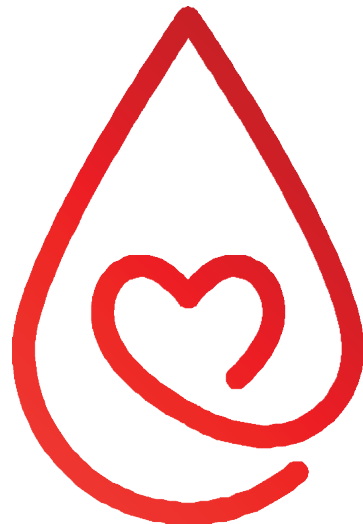


"Al
CUORE
del **DIABETE**"

Ha ancora senso iniziare
con la metformina?

Andrea Giaccari



DICHIARAZIONE CONFLITTO D'INTERESSE DOCENTI

Il sottoscritto prof. Andrea Giaccari dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

- AstraZeneca
- Bayer
- Guidotti
- Lilly
- Novo-Nordisk
- Sanofi

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

Sponsor 4° G.Meta Forum:

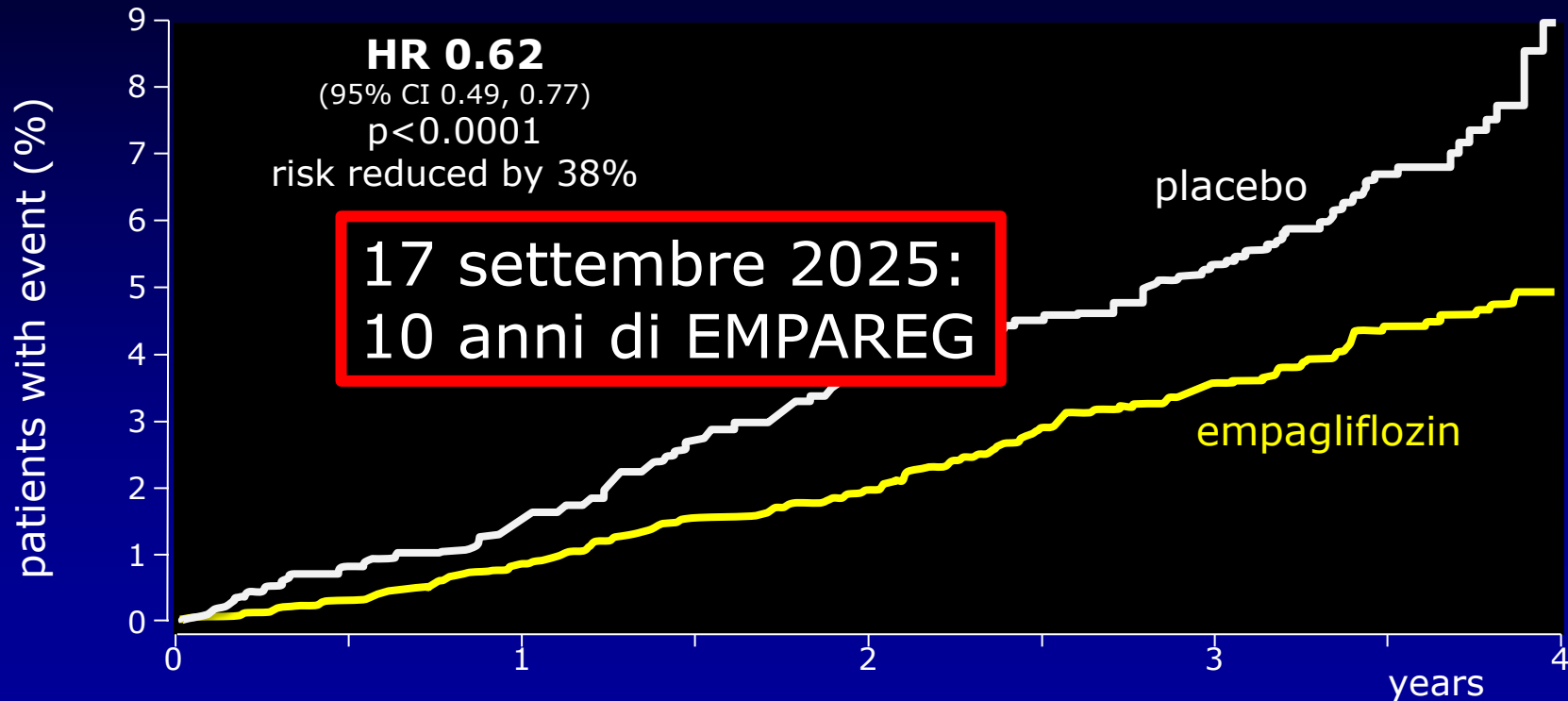
Novo-Nordisk, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim Lilly, Lilly, Abbott, Bayer, Sanofi, Amgen, Guidotti, Novartis, Bruno, Daiichi-Sankyo, Amarin, Menarini Diagnostics, MSD

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Andrea Giaccari', is positioned in the lower right area of the slide.

EMPAREG: CV mortality

This article was published on September 17, 2015, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1504720

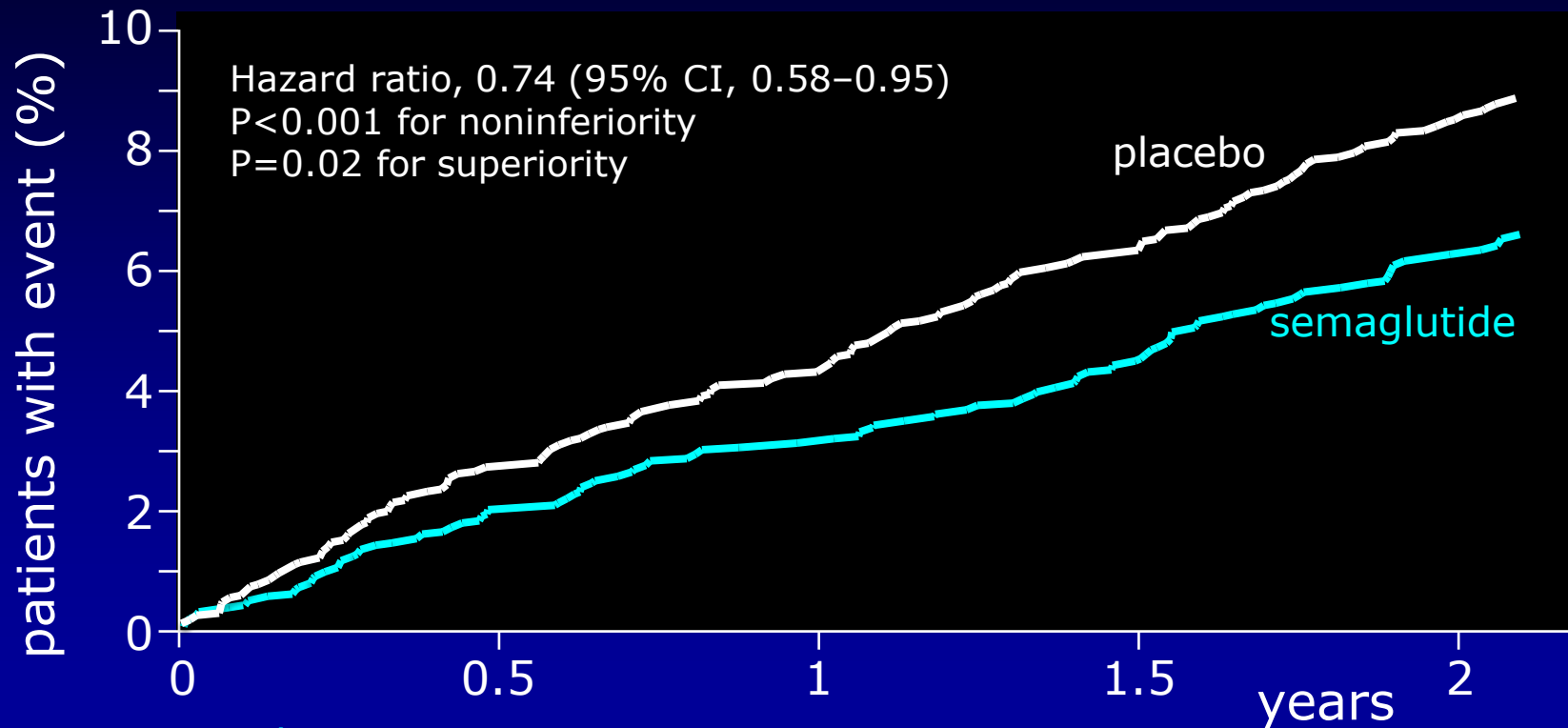




17 settembre 2025, 10 anni di EMPAREG: festeggiamo?

SUSTAIN 6: primary outcome: 3-point MACE

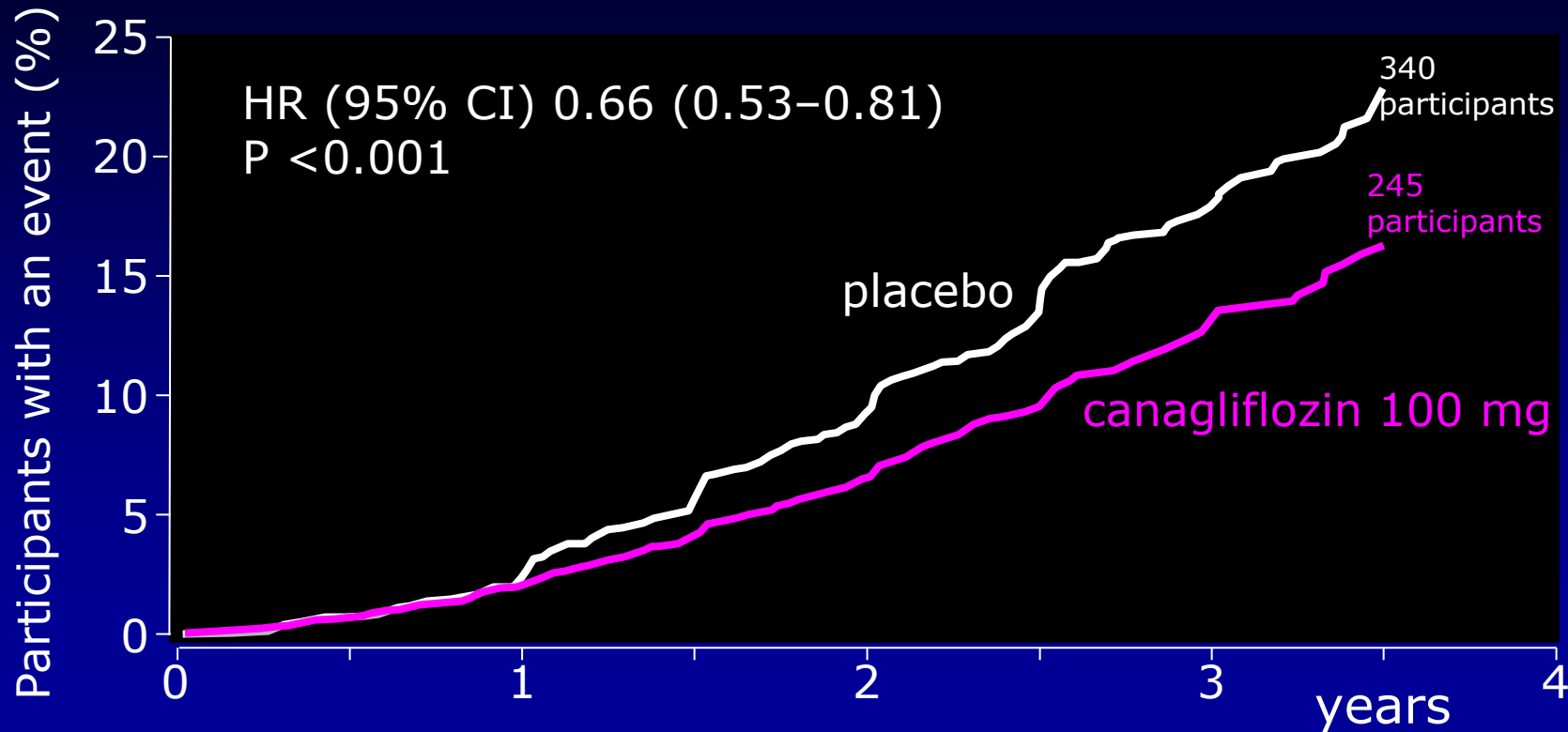
CV Death, Nonfatal Myocardial Infarction or Nonfatal Stroke



Marso SP et al.: NEJM 375:1834, 2016

CREDENCE primary endpoint:

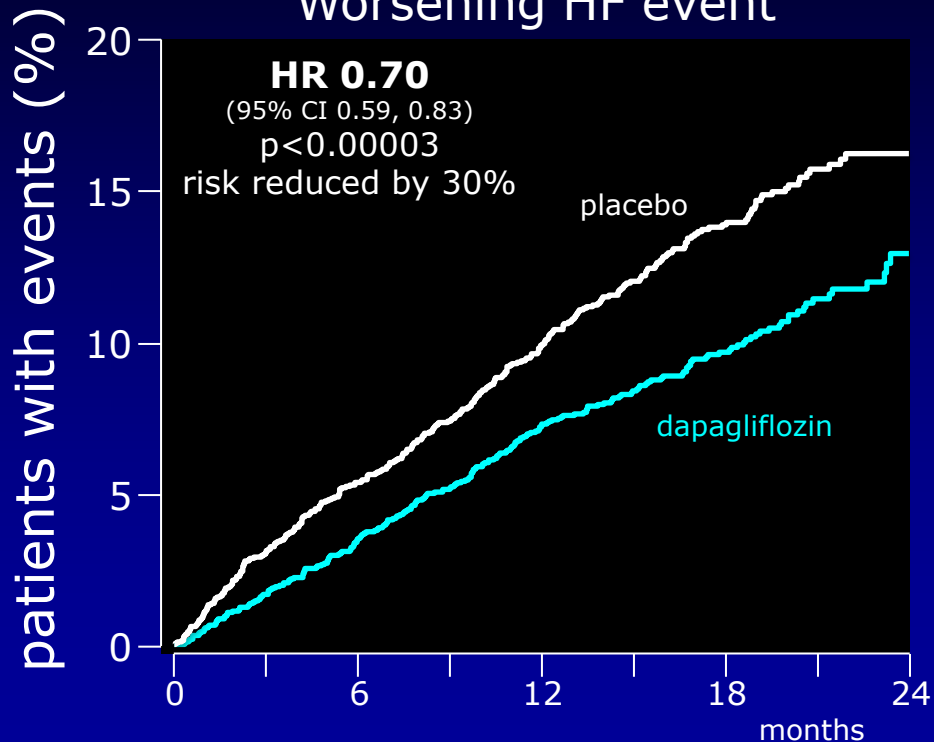
ESKD, Doubling of Creatinine, or Renal or CV Death



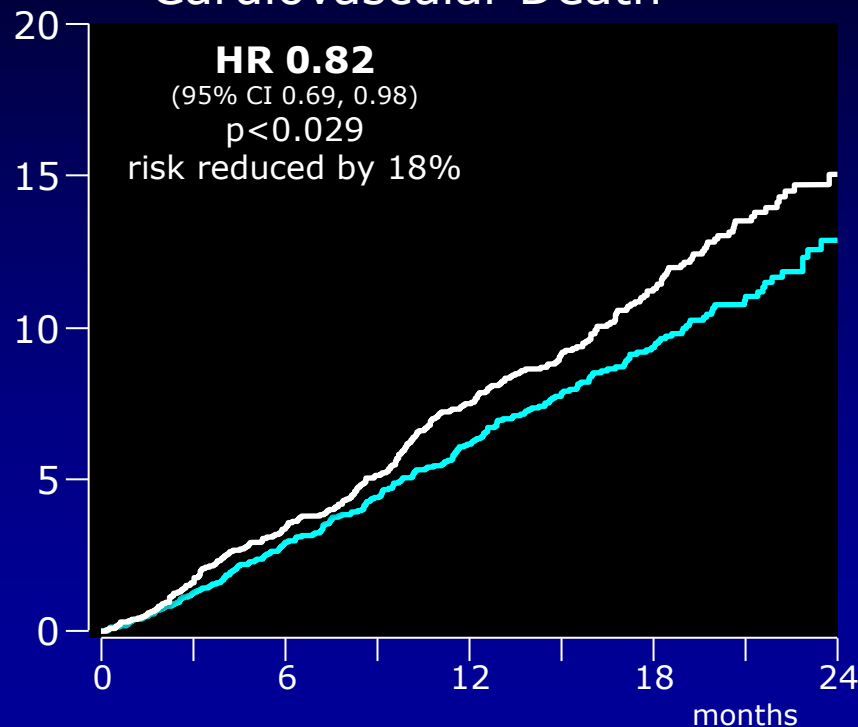
DAPA-HF: components of primary outcome

Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

Worsening HF event

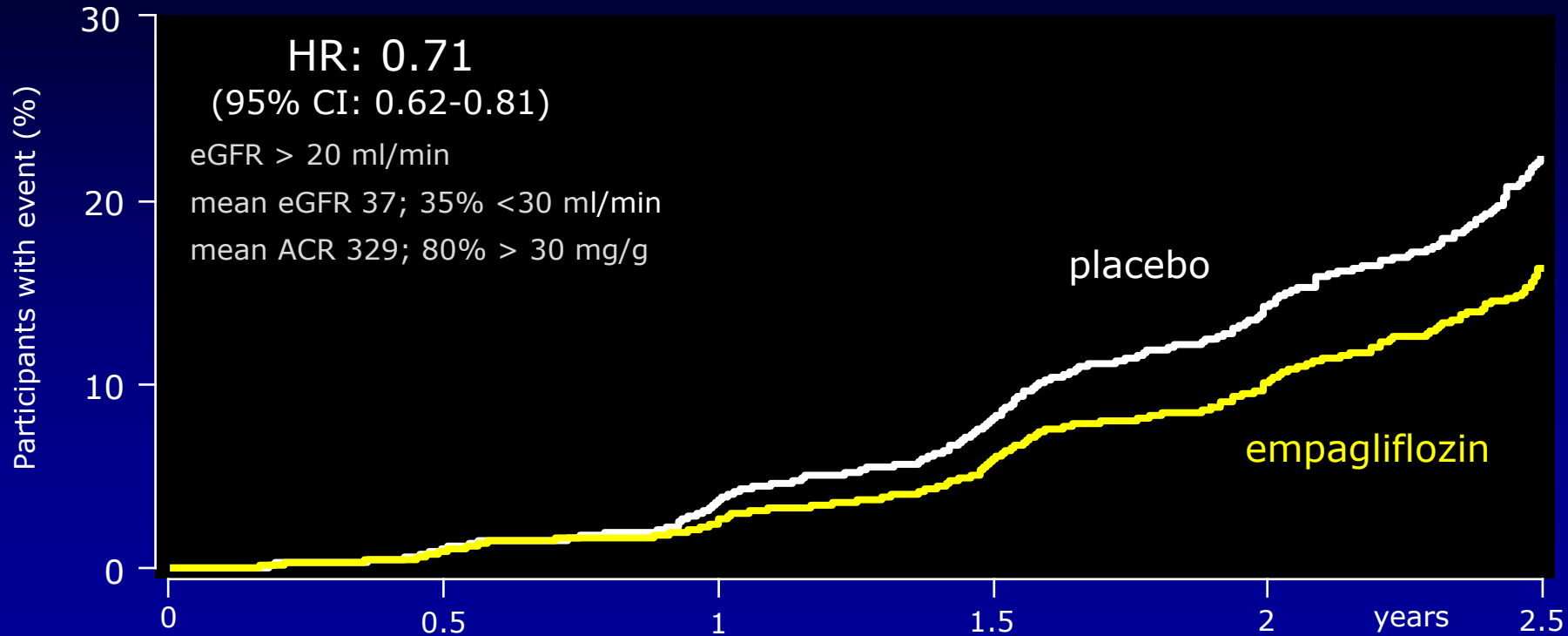


Cardiovascular Death



EMPA-KIDNEY: kidney disease progression

dialysis, transplant, eGFR < 10 ml/min, decline $\geq 40\%$, renal death



SOUL: study design

9,642 patients

- T2D
- ≥50 years
-
-

Oral semaglutide 14 mg OD + SoC

Trial information

- FPFV 17-Jun-2019

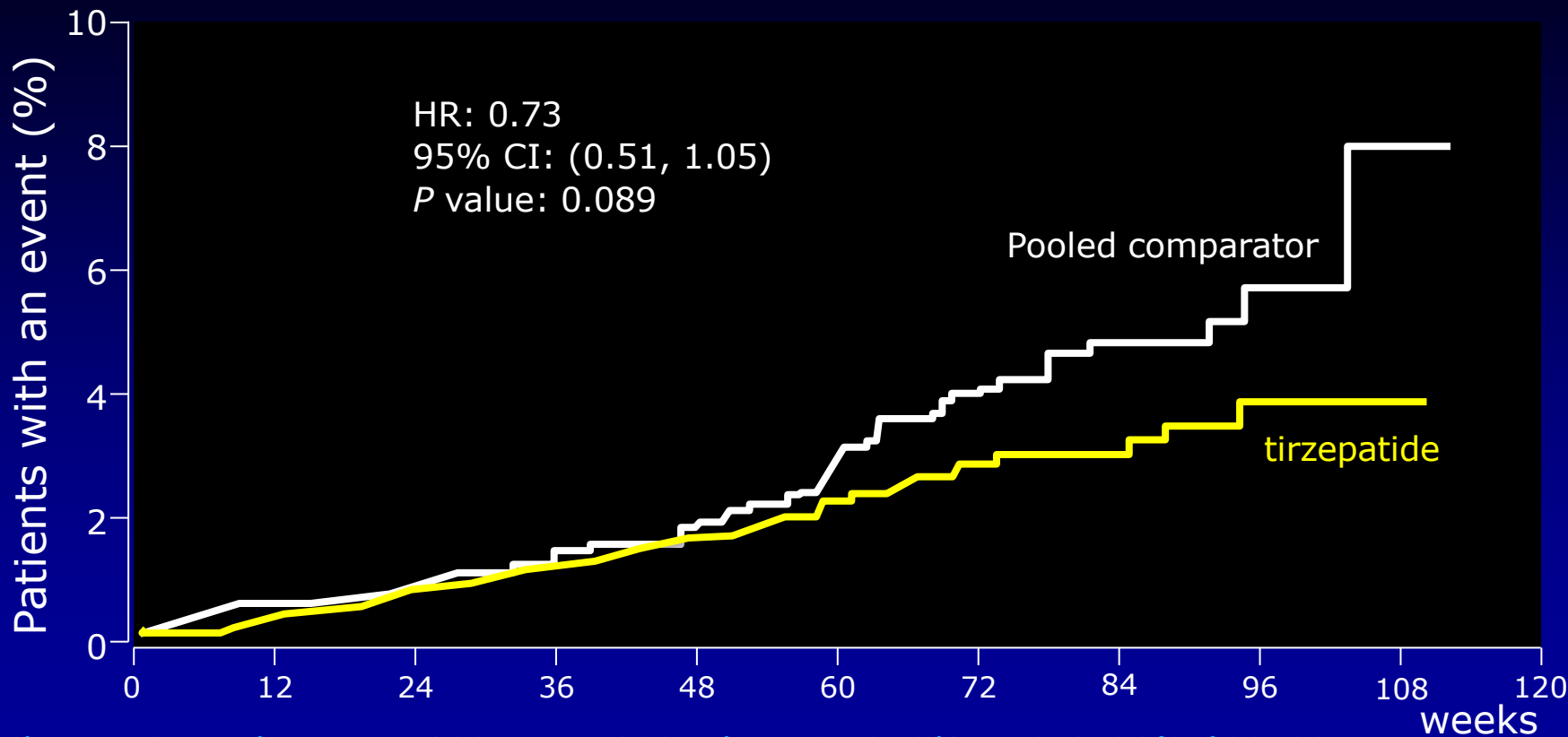
company announcement

Oral semaglutide demonstrates a 14% reduction in risk of major adverse cardiovascular events in adults with type 2 diabetes in the SOUL trial

- Composite peripheral artery endpoint consisting of: acute and chronic limb ischaemia hospitalisation (MALE)

tirzepatide on MACE-4, a pre-specified pooled analysis

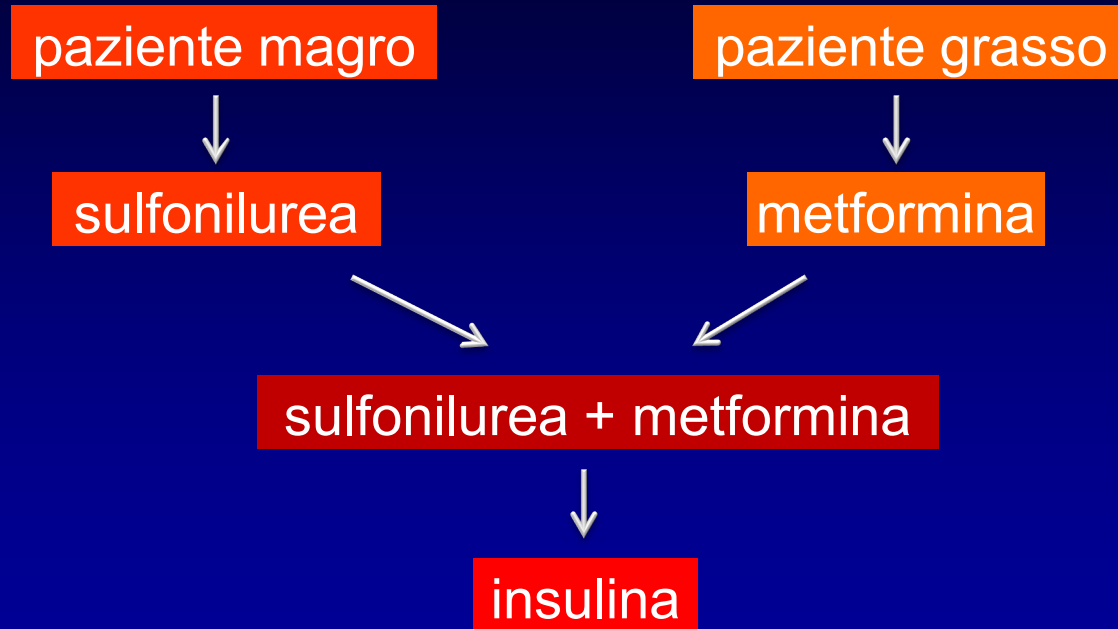
MACE-4: cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalized unstable angina



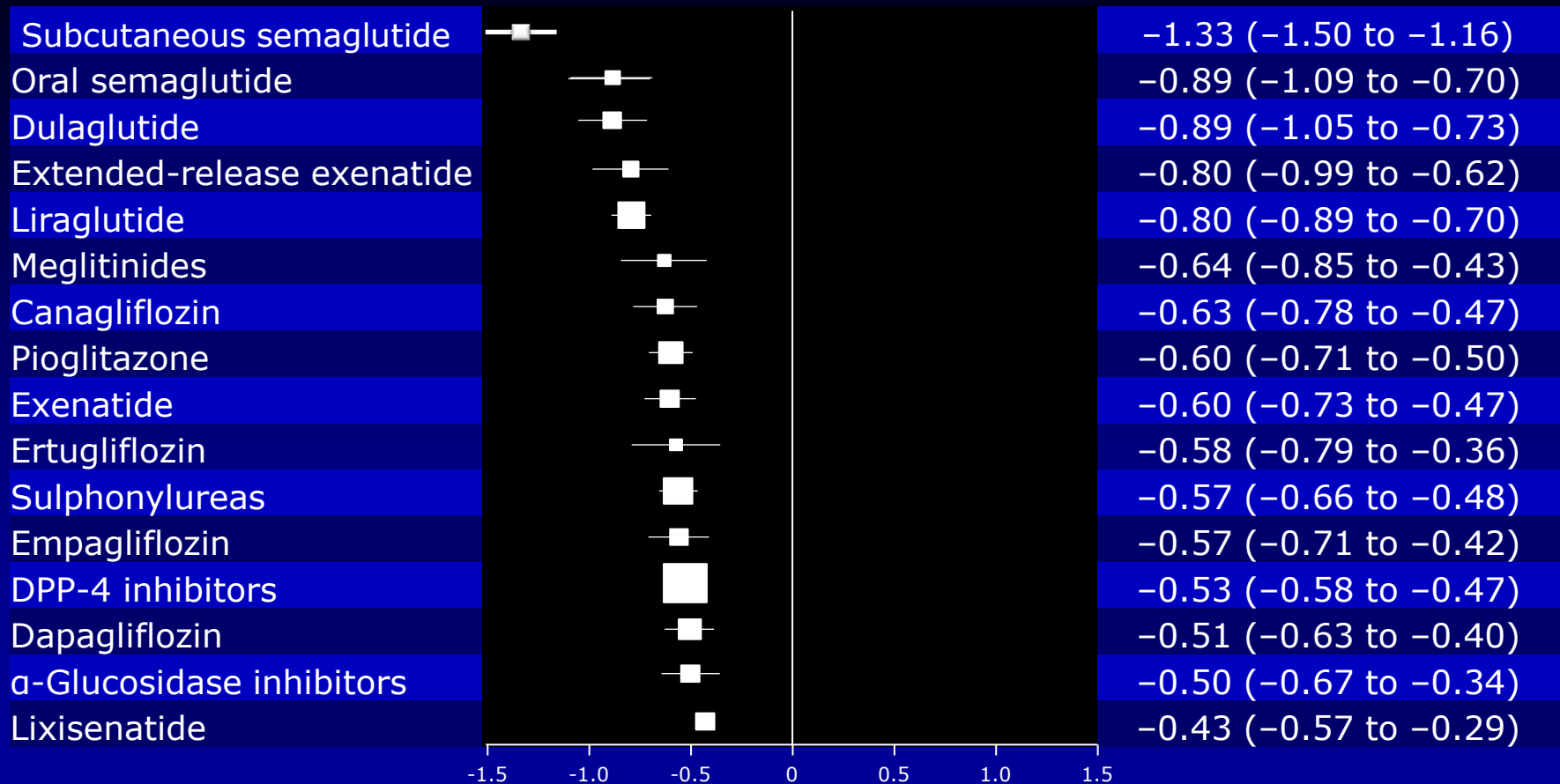
Del Prato S. et al.: Lancet 398:1811, 2021 doi: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7

Sattar N. et al.: Nat Med 28:591, 2022 doi: 10.1038/s41591-022-01707-4

consensus generale sulla terapia del diabete tipo 2 (ADA, IDF, EASD, SID, AMD - Anni 70-90)



change in HbA1c on metformin-based background therapy



linee guida AMD/SID 2022

nessun evento
cardiovascolare,
non scompenso
cardiaco, eGFR
≥ 60 ml/min

metformin

SGLT2i

GLP-1 RA

DPP-4i

acarb.

pio.

insulin

nessun evento
cardiovascolare,
non scompenso
cardiaco, eGFR
< 60 ml/min

metformin¹

SGLT2i

GLP-1 RA

DPP-4i

acarb.

pio.

insulin

pregresso evento
cardiovascolare,
non scompenso
cardiaco

met.

GLP-1
RA

SGLT2i

DPP-4i

acarb.

pio.

insulin

scompenso
cardiaco

SGLT2i

met.²

GLP-1 RA

DPP-4i³

acarb.

insulin

Si raccomanda la deprescrizione di sulfoniluree e glinidi

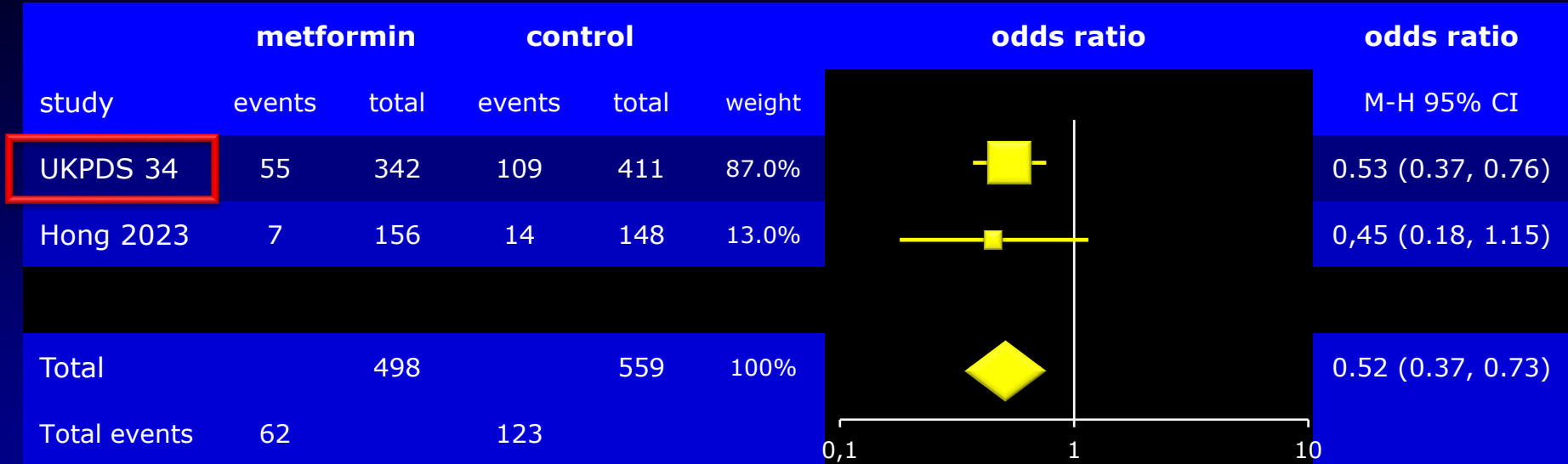
- 1.
2. se la metformina non è controindicata per ridotta funzione cardiaca
3. eccetto saxagliptin che non è indicato in caso di scompenso cardiaco

La raccomandazione sui pazienti con eGFR < 60 ml/min è debole per carenza di studi clinici su questa popolazione
si raccomanda la deprescrizione di sulfoniluree e glinidi

Ha ancora senso iniziare con la metformina?

- è l'unico farmaco che ha ridotto eventi alla diagnosi

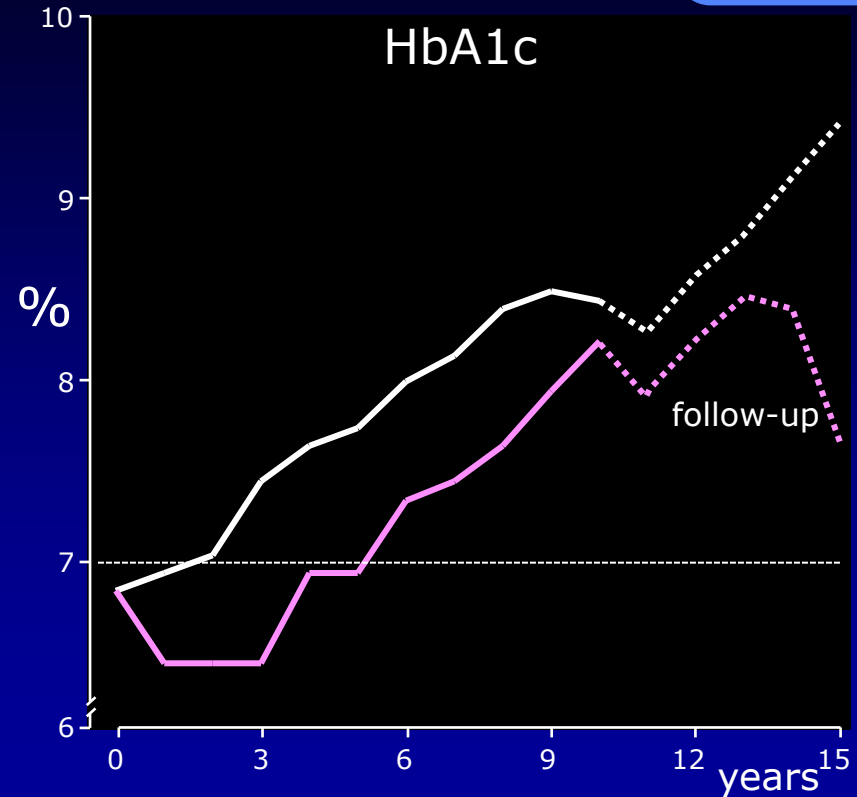
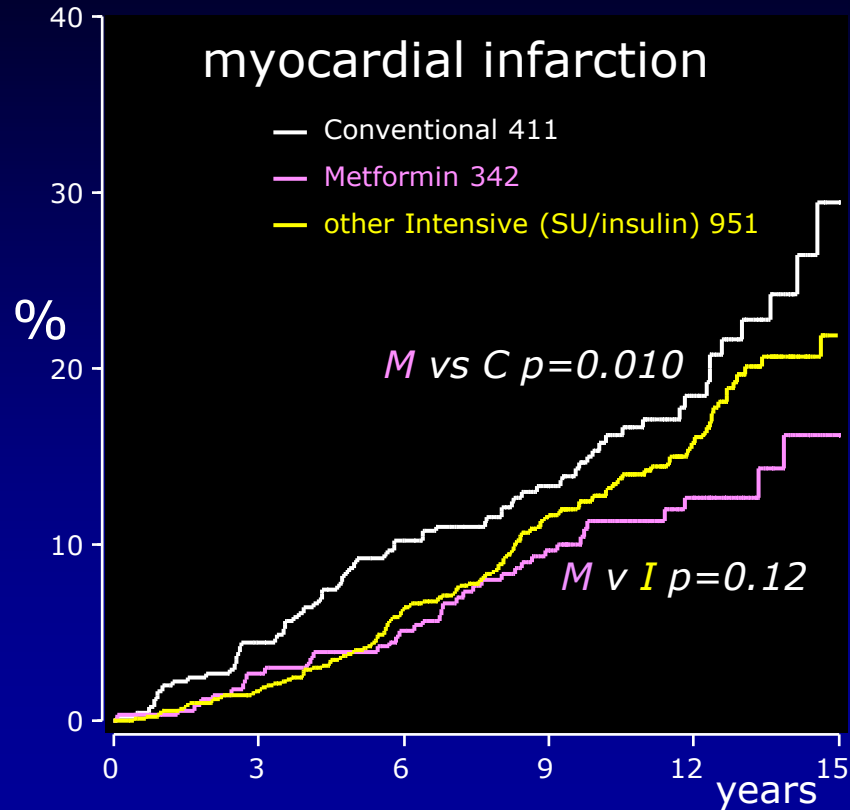
effect of metformin on MACE (meta-analysis)



Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.00$; $\text{Chi}^2 = 0.11$,
 $\text{df} = 1$ ($P = 0.75$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect $Z = 3.81$ ($P = 0.0001$)

UKPDS 34: effect of intensive blood-glucose control with metformin on myocardial infarction in overweight patients with type 2 diabetes

ukpds



UKPDS: Lancet 352:854, 1998 doi: 10.1016/S0140-6736(98)07037-8

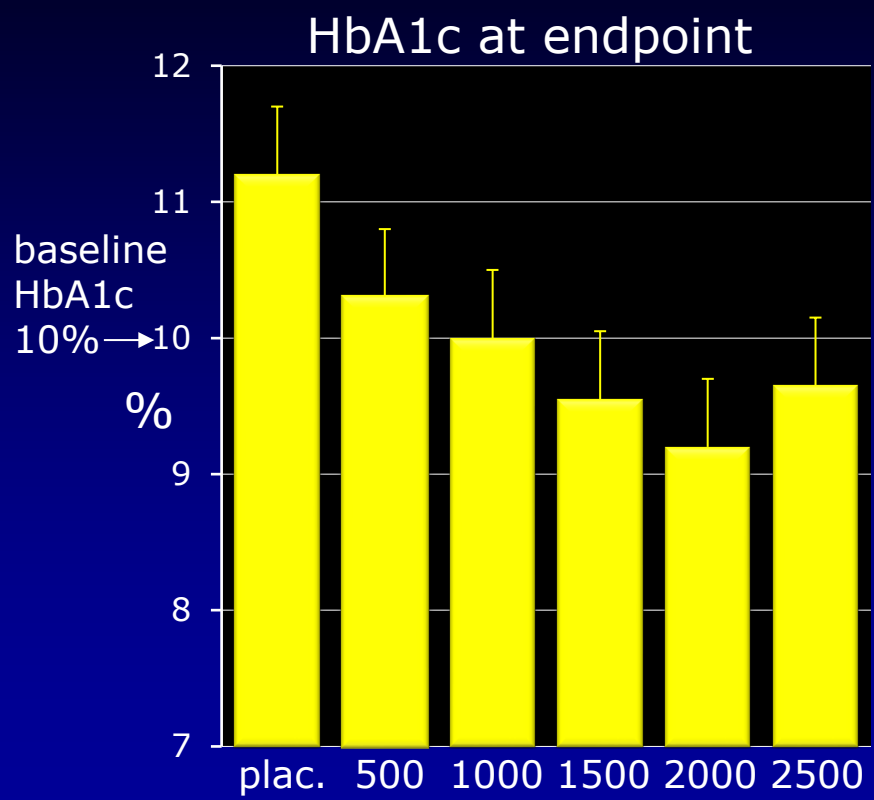
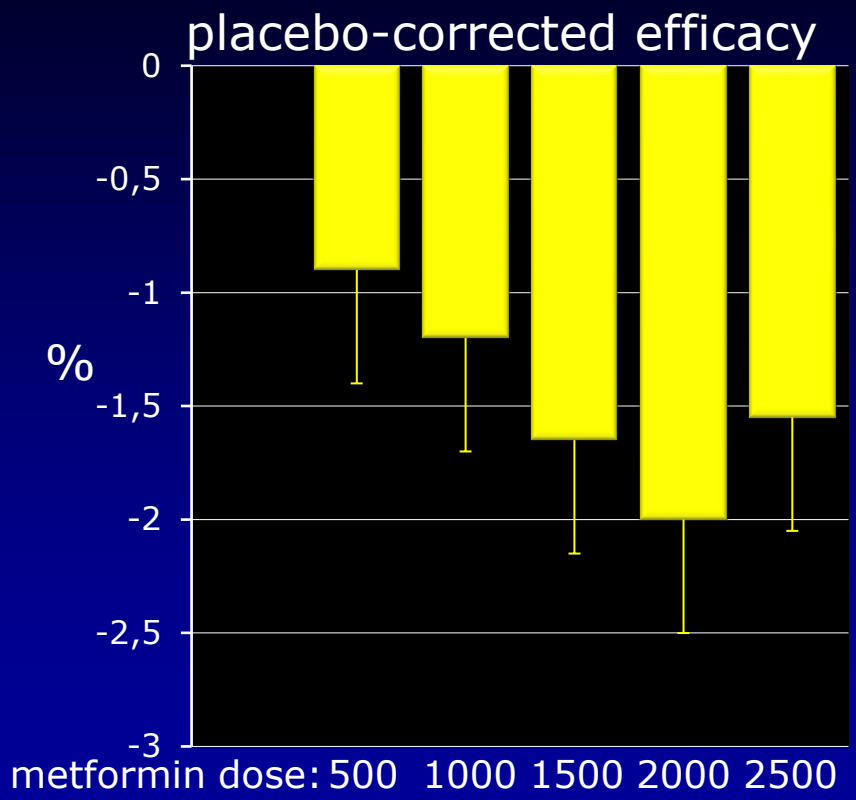
UKPDS 34: metformin vs. other intensive

AGGREGATE ENDPOINT	p for metformin vs other intensive	Patients with aggregate endpoints		Absolute risk (events per 1000 patient-years)		Log-rank 2p	RR (95% CI) vs conventional	Favours Favours metformin or conventional intensive	
		Metformin or intensive	Conventional	Metformin or intensive	Conventional			0.1	1
Any diabetes-related endpoint	p=0.0034								
Metformin		98	160	29.8	43.3	0.0023	0.68 (0.53–0.87)		
Intensive		350	160	40.1	43.3	0.46	0.93 (0.77–1.12)		
Diabetes-related death	p=0.11								
Metformin		28	55	7.5	12.7	0.017	0.58 (0.37–0.91)		
Intensive		103	55	10.3	12.7	0.19	0.80 (0.58–1.11)		
All-cause mortality	p=0.021								
Metformin		50	89	13.5	20.6	0.011	0.64 (0.45–0.91)		
Intensive		190	89	18.9	20.6	0.49	0.92 (0.71–1.18)		
Myocardial infarction	p=0.12								
Metformin		39	73	11.0	18.0	0.01	0.61 (0.41–0.89)		
Intensive		139	73	14.4	18.0	0.11	0.79 (0.60–1.05)		
Stroke	p=0.032								
Metformin		12	23	3.3	5.5	0.13	0.59 (0.29–1.18)		
Intensive		60	23	6.2	5.5	0.60	1.14 (0.70–1.84)		
Peripheral vascular disease	p=0.62								
Metformin		6	9	1.6	2.1	0.57	0.74 (0.26–2.09)		
Intensive		12	9	1.2	2.1	0.18	0.56 (0.24–1.33)		
Microvascular	p=0.39								
Metformin		24	38	6.7	9.2	0.19	0.71 (0.43–1.19)		
Intensive		74	38	7.7	9.2	0.38	0.84 (0.57–1.24)		

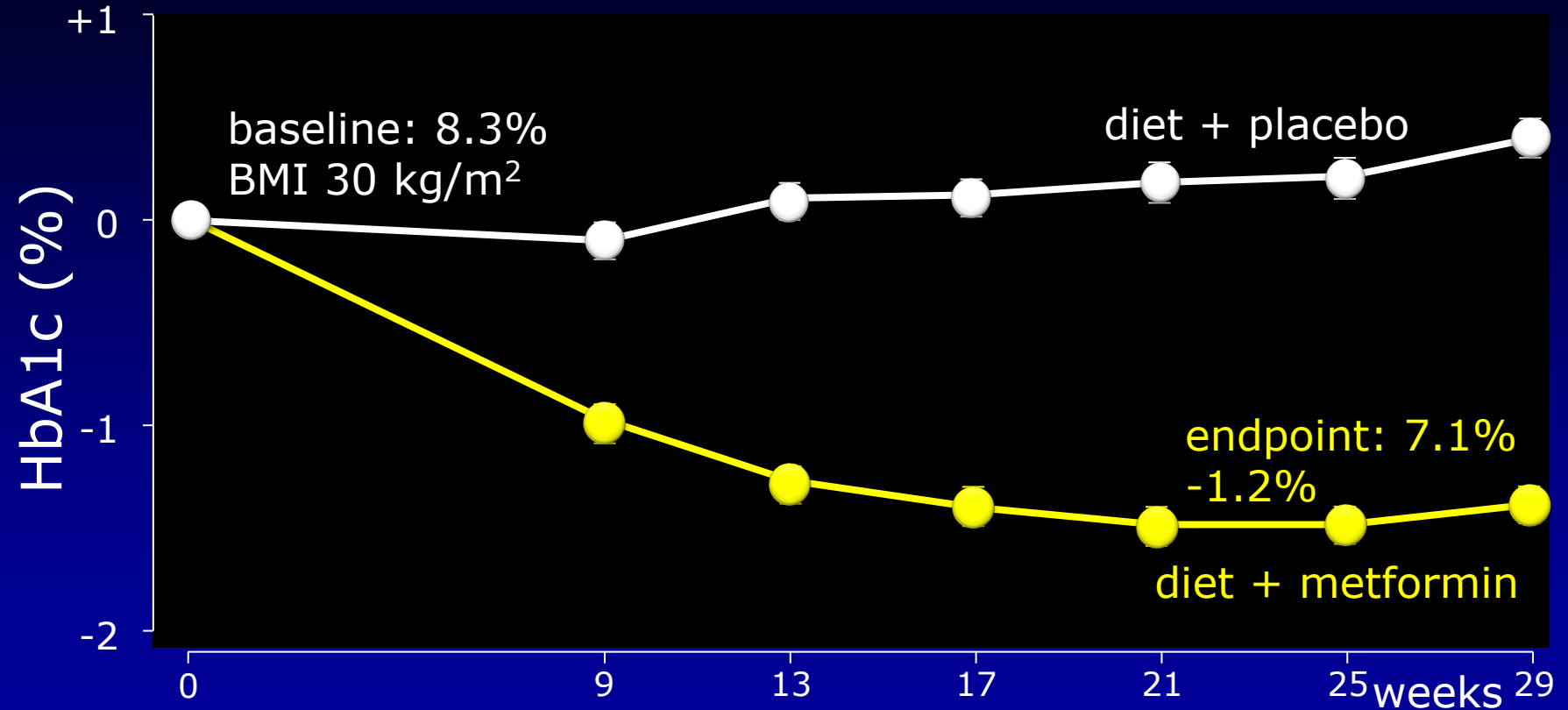
Ha ancora senso iniziare con la metformina?

- è l'unico farmaco che ha ridotto eventi alla diagnosi
- è il più efficace in monoterapia

dose/response efficacy of metformin IR in type 2 diabetes

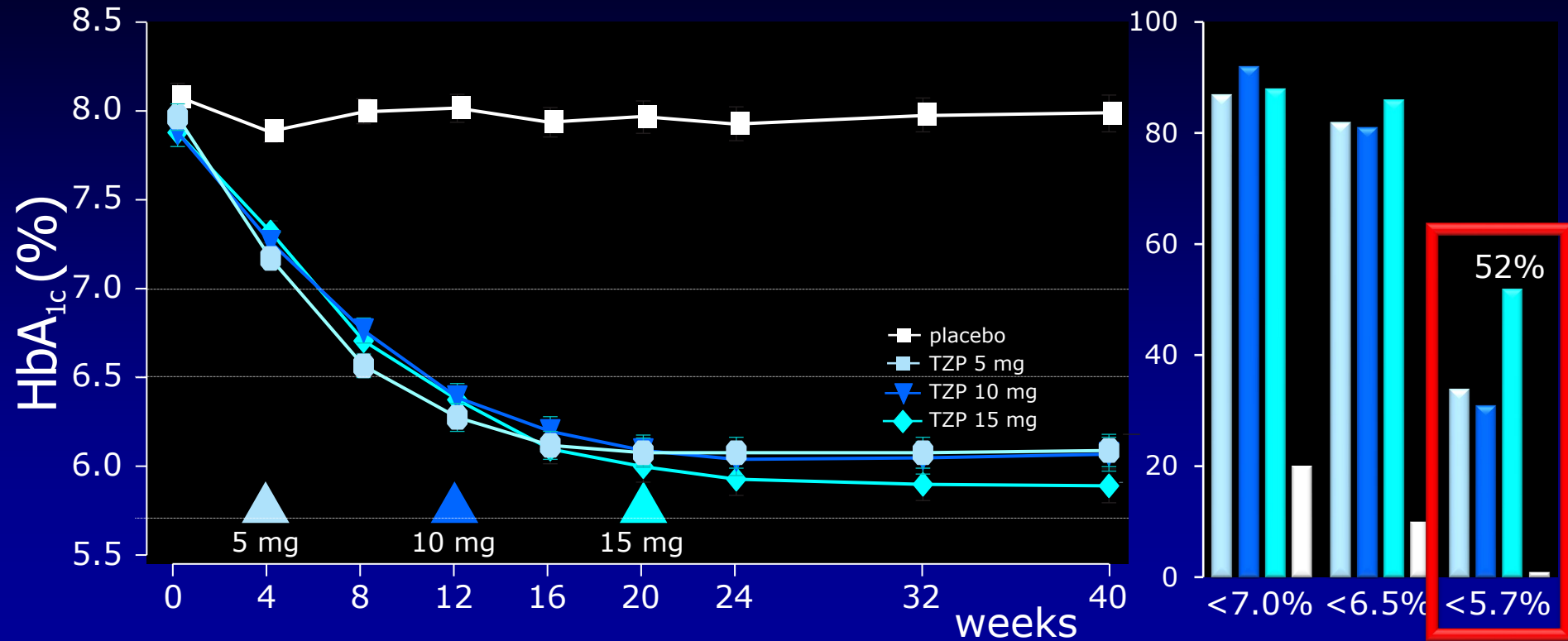


metformin (850 mg tid) in drug-naïve diabetic patients



SURPASS-1: tirzepatide monotherapy

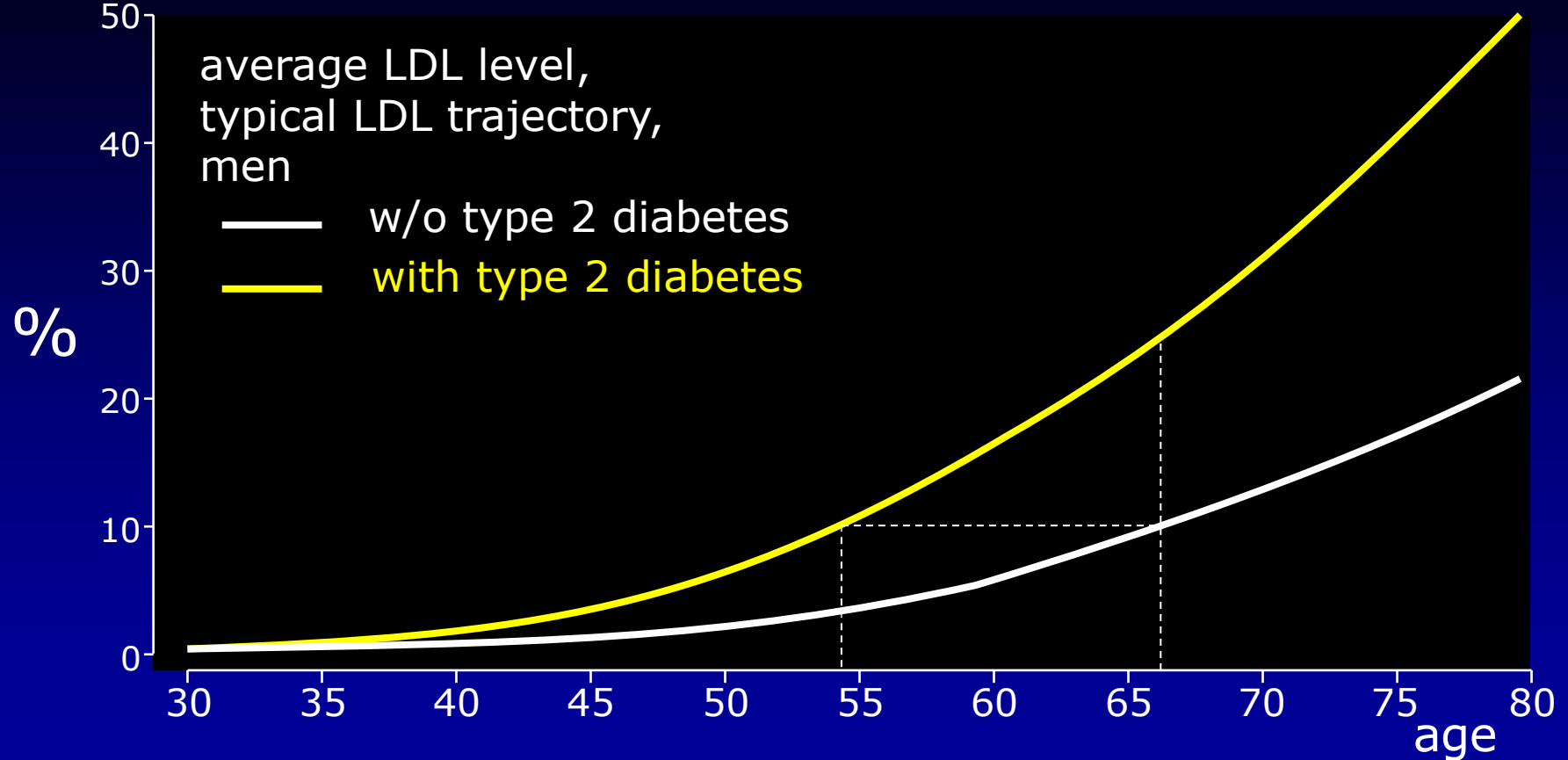
(BMI 32 kg/m²; 45% naïve to therapy, all naïve to injectables)



Ha ancora senso iniziare con la metformina?

- è l'unico farmaco che ha ridotto eventi alla diagnosi
- è il più efficace in monoterapia
- salvo casi particolari, (complicanze) il rischio CV non è elevato, non serve altro

cumulative risk of atherosclerotic CV events



ESC SCORE2-Diabetes

68 anni
mai fumato
mai eventi

SBP 130
Chol tot 180
HDL 50
(TG 200, LDLc 90)
eGFR 70
HbA1c 6.7 %
20 anni di diabete

15:41

SCORE2-Diabetes

Personal risk profile

Min Max

19.0 175.0

50

HbA1c (%)

Min Max

2.0 21.0

6.7

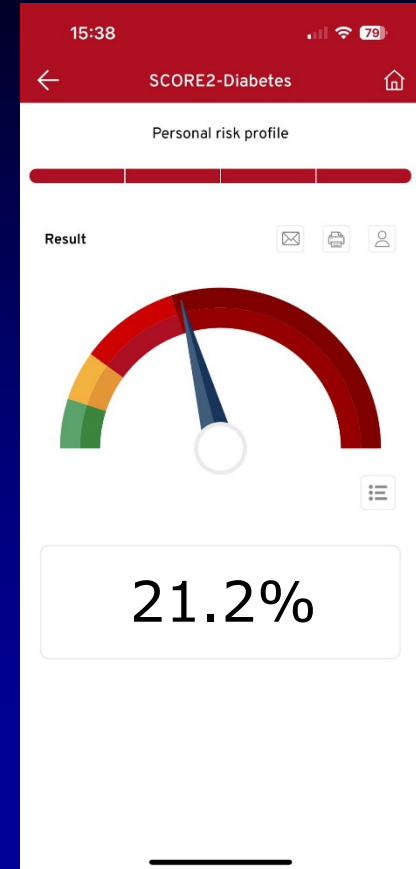
eGFR (mL/min/1.73m²)

Min Max

15 200

70

Calculate



pre-diabetes and CV risk



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2024) **45**, 5117–5126

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae533>

GREAT DEBATE

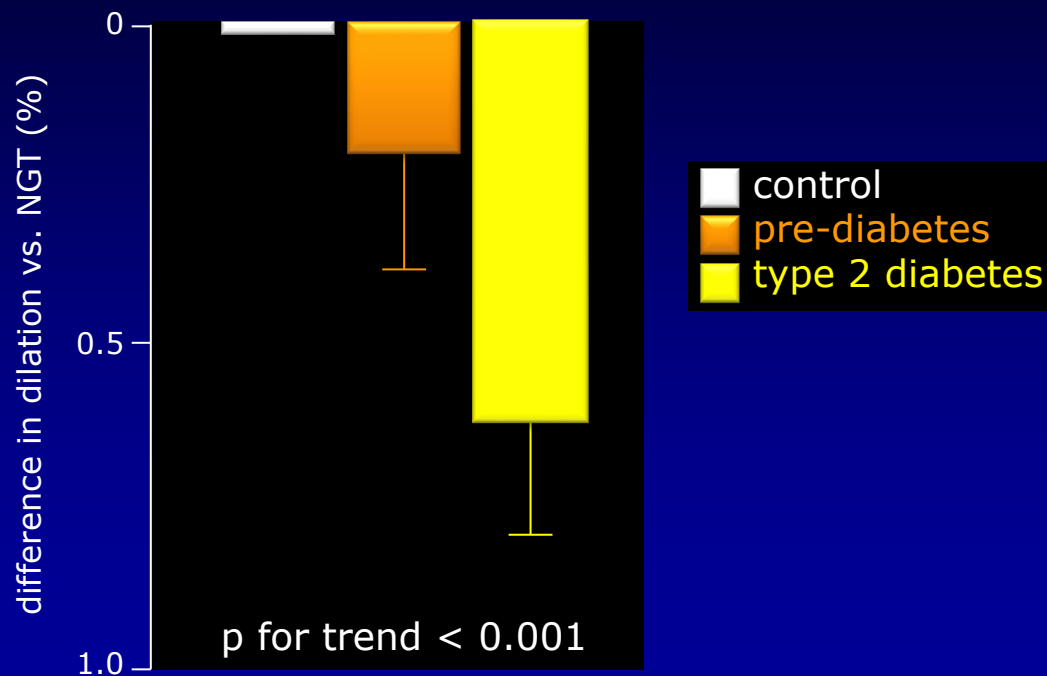
Diabetes and metabolic disorders

Great debate: pre-diabetes is not an evidence-based treatment target for cardiovascular risk reduction

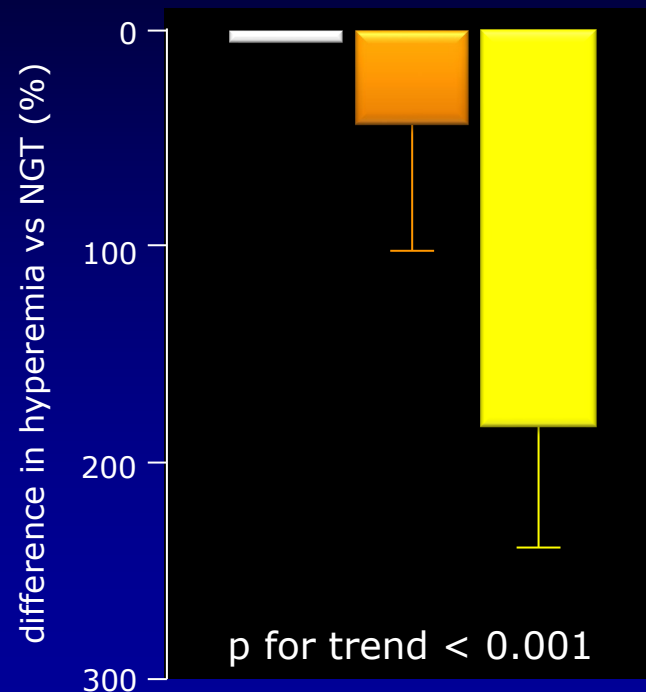
Nikolaus Marx ¹, Lars Rydén ², Massimo Federici ^{3,4}, Katharina Marx-Schütt ¹,
Marlo Verket¹, Dirk Müller-Wieland ¹, Hertzfel C. Gerstein ⁵, Juliana Chan⁶,
Francesco Cosentino ², Rury R. Holman⁷, Linda Mellbin ², Kausik K. Ray⁸,
Eberhard Standl⁹, Subodh Verma¹⁰, David Wood¹¹, Jaakko Tuomilehto^{12,13,14,15},
and Raffaele De Caterina ^{16*}

signs of microvascular disease in pre-diabetes

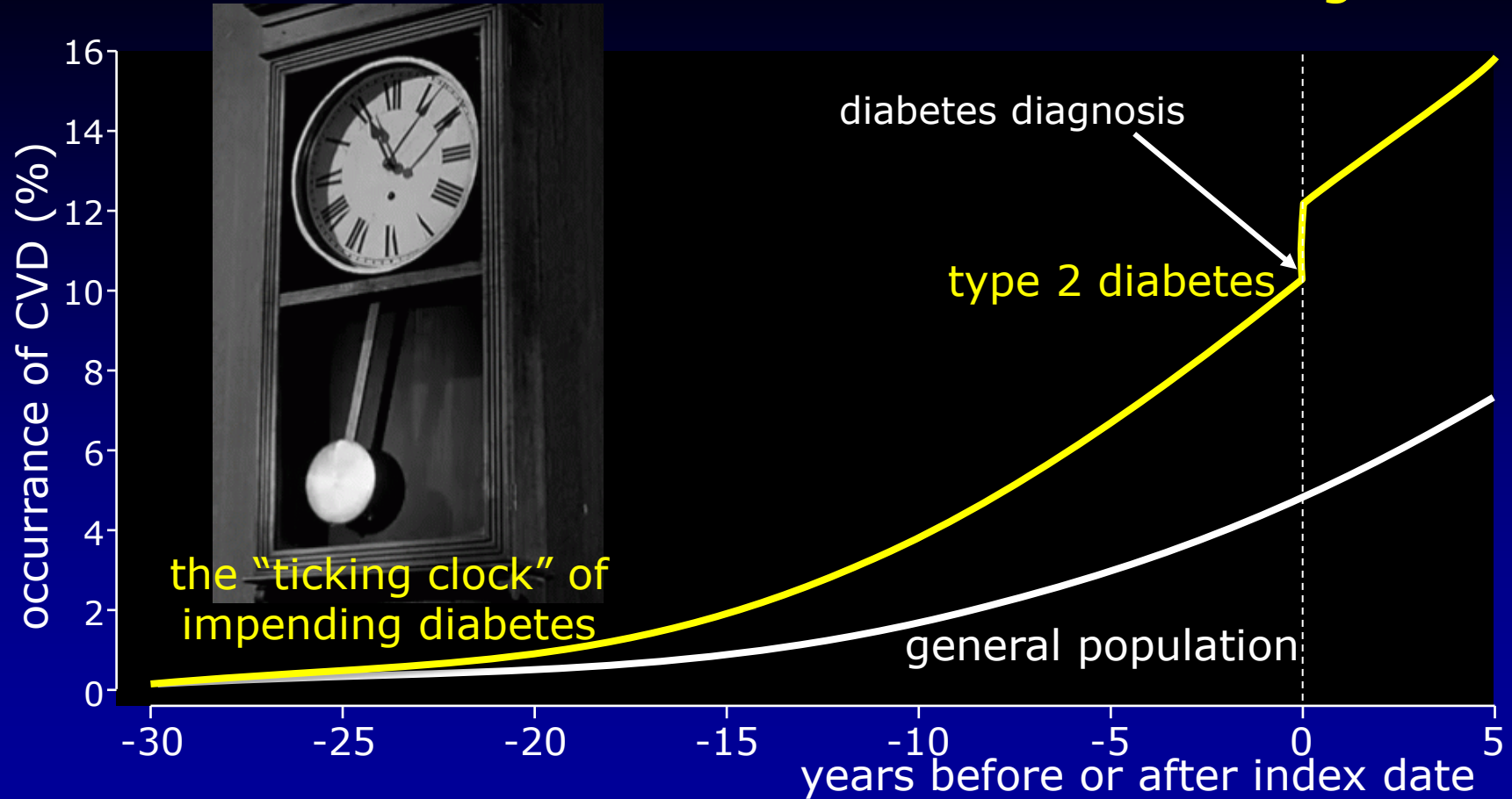
flicker light-induced retinal
arteriolar % dilation



heat-induced skin
% hyperemia



CVD occurrence before and after diabetes diagnosis

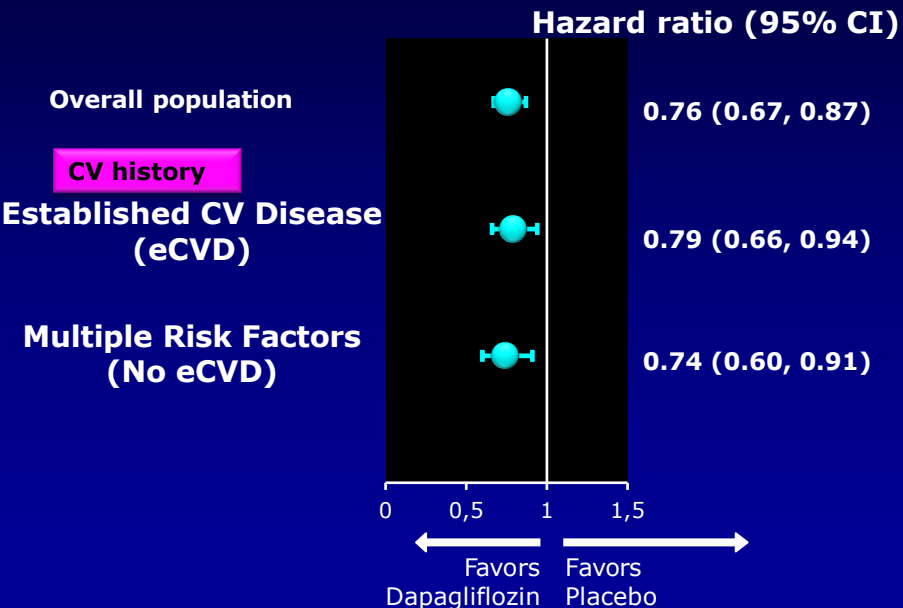


Ha ancora senso iniziare con la metformina?

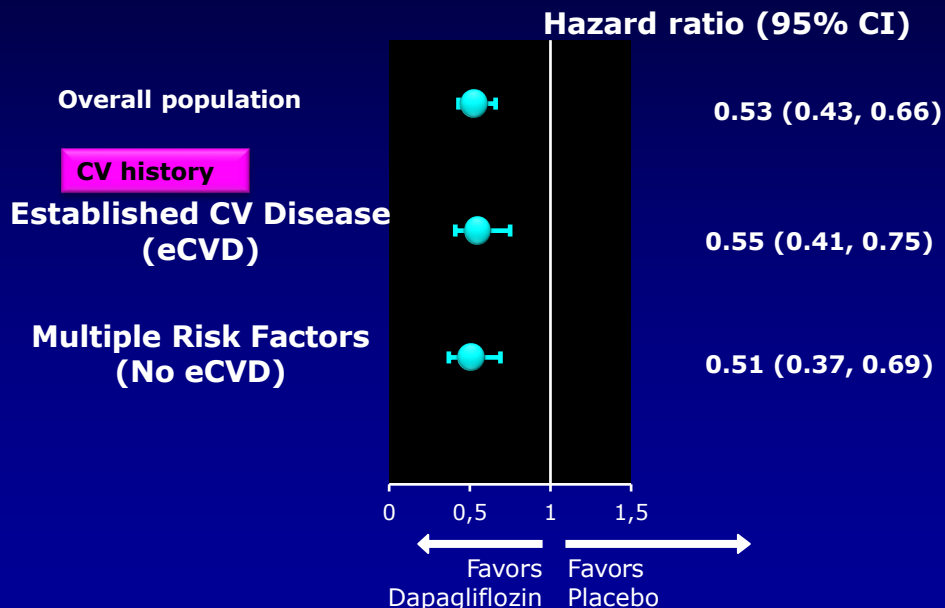
- è l'unico farmaco che ha ridotto eventi alla diagnosi
- è il più efficace in monoterapia
- salvo casi particolari, (complicanze) il rischio CV non è elevato, non serve altro
- non ci sono evidenze in pazienti senza precedenti eventi

DECLARE: renal endpoints according to baseline CV risk

composite Renal & CV death



composite Renal



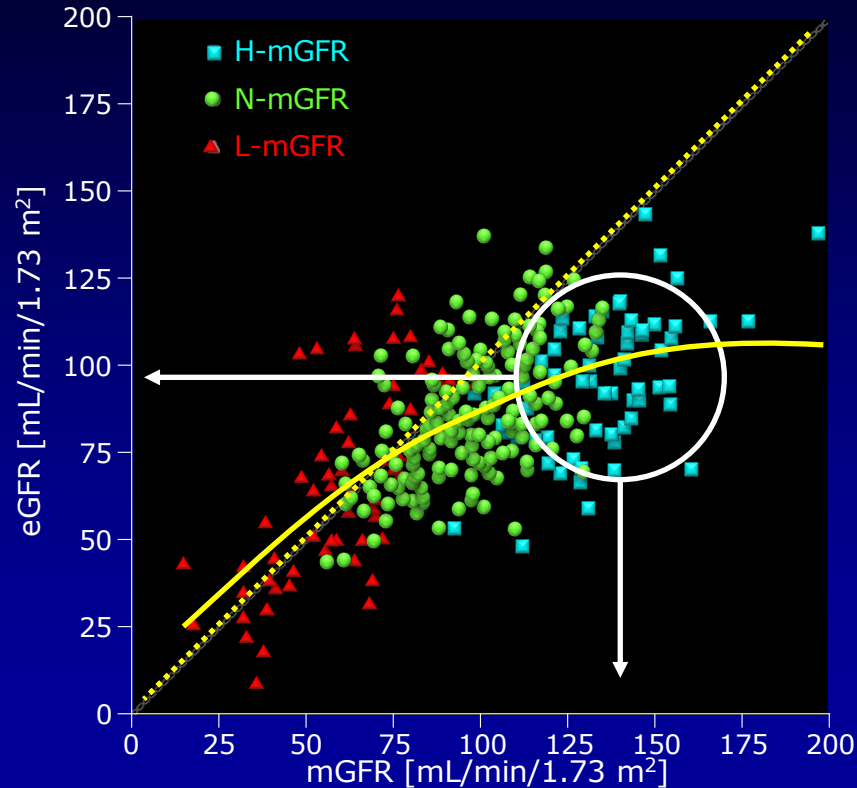
composite Renal: composite of $\geq 40\%$ decrease in eGFRa to < 60 mL/min/1.73 m², ESRD, or renal death

CV, cardiovascular; eCVD, established CV disease; HF, heart failure; hHF, hospitalized heart failure; SGLT-2i, SGLT co-transporter 2 inhibitor; T2D, type 2 diabetes
Wiviott SD et al. Online ahead of print. *N Engl J Med*. 2018

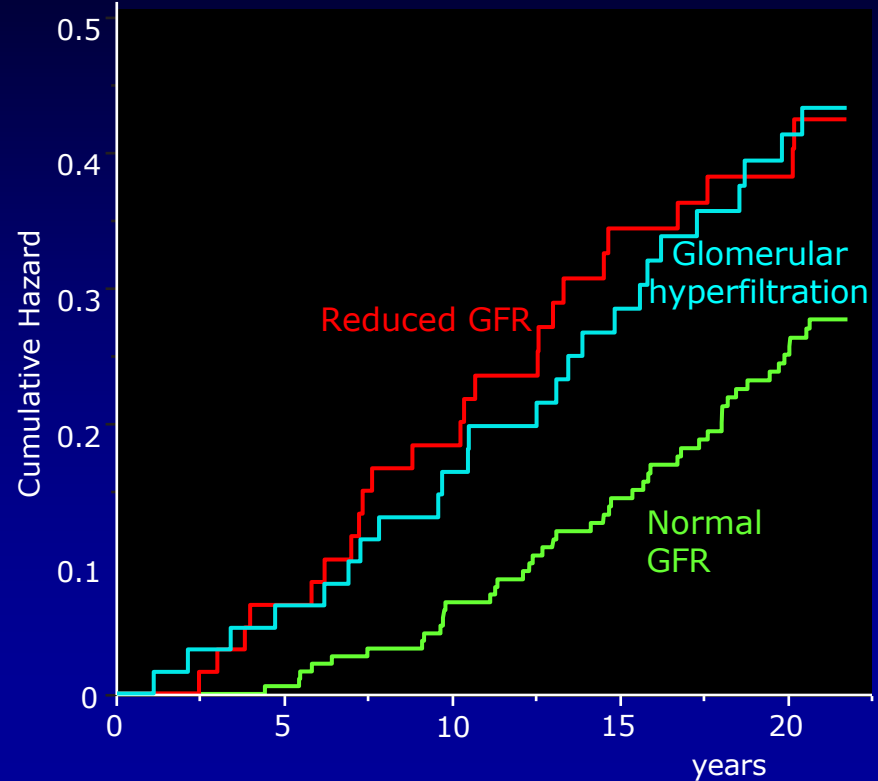
measured hyperfiltration predicts renal endpoints

after 21 yrs of follow-up

measured vs. estimated GFR



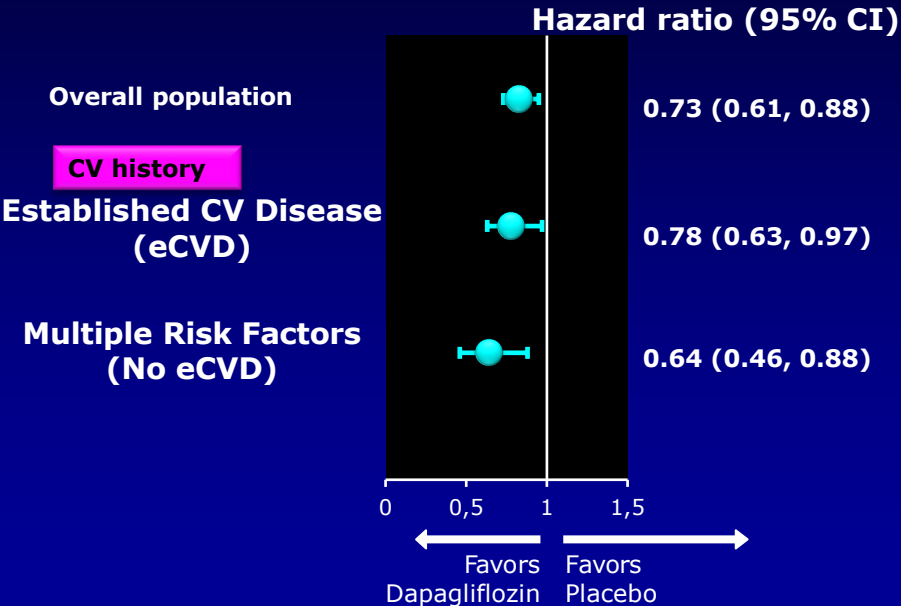
Worsening of Kidney Function, End-Stage Kidney Disease, or Cardiorenal Death



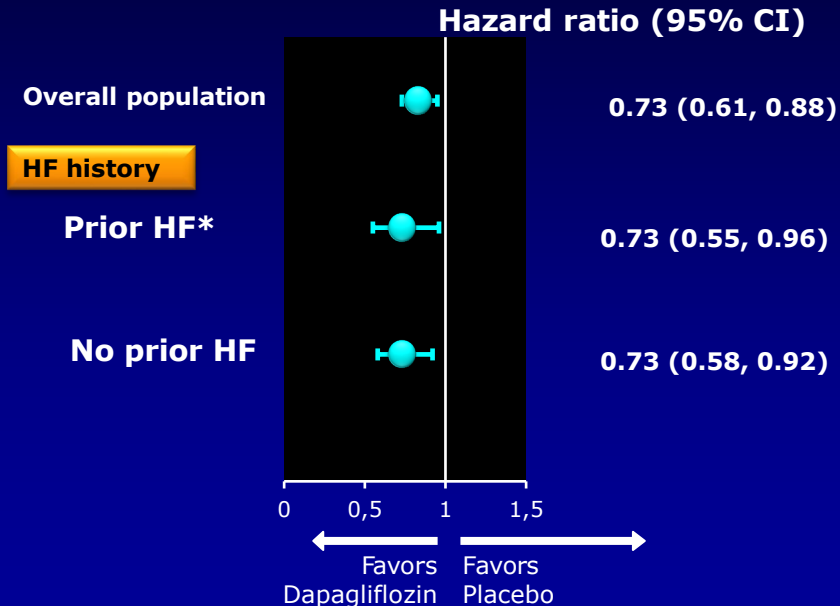
Moriconi D. et al: *Diabetes Care* 46:845, 2023 doi: 10.2337/dc22-2003.

DECLARE: hospitalizations for Heart Failure per history of established CVD or HF

hHF per **CV** history



hHF per **HF** history

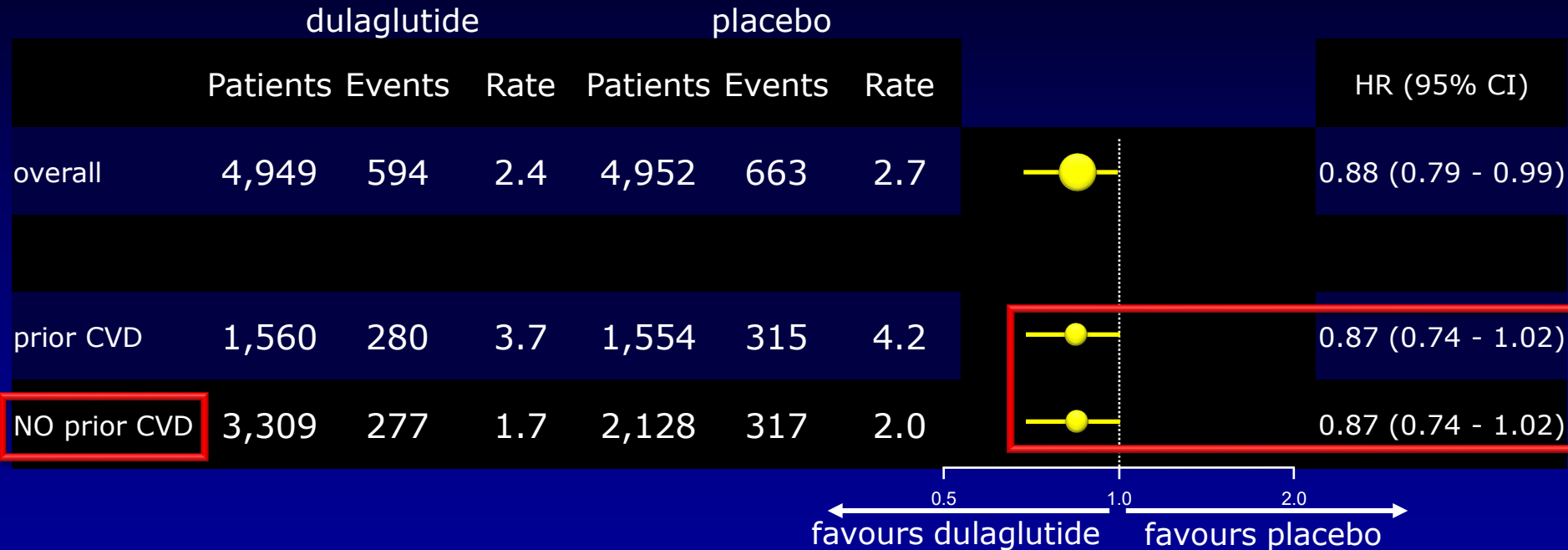


***10% of patients in DECLARE had prior HF**

CV, cardiovascular; eCVD, established CV disease; HF, heart failure; hHF, hospitalized heart failure; SGLT-2i, SGLT co-transporter 2 inhibitor; T2D, type 2 diabetes

Wiviott SD et al.: NEJM 380:347, 2018 doi: 10.1056/NEJMoa181238

REWIND: results per History of CVD (prespecified)



Rate unit is per 100 person
CVD = cardiovascular disease; HR = hazard ratio.

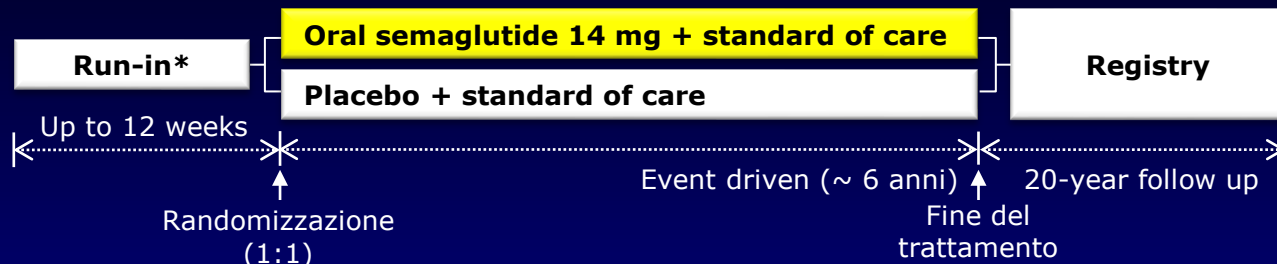
Gerstein HC, et al. Lancet 394:121, 2019

ASCEND PLUS *(ongoing)*

disegno dello studio

20,000 pazienti

- Età >55 anni
- Nessun precedente IM/ictus
- T2D



Trial information	Endpoint chiave
• Pazienti identificati e reclutati dai registri del Regno Unito • Doppio cieco • Dimensione provvisoria del campione: HR 0.85, tasso di eventi placebo 1,8% all'anno	Primario MACE espanso che consiste di morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus, attacco ischemico transitorio e rivascolarizzazione coronarica Secondario Endpoint composito del declino della funzionalità renale[†] e MACE a 3 punti

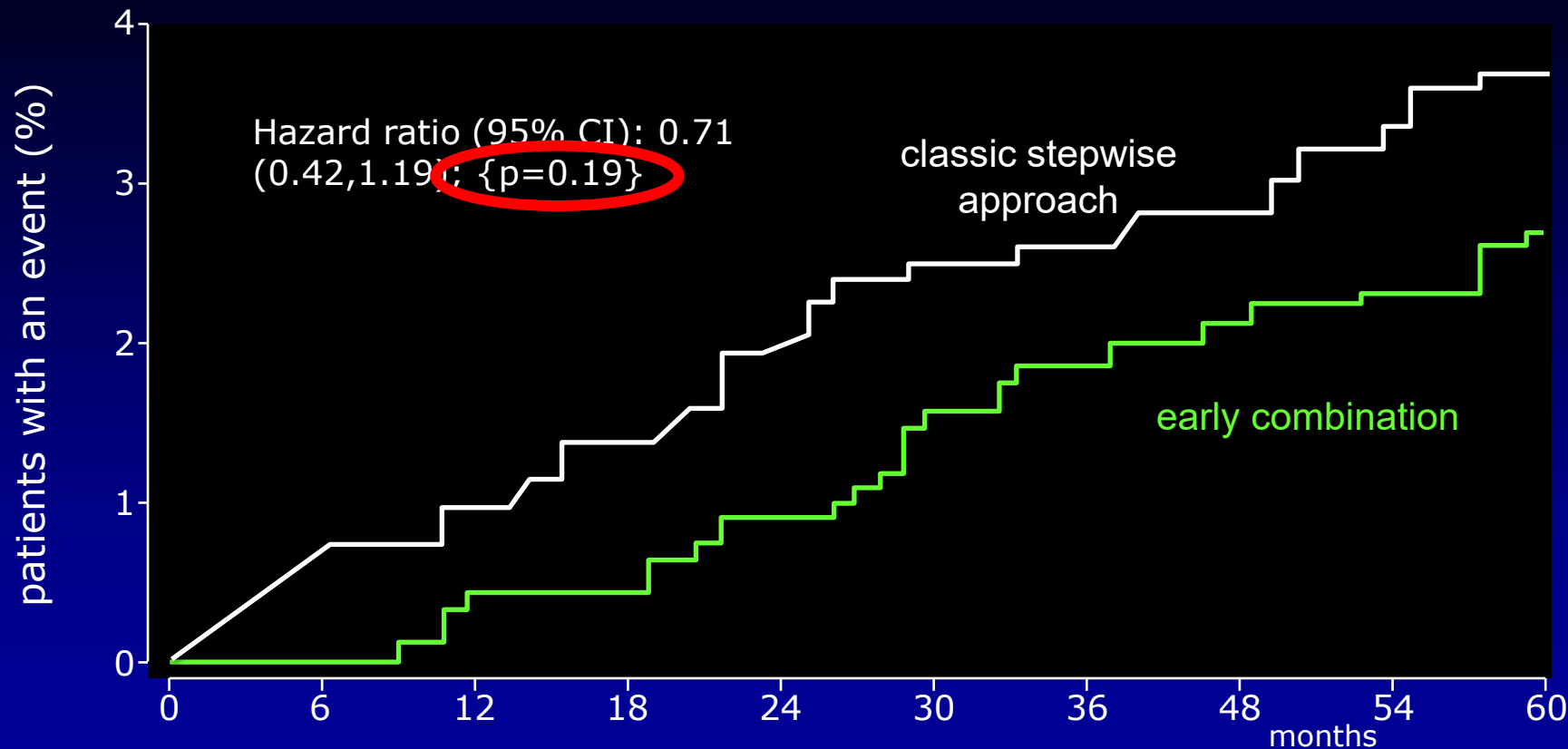
Scopo: dimostrare che semaglutide orale riduce il rischio di MACE+ rispetto al placebo in pazienti con Dt2 **SENZA** storia di pregresso infarto miocardico o ictus

*Semaglutide orale di aumento della dose: 3 mg al giorno per 4 settimane, 7 mg al giorno per 4 settimane, quindi 7 mg al giorno per un massimo di 4 settimane per consentire la valutazione della tollerabilità, la randomizzazione e la somministrazione del prodotto in studio [†]Diminuzione sostenuta dell'eGFR del ≥40%, eGFR sostenuta <15 mL/min/1,73 m², dialisi di mantenimento, trapianto di rene, morte per malattia renale. Cardiovascolare, cardiovascolare; eGFR, funzione glomerulare stimata; HR, hazard ratio; MACE, evento cardiovascolare avverso maggiore; IM, infarto del miocardio; T2D, diabete di tipo 2. ClinicalTrials.gov : NCT05441267

Ha ancora senso iniziare con la metformina?

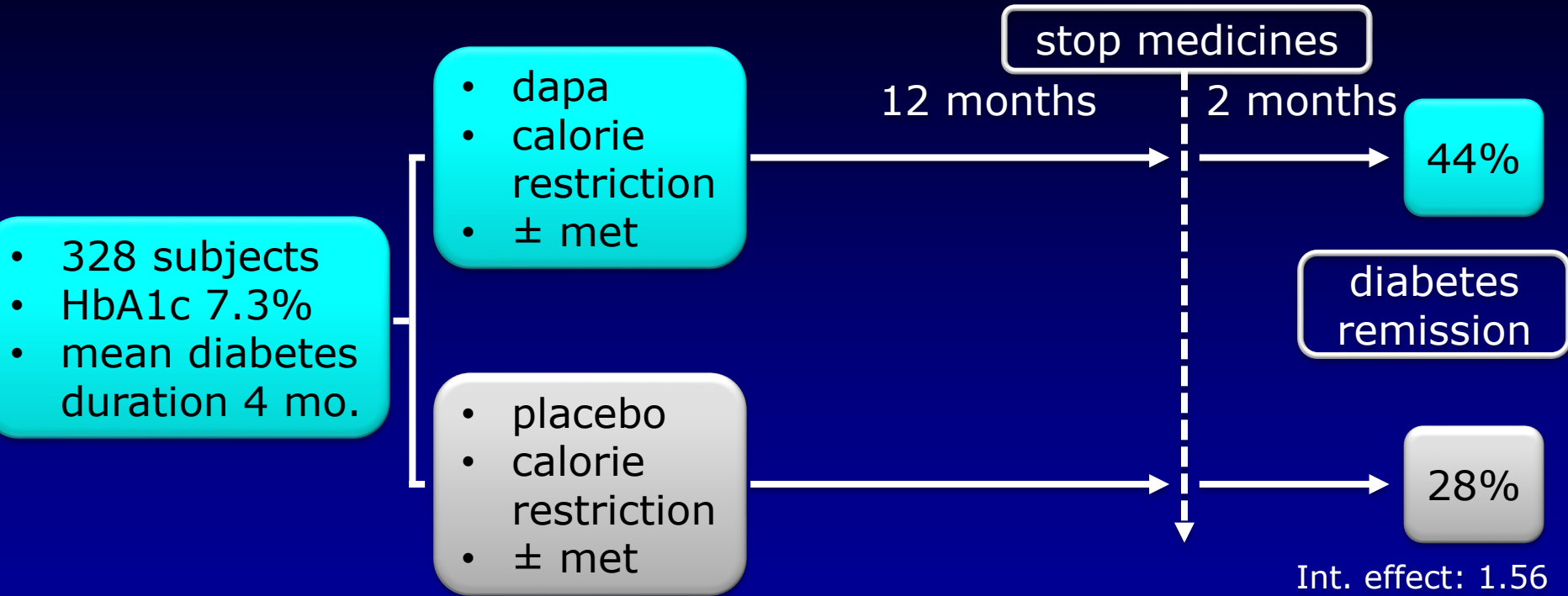
- è l'unico farmaco che ha ridotto eventi alla diagnosi
- è il più efficace in monoterapia
- salvo casi particolari, (complicanze) il rischio CV non è elevato, non serve altro
- non ci sono evidenze in pazienti senza precedenti eventi
- raggiungere HbA1c più basse non cambia la storia naturale

VERIFY: time to first macro-vascular event



SGLT2i for diabetes remission (with diet)

HbA1c < 6.5% + FPG < 126 mg/dl after 2 months



Int. effect: 1.56
(1.17 to 2.09)
 $p=0.002$

calorie restriction: diet with an energy deficit of 500~750 kcal,
no less than 1200 kcal per day for men and 1000 kcal per day for women.

Liu Y. et al.: BMJ 388:e081820, 2025. doi: 10.1136/bmj-2024-081820.

linee guida AMD/SID 2022

nessun evento
cardiovascolare,
non scompenso
cardiaco, eGFR
 ≥ 60 ml/min

metformin

SGLT2i

GLP-1 RA

DPP-4i

acarb.

pio.

insulin

nessun evento
cardiovascolare,
non scompenso
cardiaco, eGFR
< 60 ml/min

metformin¹

SGLT2i

GLP-1 RA

DPP-4i

acarb.

pio.

insulin

pregresso evento
cardiovascolare,
non scompenso
cardiaco

met.

GLP-1
RA

SGLT2i

DPP-4i

acarb.

pio.

insulin

scompenso
cardiaco

SGLT2i

met.²

GLP-1 RA

DPP-4i³

acarb.

insulin

1. se la metformina non è controindicata per ridotto eGFR

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

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

La raccomandazione sui pazienti con eGFR < 60 ml/min è debole per carenza di studi clinici su questa popolazione
si raccomanda la deprescrizione di sulfoniluree e glinidi

Ha ancora senso iniziare con la metformina?

- è l'unico farmaco che ha ridotto eventi alla diagnosi
- è il più efficace in monoterapia
- salvo casi particolari, (complicanze) il rischio CV non è elevato, non serve altro
- non ci sono evidenze in pazienti senza precedenti eventi
- raggiungere HbA1c più basse non cambia la storia naturale
- non possiamo prescrivere altro

European public assessment report of diabetes medicines

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Type 2 diabetes mellitus

██████ is indicated for the treatment of adults with insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise

- as monotherapy when metformin is considered inappropriate due to intolerance or contraindications
- in addition to other medicinal products for the treatment of diabetes.

For study results with respect to combinations, effects on glycaemic control and the populations studied, see sections 4.4, 4.5 and 5.1.

Weight management

European public assessment report of diabetes medicines



European Medicines Agency

EMA/H/C/187

EUROPEAN PUBLIC ASSESSMENT REPORT (EPAR)

[REDACTED]

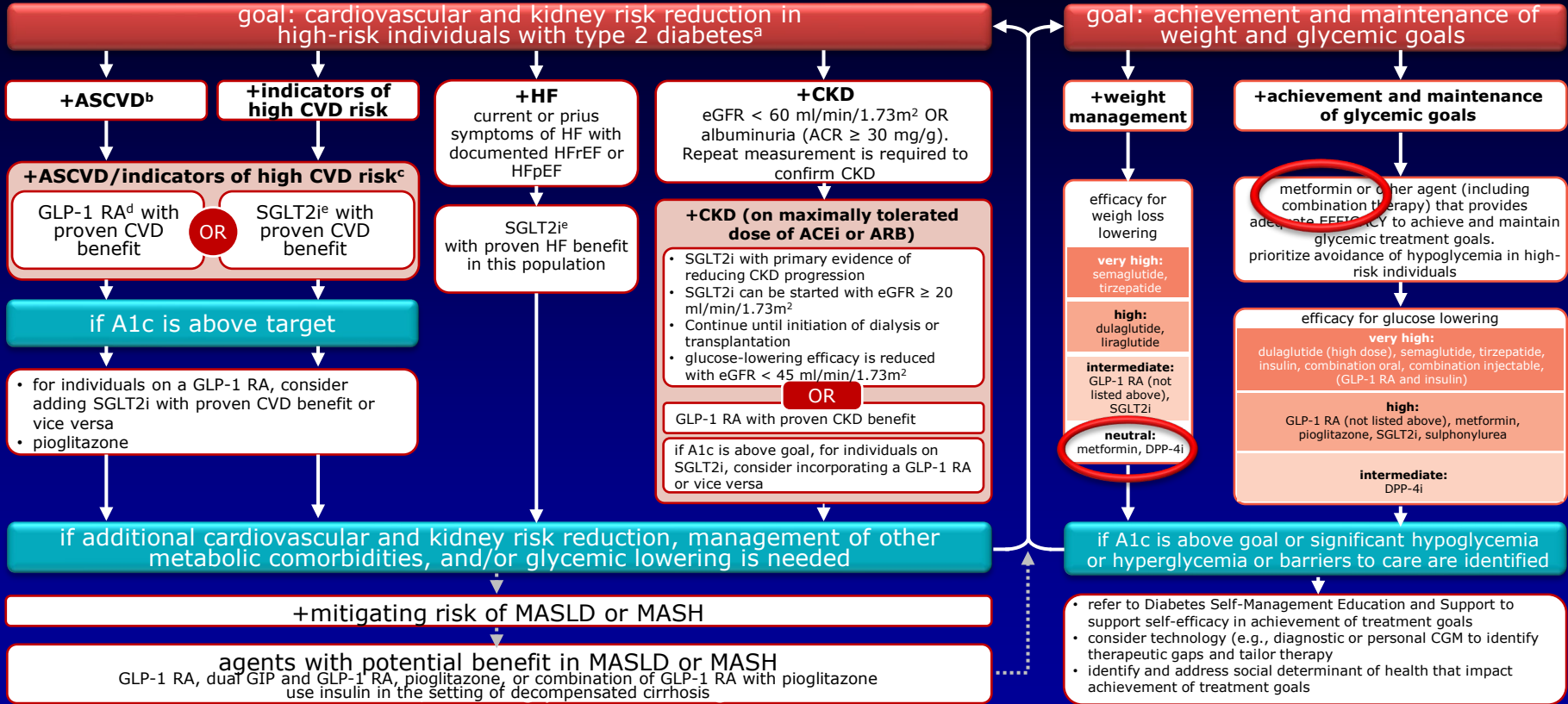
EPAR summary for the public

What is [REDACTED] used for?

[REDACTED] is used in patients who have type 2 diabetes (non-insulin-dependent diabetes). It is used together with diet and exercise to lower blood glucose (sugar) levels in patients whose hyperglycaemia (high blood glucose levels) cannot be controlled by diet, weight reduction and exercise. [REDACTED]

[REDACTED] may also be used with metformin (another anti-diabetes medicine) in type 2 diabetes patients whose blood glucose levels are not satisfactorily controlled on metformin alone.

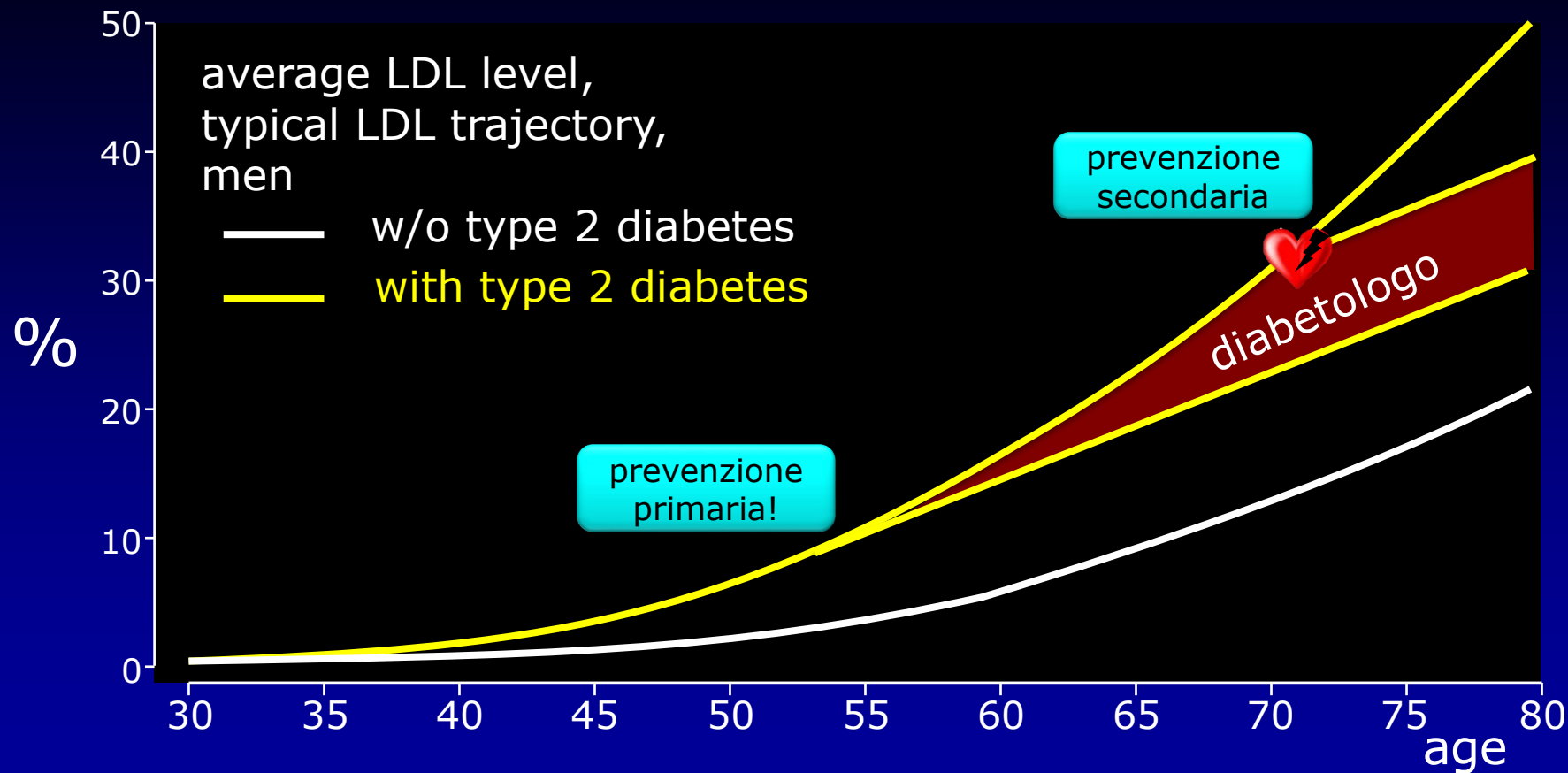
ADA: 2025 standards of care



Ha ancora senso iniziare con la metformina?

- è l'unico farmaco che ha ridotto eventi alla diagnosi
- è il più efficace in monoterapia
- salvo casi particolari, (complicanze) il rischio CV non è elevato, non serve altro
- non ci sono evidenze in pazienti senza precedenti eventi
- raggiungere HbA1c più basse non cambia la storia naturale
- non possiamo prescrivere altro
- va bene, iniziamo ANCHE con un po' di metformina

cumulative risk of atherosclerotic CV events





Valentina

Francesca

Shawn

Gianfranco

Laura

Adriana

Gea

Serena

Cassandra

Umberto

Simona

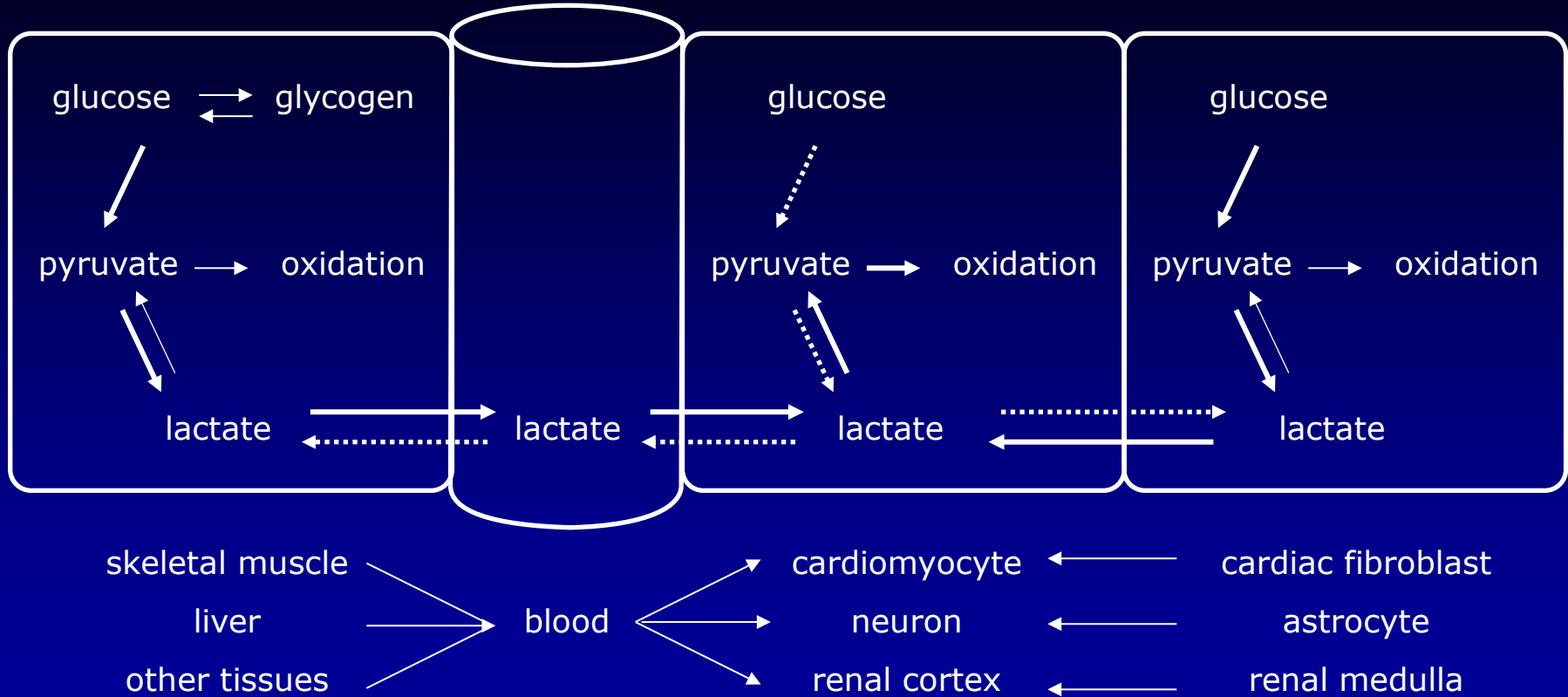
Ilaria

Teresa

Michela



lactate shuttle, increased by metformin



an attempt to personalize treatment according to phenotype

efficacy of dapa 10 mg vs. sc sema 1 mg in SIDD and SIRD

