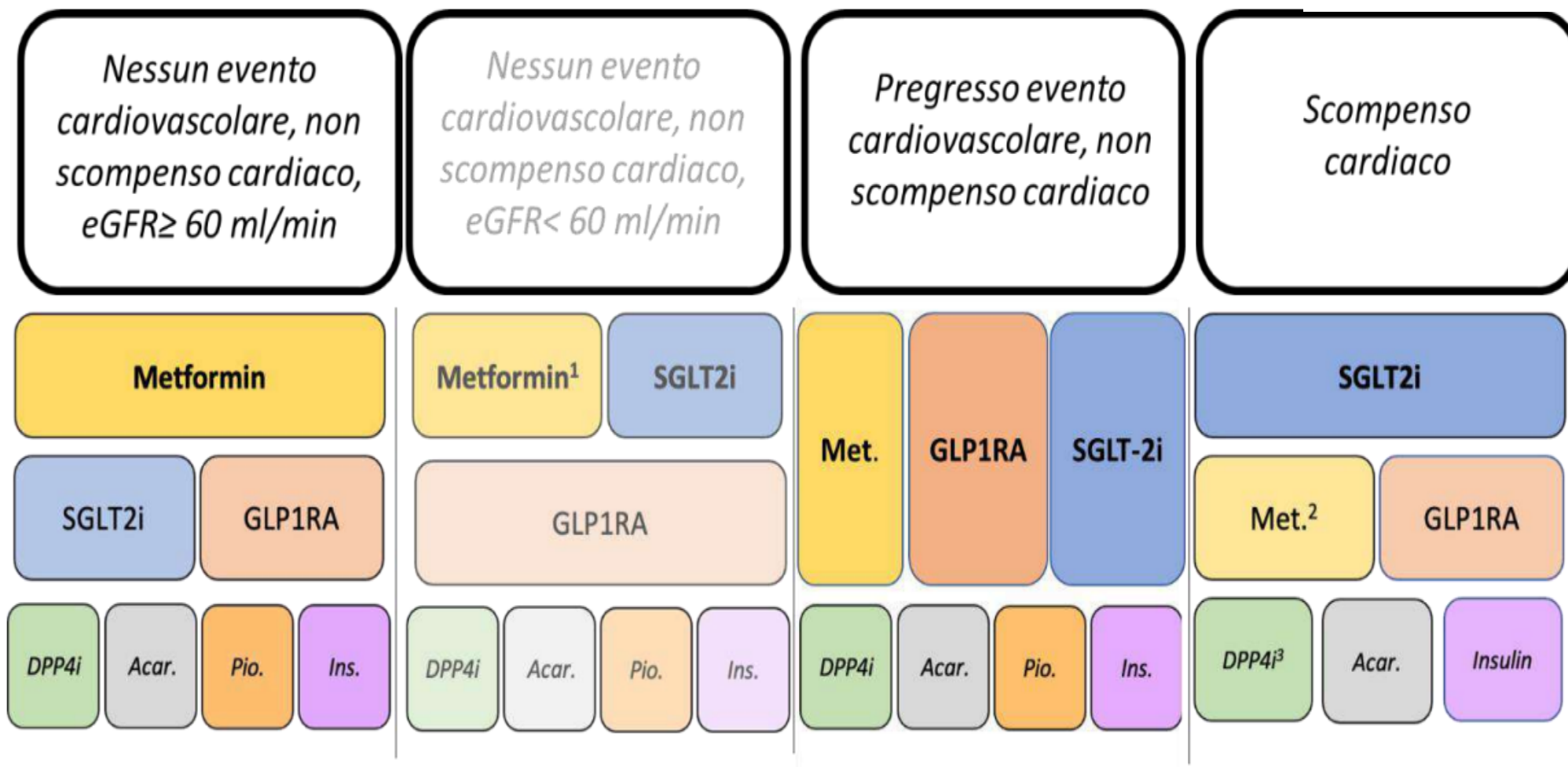
A body weight-driven selection of medicines

T2DM therapy personalization in 2025

Focus on CVD and CKD



A CVD/CKD-driven selection of medicines



¹Se la metformina non è controindicata per ridotto eGFR.

²Se la metformina non è controindicata per ridotta funzione cardiaca.

³Eccetto saxagliptin che non è indicato in caso di scompenso cardiaco.

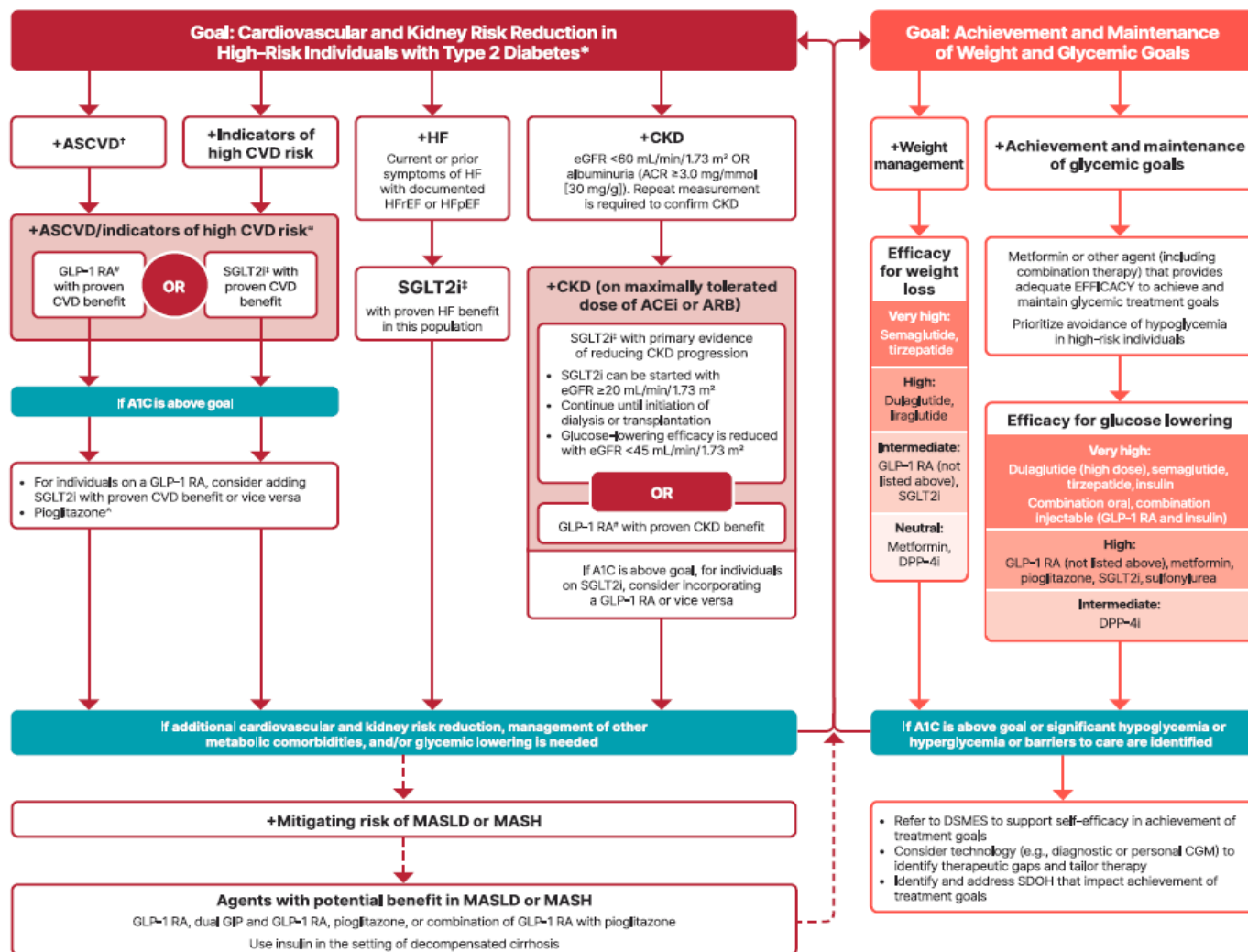
La raccomandazione sui pazienti con eGFR < 60ml/min è debole per carenza di studi clinici effettuati su questa popolazione

Si raccomanda la deprescrizione di sulfanilurre e glinidi

Terapia dell'iperglicemia nel diabete tipo 2

ADA Standards of Care 2025

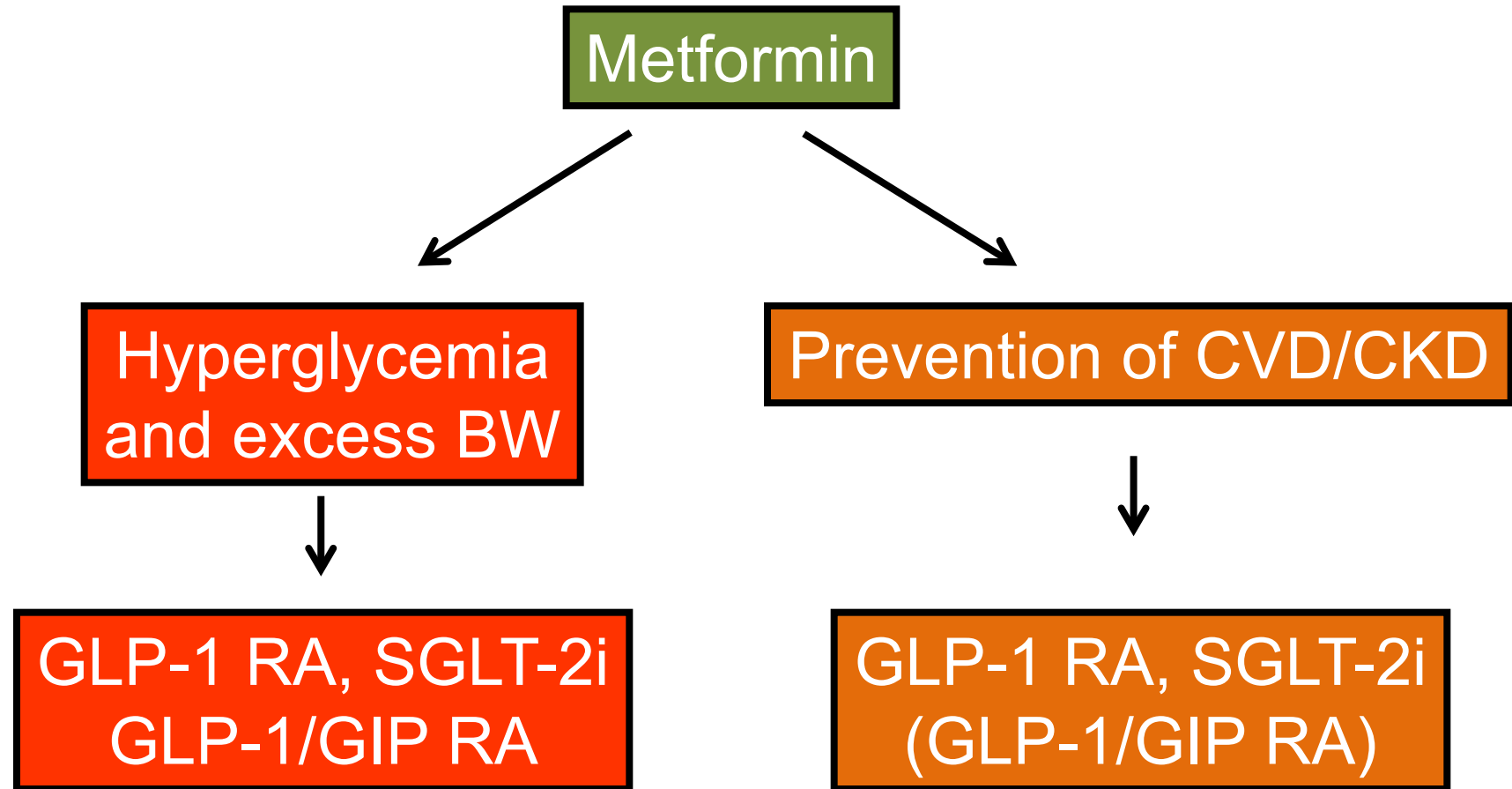
CVD/CKD
SGLT-2
GLP-1 RA



HbA1c/BW
GLP-1 RA
GLP-1/GIP RA
SGLT-2

T2DM therapy personalization in 2025

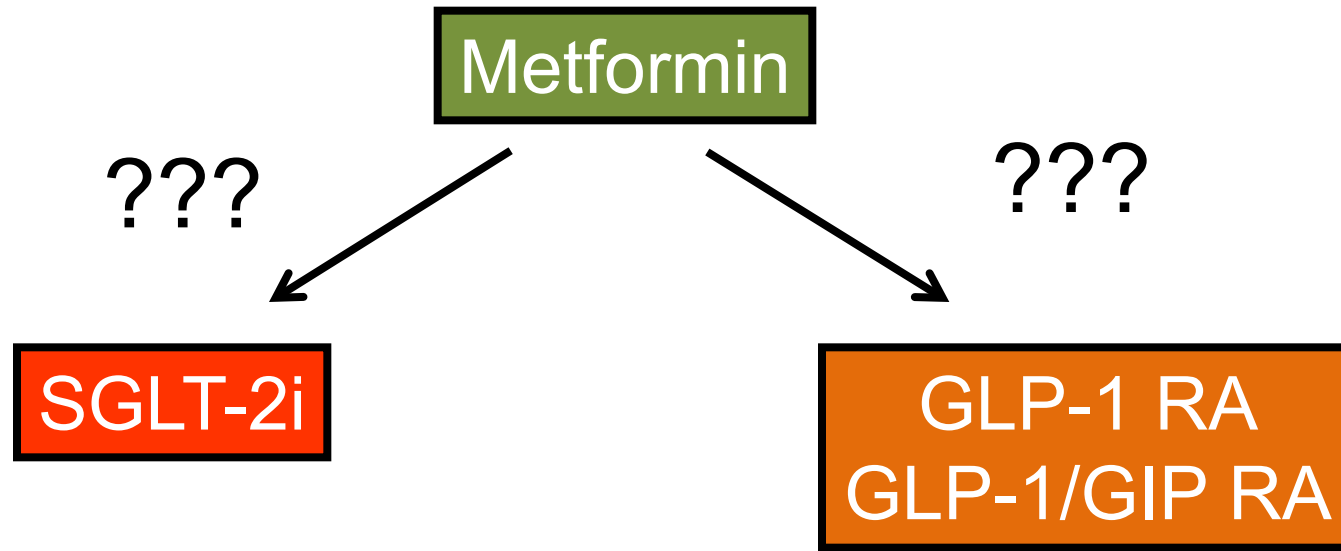
Focus on CVD and CKD but also on hyperglycemia and excess body weight



A holistic care-driven selection of medicines

T2DM therapy personalization in 2025

The great dilemma



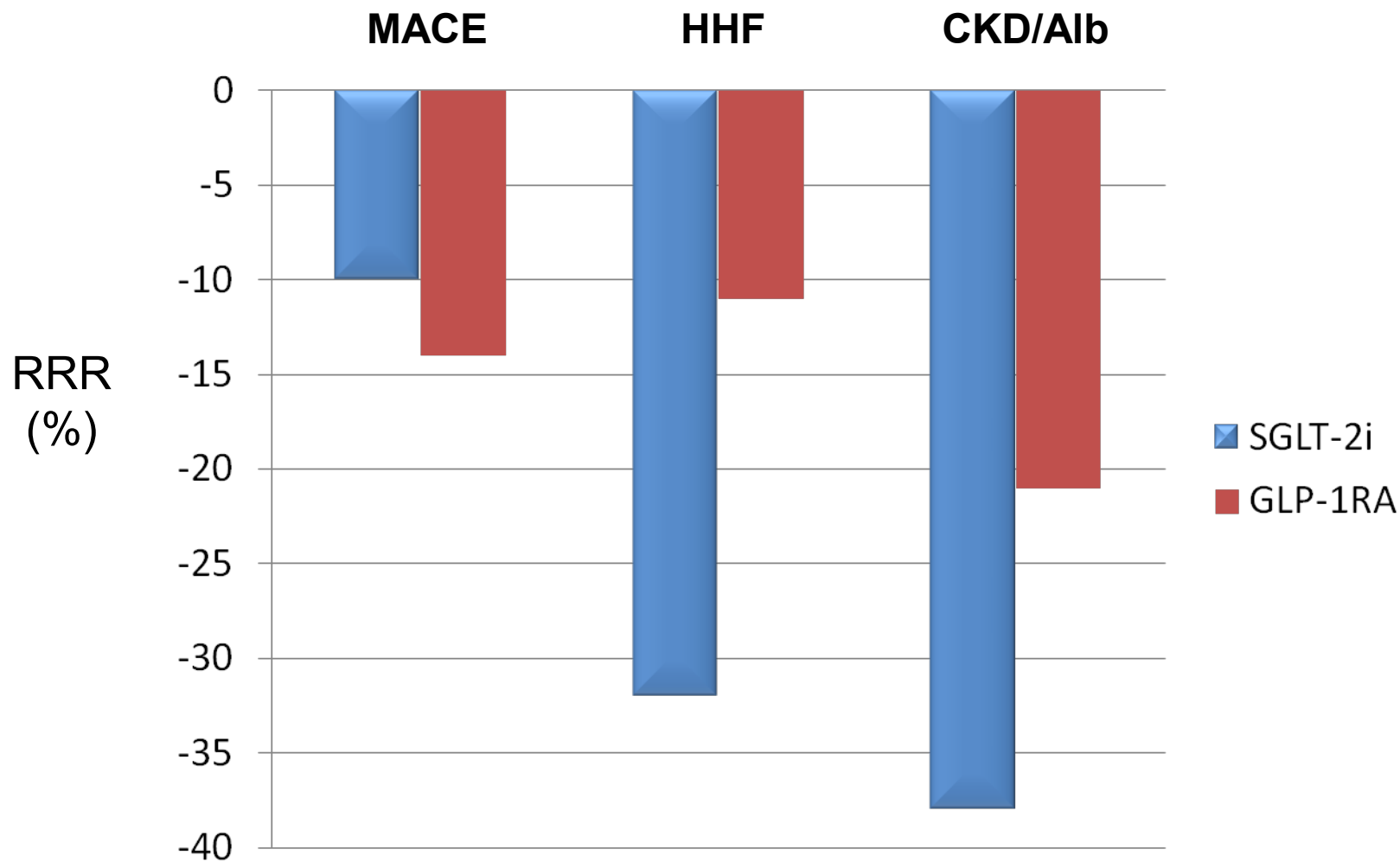
A play of chance-driven selection of medicines?

CVD/CKD in CVOT con SGLT2i oppure GLP-1RA

Confronto indiretto di metanalisi

SGLT-2i - Meta-analisi di McGuire - JAMA Cardiology 2021; 6:148

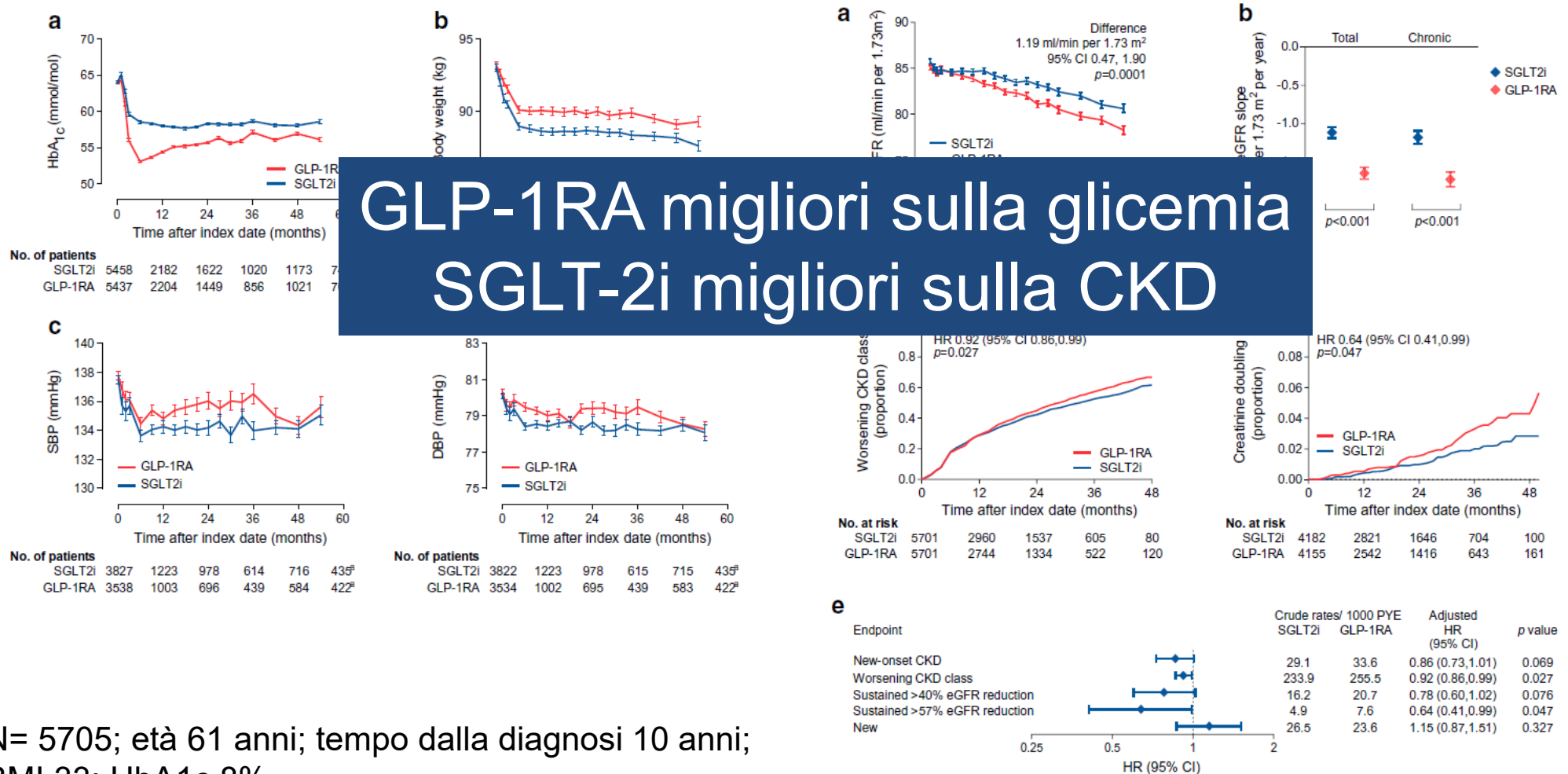
GLP-1RA - Meta-analisi di Sattar - Lancet Diabetes Endocrinol 2021; 9:653



HbA1c/BW/BP e CKD - SGLT2i vs. GLP-1RA

Studio osservazionale con PSM

DARWIN-RENAL - Fadini GP et al - Diabetologia Care 2024; 67:2585



N= 5705; età 61 anni; tempo dalla diagnosi 10 anni;
BMI 33; HbA1c 8%

CVD/CKD - SGLT2i vs. GLP-1RA

Studio osservazionale con PSM

Dati amministrativi della Lombardia - Baviera M et al - Cardiovasc Diabetol 2022; 21:162

a	GLP-1RA Events (%)	SGLT-2i Events (%)	HR (95%, CI)
Outcomes			
Death	694 (4.0)	777 (4.5)	0.88 (0.79-0.98)
MACE-3	850 (4.9)	863 (5.6)	0.87 (0.80-0.96)

GLP-1RA migliori su CVD in prevenzione primaria
 Pareggio su CVD in prevenzione secondaria
 SGLT-2i migliori su CKD

Precedenti di CVD

b	GLP-1RA Events (%)	SGLT-2i Events (%)	HR (95%, CI)
Outcomes			
Death	324 (9.2)	337 (9.7)	0.94 (0.81-1.10)
MACE-3	414 (11.8)	416 (11.9)	0.99 (0.86-1.13)
MACE-4	522 (14.8)	539 (15.5)	0.97 (0.86-1.09)
Myocardial infarction	105 (3.0)	129 (3.7)	0.81 (0.62-1.05)
Stroke	47 (1.3)	53 (1.5)	0.89 (0.60-1.32)
Heart failure	208 (5.9)	209 (6.0)	1.00 (0.82-1.21)
Kidney failure	26 (0.7)	9 (0.3)	2.81 (1.36-6.36)

N= 41524; età 66 anni; tempo dalla diagnosi 10 anni

T2DM therapy personalization in 2025

Possible solution of the great dilemma

Metformin

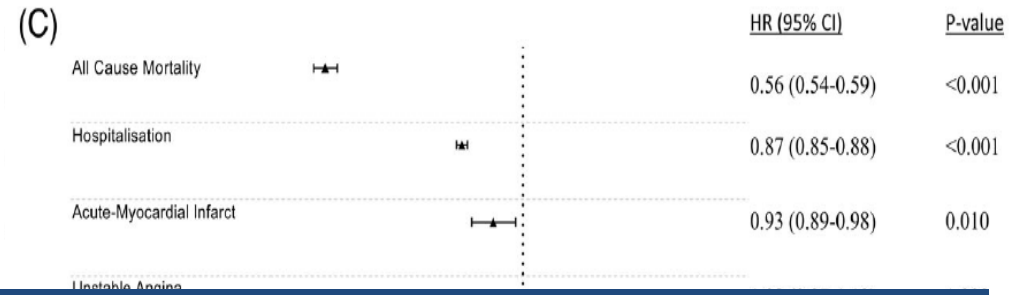
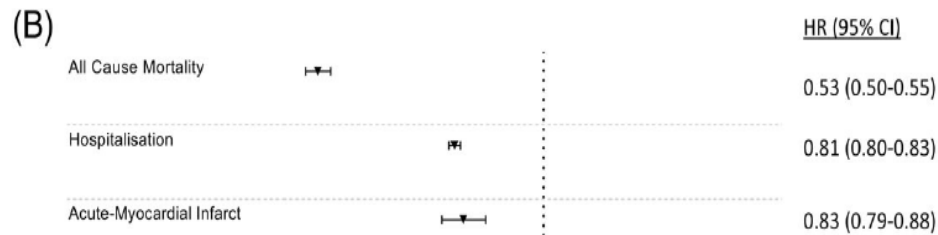


SGLT-2i + GLP-1 RA
(GLP-1/GIP RA)

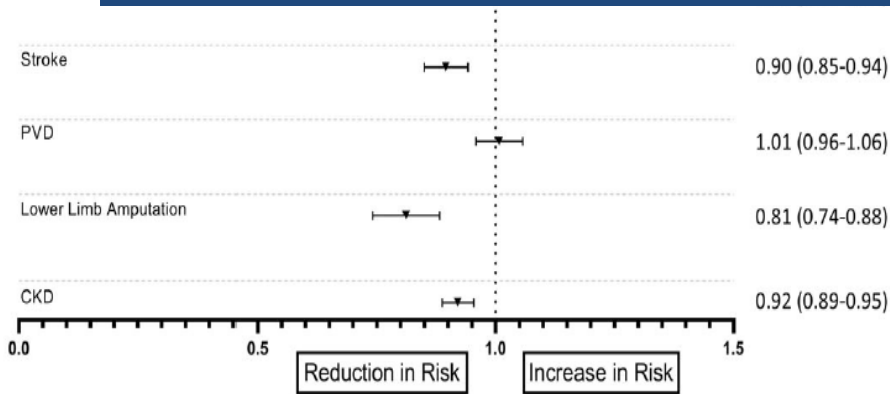
CVD/CKD - SGLT2i + GLP-1RA vs. farmaci singoli

Studio osservazionale retrospettivo con PSM

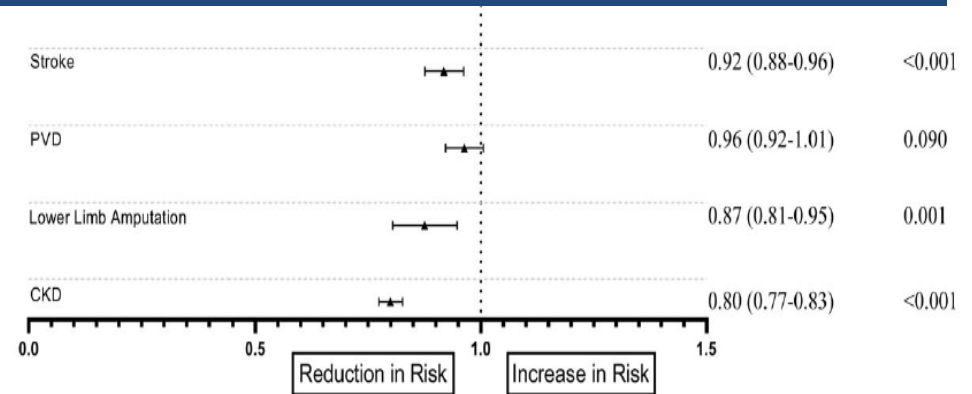
Riley DR et al - DOM 2023; 25:2897



La combinazione sembra migliorare la prevenzione cardiovascolare e renale



SGLT-2i + GLP-1RA **SGLT-2i singolo**

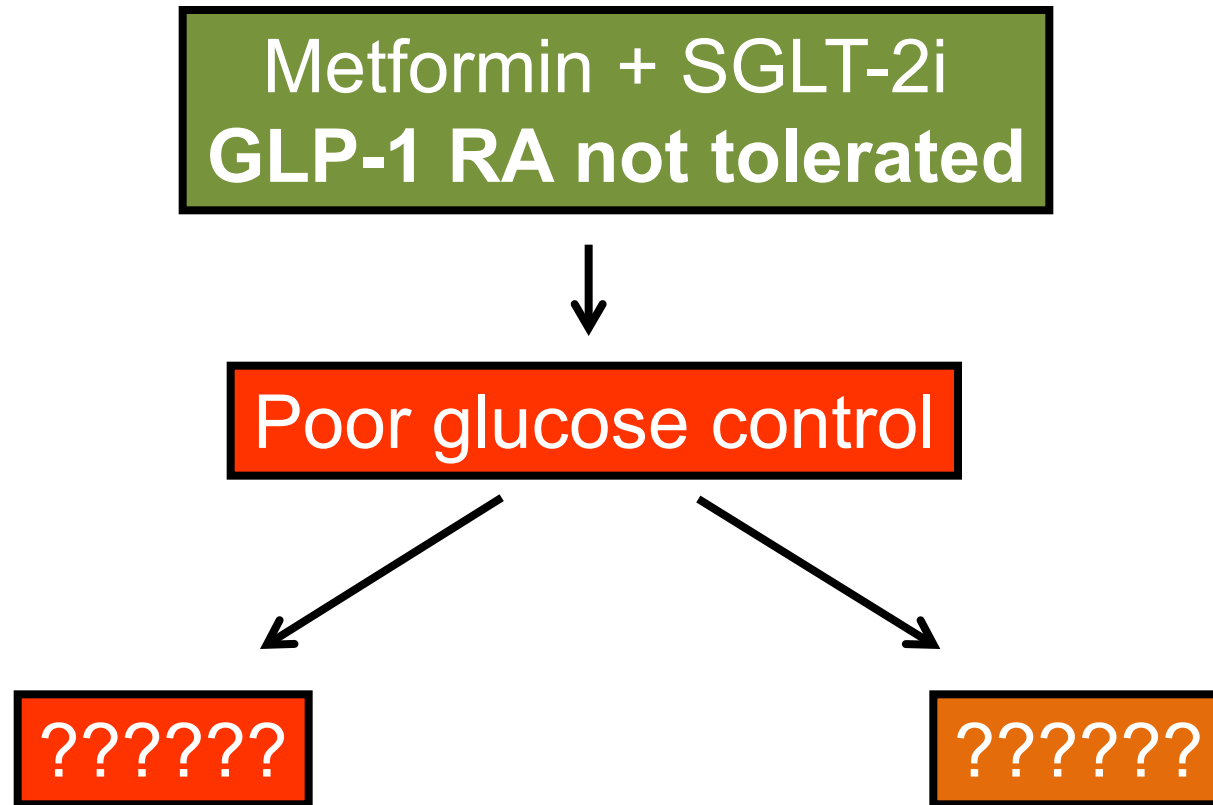


SGLT-2i + GLP-1RA **GLP-1RA singolo**

N=100.000 per gruppo

T2DM therapy personalization in 2025

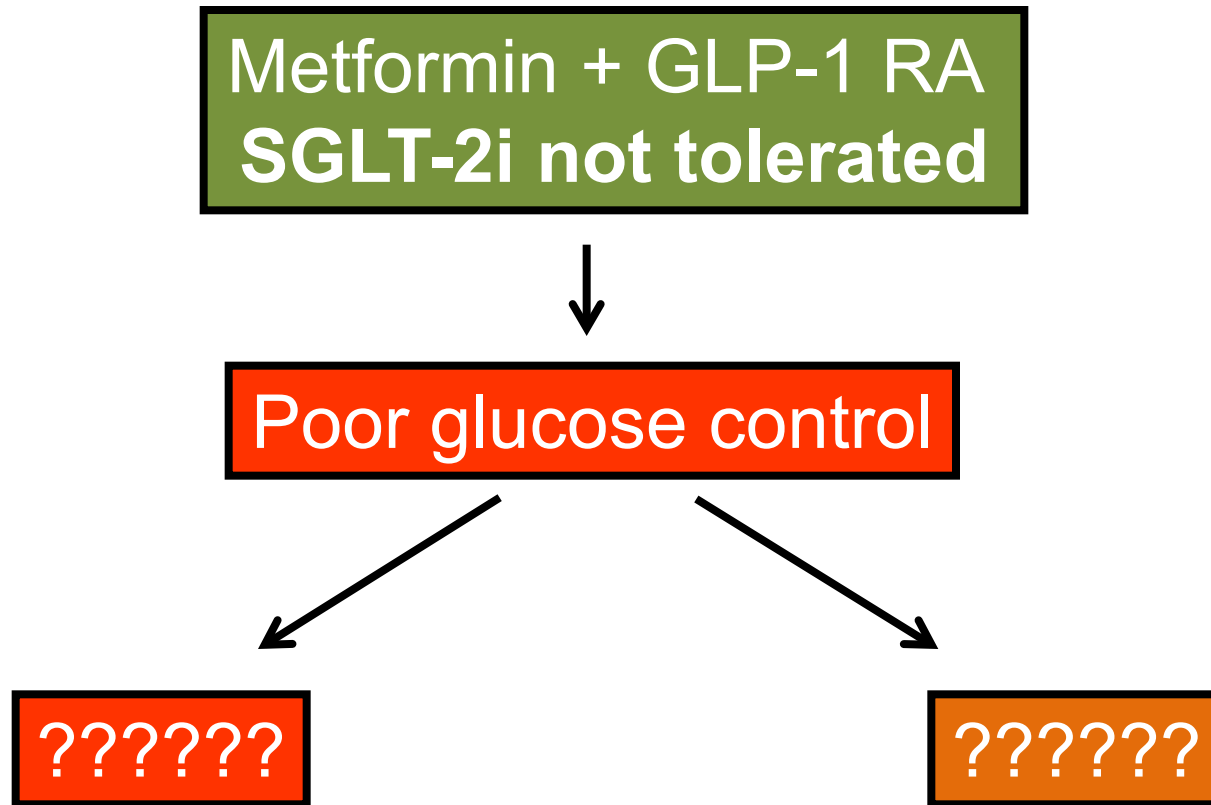
Further dilemma (n.1)



An “artist touch”-driven selection of medicines

T2DM therapy personalization in 2025

Further dilemma (n.2)



An “artist touch”-driven selection of medicines

Altre associazione con SGLT2i o GLP-1RA ed endpoint cardiovascolari o renali

	SGLT-2i	GLP-1 RA
+ DPP-4i	No dati	Associazione senza alcuna logica
+ Pioglitazone	Forse benefici CVD addizionali	Forse benefici CVD addizionali
+ Sulfoniluree/Glinidi	No dati	No dati
+ Acarbosio	No dati	No dati
+ Insulina	Analisi di sensibilità Stessi benefici	Sottoanalisi Stessi benefici

Associazione di pioglitazone con SGLT2i o GLP-1RA

Endpoint cardiovascolari - Studio osservazionale con PSM

Anson M et al - DOM 2024; 26:2606

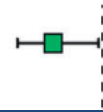
(A) Clinical outcome p value HR (95% CI)

Death 0.499 1.12 (0.80-1.57)



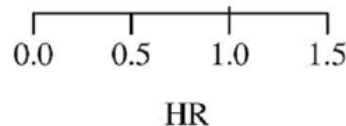
(B) Clinical outcome p value HR (95% CI)

Death 0.035 0.77 (0.60-0.98)



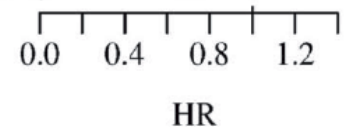
Pioglitazone in aggiunta a SGLT-2i oppure in aggiunta a GLP-1RA potrebbe migliorare l'esito CVD

TIA/Stroke 0.213 0.75 (0.48-1.18)



Met/Pio**/GLP-1RA** **Met/GLP-1RA**
N=4552 **N=4552**

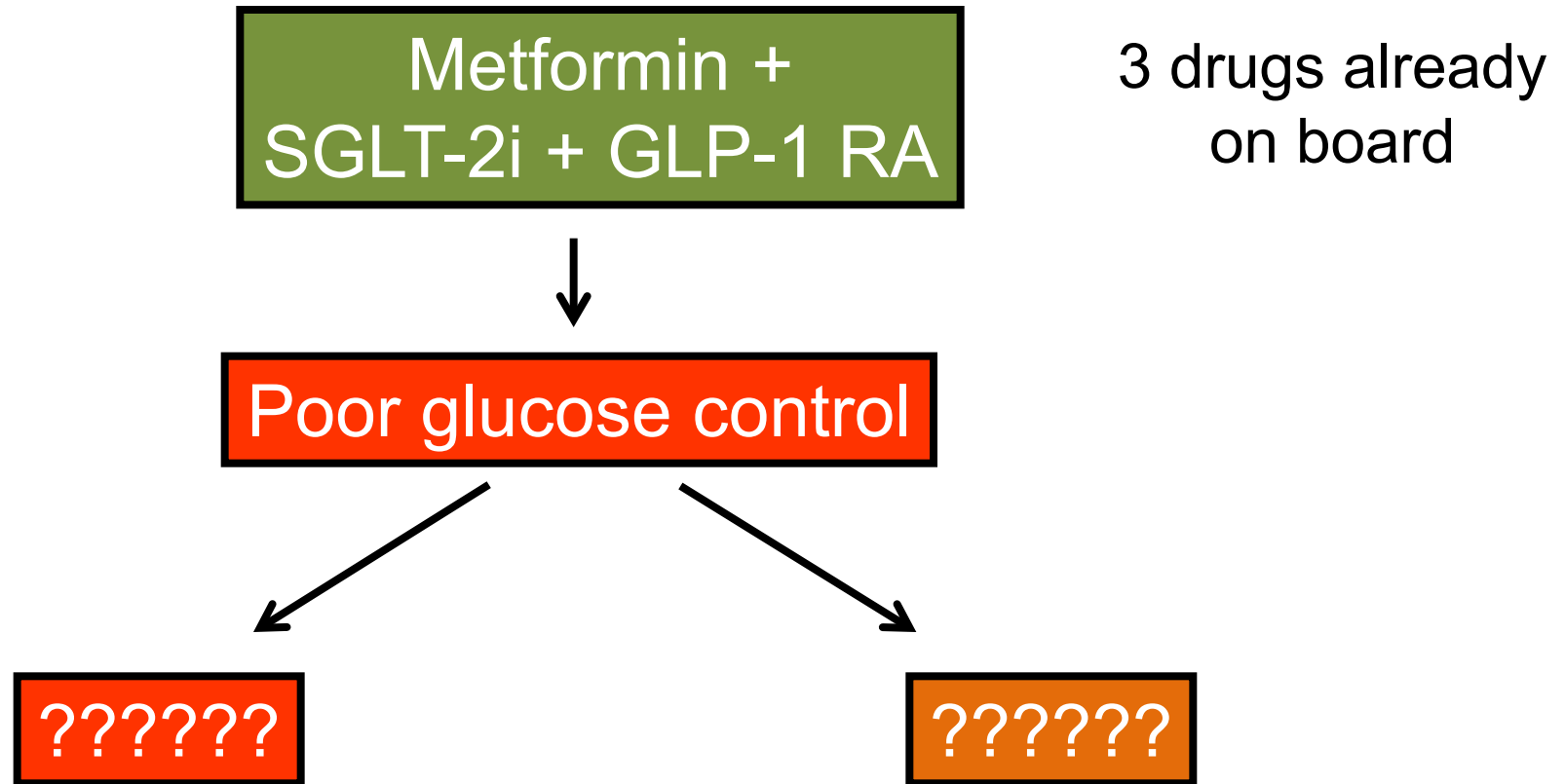
TIA/Stroke 0.035 0.71 (0.52-0.98)



Met/Pio**/SGLT-2i** **Met/SGLT-2i**
N=8063 **N=8063**

T2DM therapy personalization in 2025

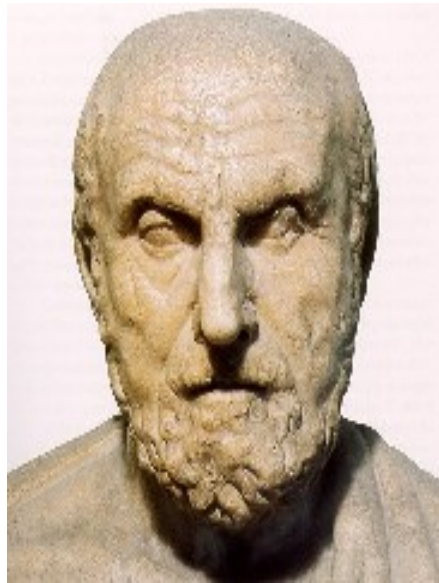
Further dilemma (n.3)



An “artist touch”-driven selection of medicines

A strong commitment in diabetes care

Primum non nocere (Hippocrates, 460-370 BC)



Main untoward effects of anti-diabetic agents

	GI side effects	Weight Gain	Oedema HF	Bone Fractures	Genital infections	Pancreatitis	Hypo
Metformin	Yes						
SU		Yes					Yes
Acarbose	Yes						
Repaglinide		Yes					Yes
Pioglitazone		Yes	Yes	Yes (women)			
GLP-1 RA	Yes					(Yes)	
DPP-4 inhibitor						(Yes)	
SGLT-2 inhibitor					Yes		

Warning or contraindications of anti-diabetic agents according to organ failure

	Heart Failure	Respiratory Failure	Liver Failure	Kidney Failure
Metformin	(Yes)	(Yes)	(Yes)	Yes
Sulphonylureas			Yes	Yes
Acarbose			Yes	Yes
Repaglinide			Yes	Yes but...
Pioglitazone	Yes		Yes	
GLP-1 RA			(Yes)	(Yes)
DPP-4 inhibitor			Yes (except LINA)	Titrate
SGLT-2 inhibitor			(Yes)	(Yes)

Main Interactions of anti-diabetic agents

	Warfarin	FANS	Antibiotics Antifungins	Fibrates	Digoxin	Others
Metformin						
Sulphonylurea	Yes	Yes	Yes	Yes		Yes
Acarbose					Yes	Yes
Repaglinide			Yes	Yes		
Pioglitazone				(Yes)		
GLP-1 RA						
DPP-4 inhibitor						
SGLT-2 inhibitor						

Vincoli e stranezze delle schede tecniche

Fra le combo DPP-4i/Met solo una (lina/met) permette la aggiunta di tutti gli altri

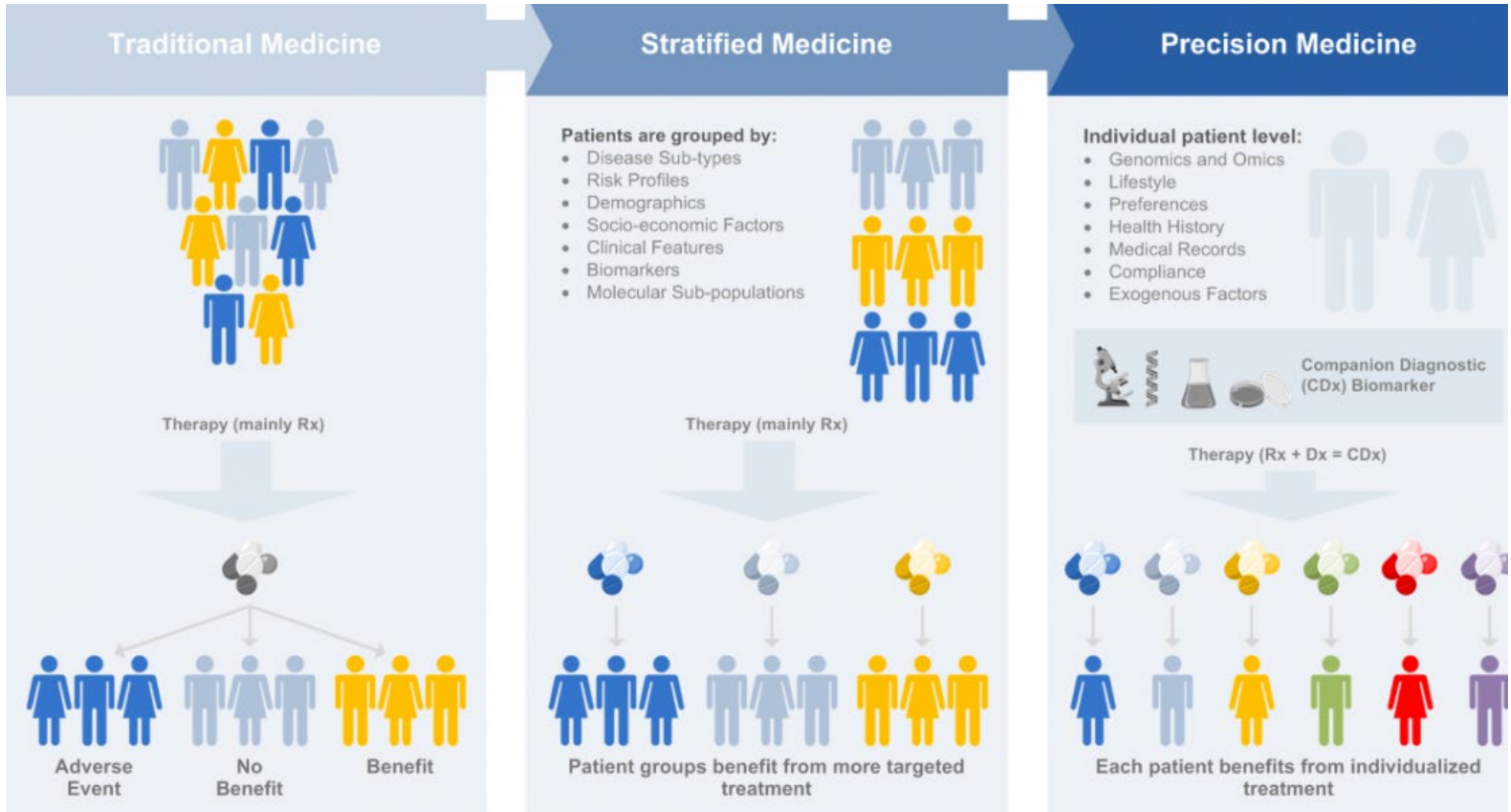
Non tutte le associazioni fra farmaci che
prescriviamo sono previste dalle schede
tecniche e non poche prescrizioni
richiederebbero un consenso informato
scritto e sottoscritto dal paziente che
dovrebbe pagarsi il/i farmaco/i

Repaglinide può essere aggiunta a metformina ma non ad altri farmaci.

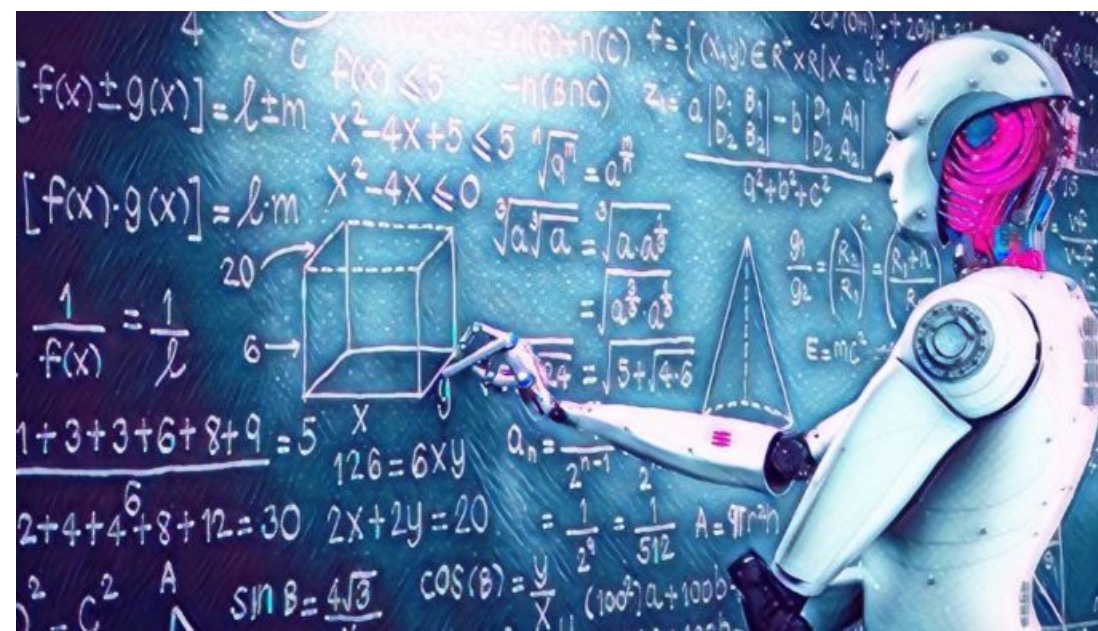
I 7 passaggi chiave per la scelta del farmaco

Passaggi	
1	Controindicazioni, avvertenze, interazioni, possibili effetti avversi
2	Benefici in termini di cardio- e/o nefro-protezione
3	Basso o nullo rischio di ipoglicemia
4	Efficacia a breve e lungo termine
5	Possibilità di raggiungere l'obiettivo personalizzato di HbA1c
6	Benefici addizionali sul peso corporeo
7	Illustrazione delle opzioni e condivisione della scelta con il paziente

Medicina tradizionale, medicina di stratificazione e medicina di precisione



Intelligenza artificiale forse sostituirà la deficienza naturale ma attenzione perchè dovrà considerare numerosi dati clinici individuali



Domande per la IA

Ad un vecchio (>85 anni) in terapia con DPP-4i, HbA1c 7,3%, precedenti di scompenso cardiaco ed eGFR 32 ml/min metteresti un SGLT-2i anche se ha pannolone per incontinenza urinaria?

Ad un sessantenne in metformina e SGLT-2i con BMI 24,5, HbA1c 8,6% e C-peptide basale 0,25 pmol/l metteresti un GLP-1 RA?

Ad un paziente di 70 anni trattato con metformina, pioglitazone e DPP-4i senza CVD o CKD che ha HbA1c 6,9% cambieresti la terapia perchè si è scoperto che non è tipo 2 ma un LADA?

Ad un cinquantenne in terapia con metformina, GLP-1RA, SGLT-2i e anche pioglitazone con HbA1c 7,6%, BMI 30, C-peptide 2,8 ng/ml aggiungeresti gliclazide anche se le sulfoniluree non sono menzionate nelle nostre linee guida?

Ad un anziano (>75 anni) in terapia con metformina e SGLT-2i che ha avuto una pancreatite e ha picchi post-prandiali importanti (+80-100 mg/dl) metteresti acarbosio?





Fine



«Enzo Bonora contro il diabete»

enzo.bonora@univr.it