



Dual Agonism e Malattia Vascolare: *Effetti Diretti o Indiretti?*

LUIGI LAVIOLA

SEZIONE DI MEDICINA INTERNA, ENDOCRINOLOGIA, ANDROLOGIA E MALATTIE METABOLICHE
DIPARTIMENTO DI MEDICINA DI PRECISIONE E RIGENERATIVA E AREA JONICA



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI BARI
ALDO MORO**

Luigi Laviola dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

Abbott, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly Italia, Medtronic,
Menarini, Movì, Novo Nordisk, Roche, Sanofi

(Board scientifici)

Abbott, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, Medtronic, Menarini,
Movì, MSD, Novo Nordisk, Roche, Sanofi, Terumo, Theras, Ypsomed
(relazioni a convegni, supporto per partecipazione a congressi)

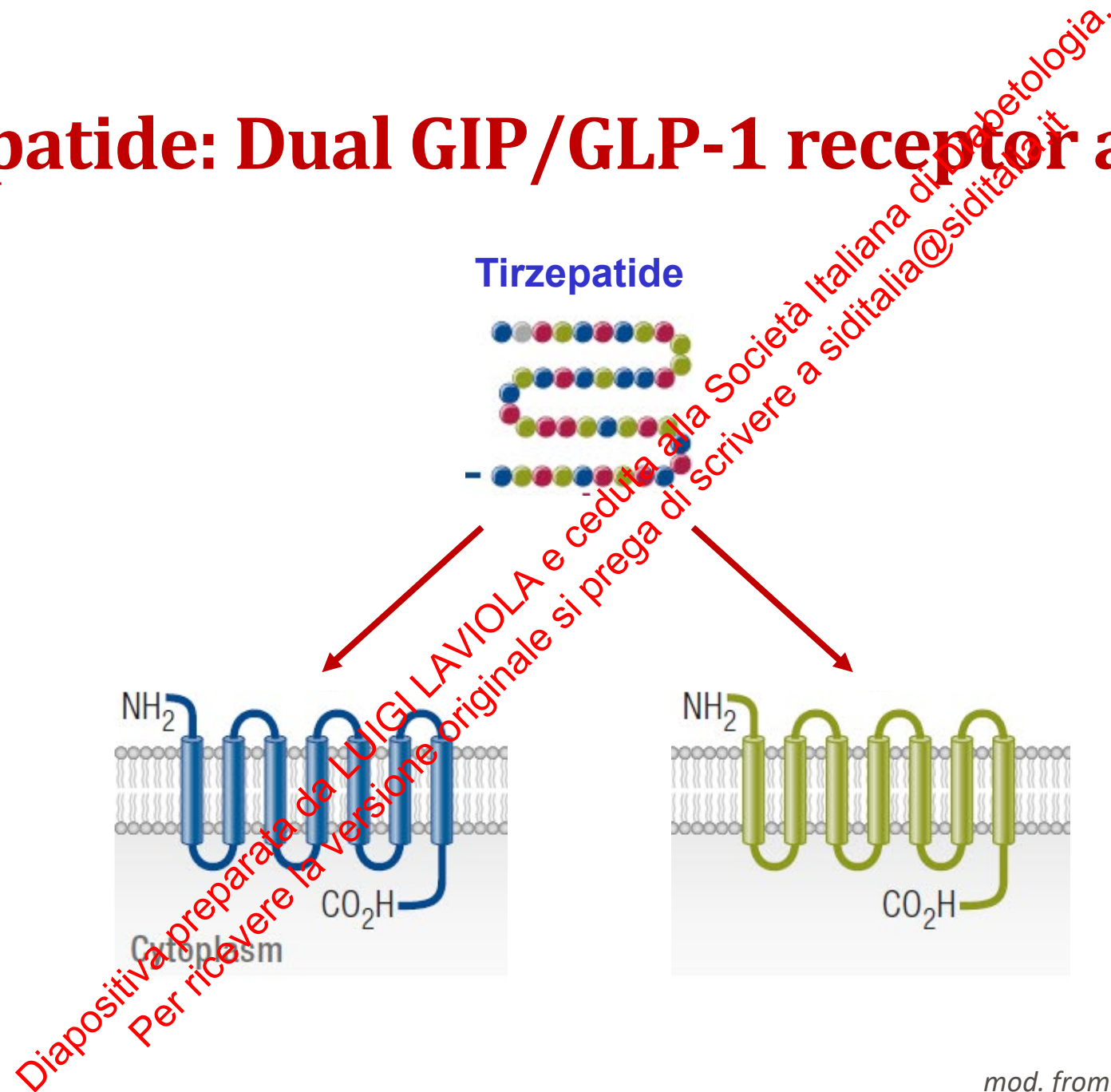
Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi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

La storia, lo sviluppo e il futuro delle terapie incretiniche

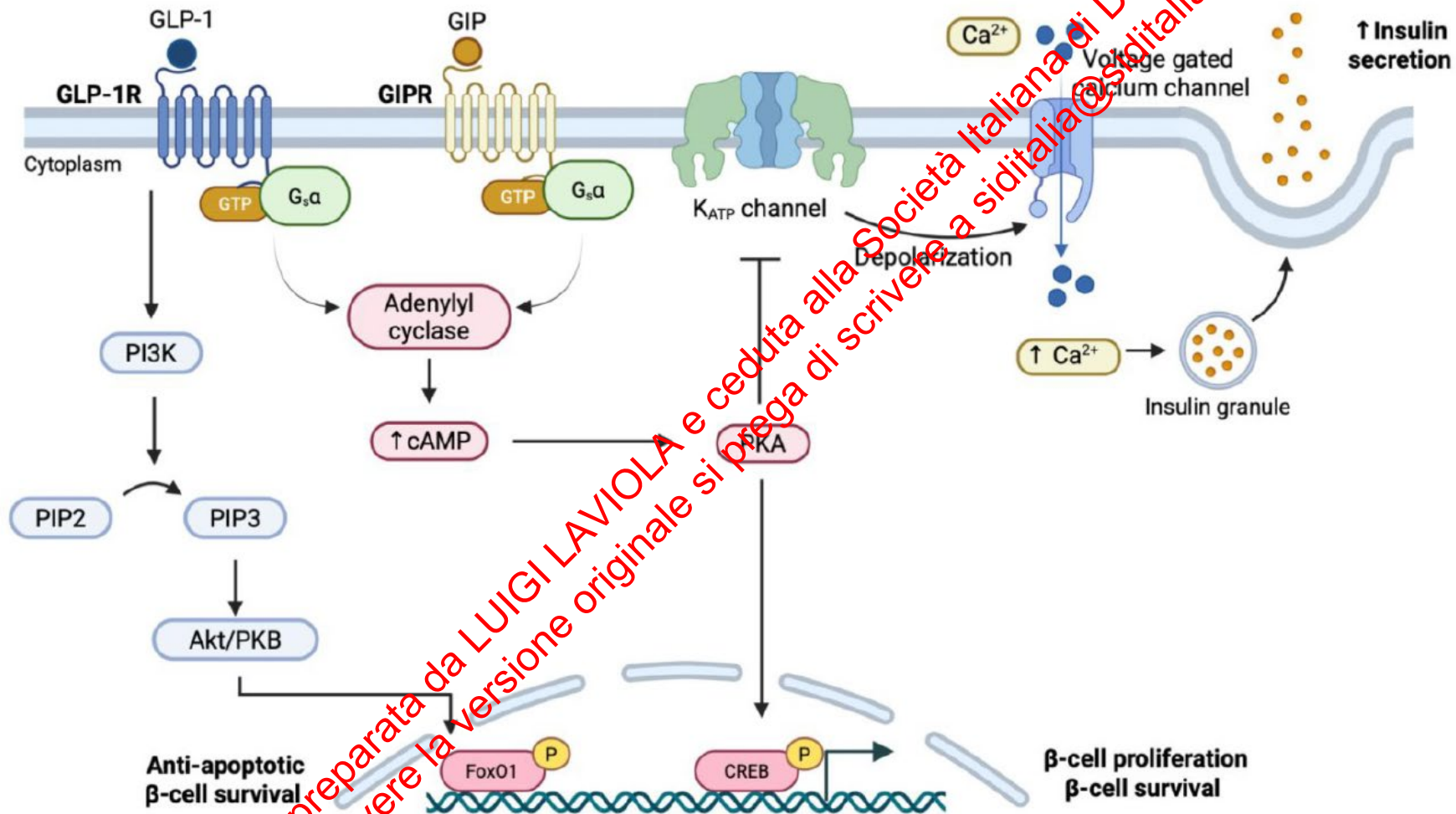


Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Tirzepatide: Dual GIP/GLP-1 receptor agonist



GLP-1R and GIPR Signaling

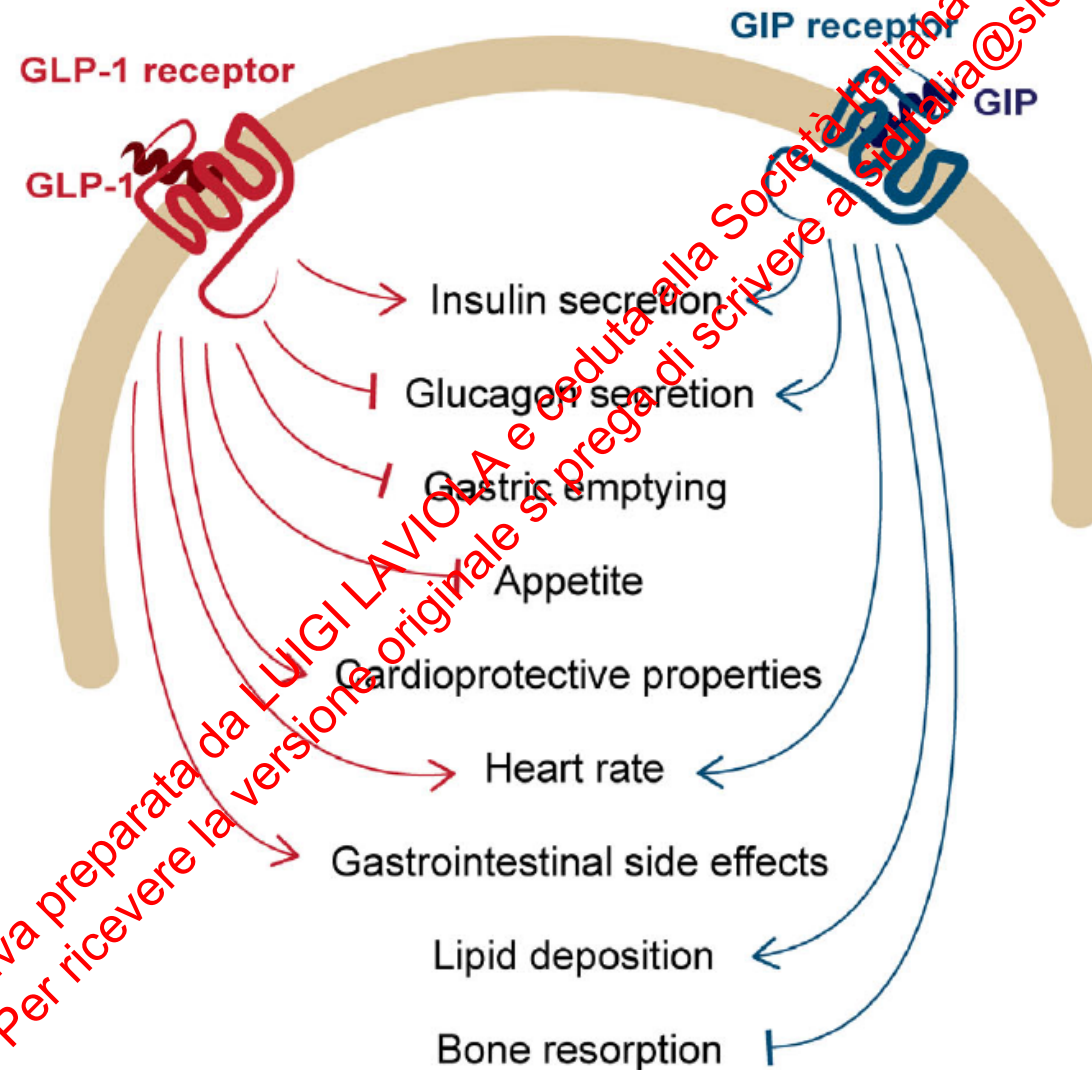


Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Attivazione del recettore del GIP e rischio/malattia CV:

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

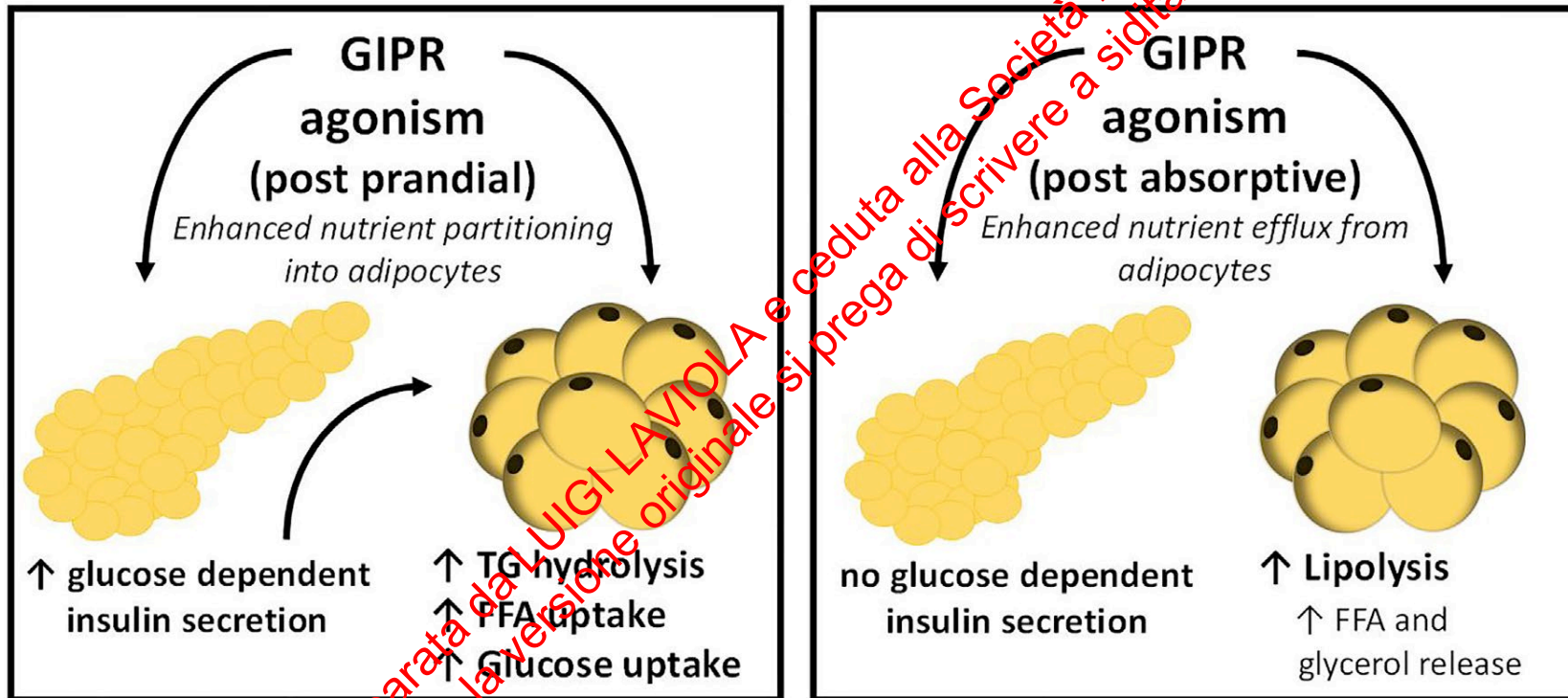
Effects of GLP-1 and GIP receptors activation



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

Ruolo del GIP nell'adipocita

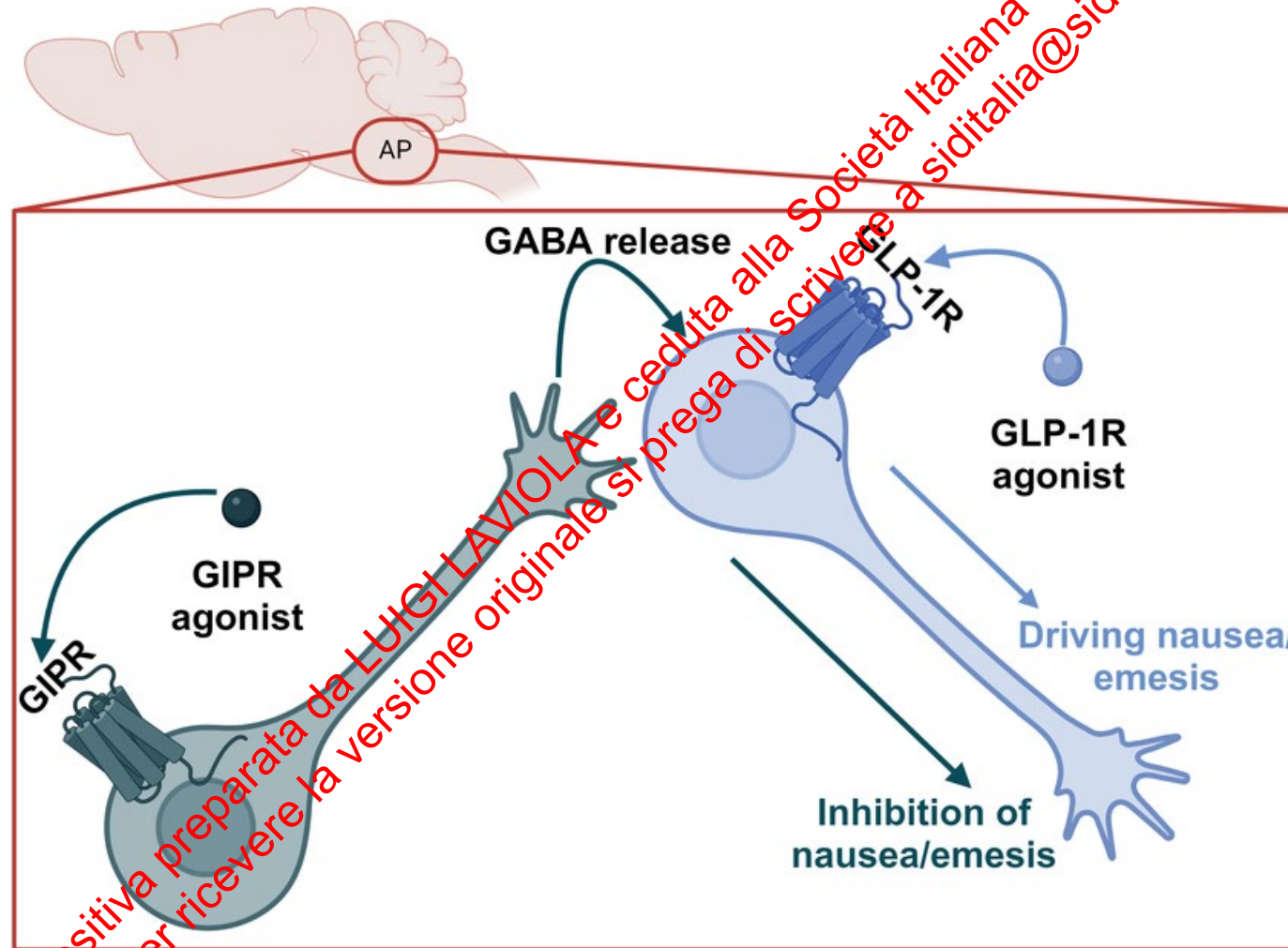
L'agonismo del GIP modula in modo differenziato la funzione del tessuto adiposo sia durante lo stato di digiuno che durante l'assunzione di cibo



Long-acting GIPR agonism regulation of plasma lipids and glucose under post-prandial/hyperglycemic conditions

Long-acting GIPR agonism regulation of plasma lipid metabolism under postabsorptive/fasted conditions

GIP esercita un effetto anti-emetico sul SNC

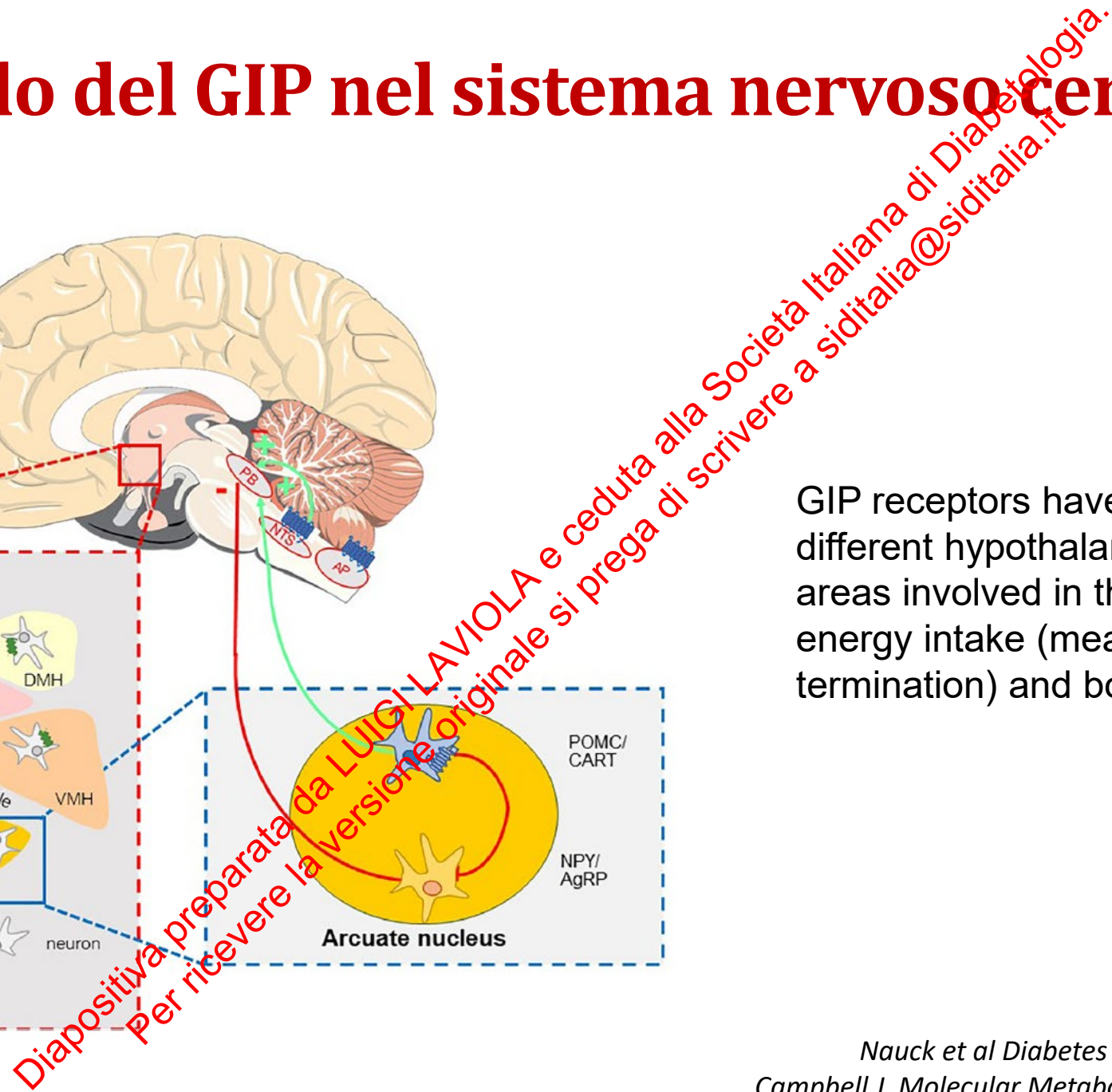


lo del GIP nel sistema nervoso cen

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

GIP receptors have different hypothalamic areas involved in the energy intake (meal termination) and body weight.

Nauck et al Diabetes
Campbell J. Molecular Metabolism



lo del GIP nel sistema nervoso cen

DMH

VMH

neuron

POMC/CART

NPY/AgRP

Arcuate nucleus

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

GIP receptors have different hypothalamic areas involved in the energy intake (meal termination) and bo

Nauck et al Diabetes

Campbell J. Molecular Metab

Tirzepatide aumenta l'ossidazione degli acidi grassi e favorisce il browning del tessuto adiposo

Received: 10 October 2024 | Revised: 13 February 2025 | Accepted: 13 February 2025

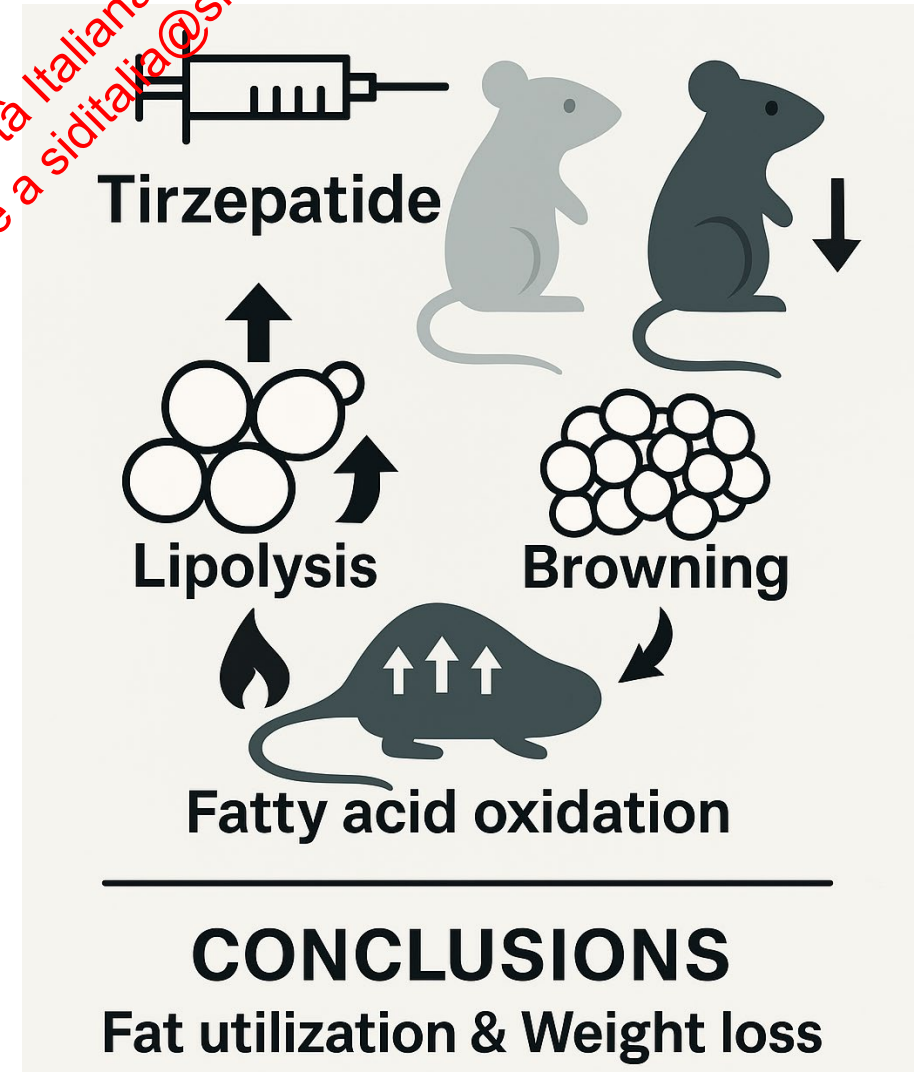
DOI: 10.1111/dom.16294

ORIGINAL ARTICLE

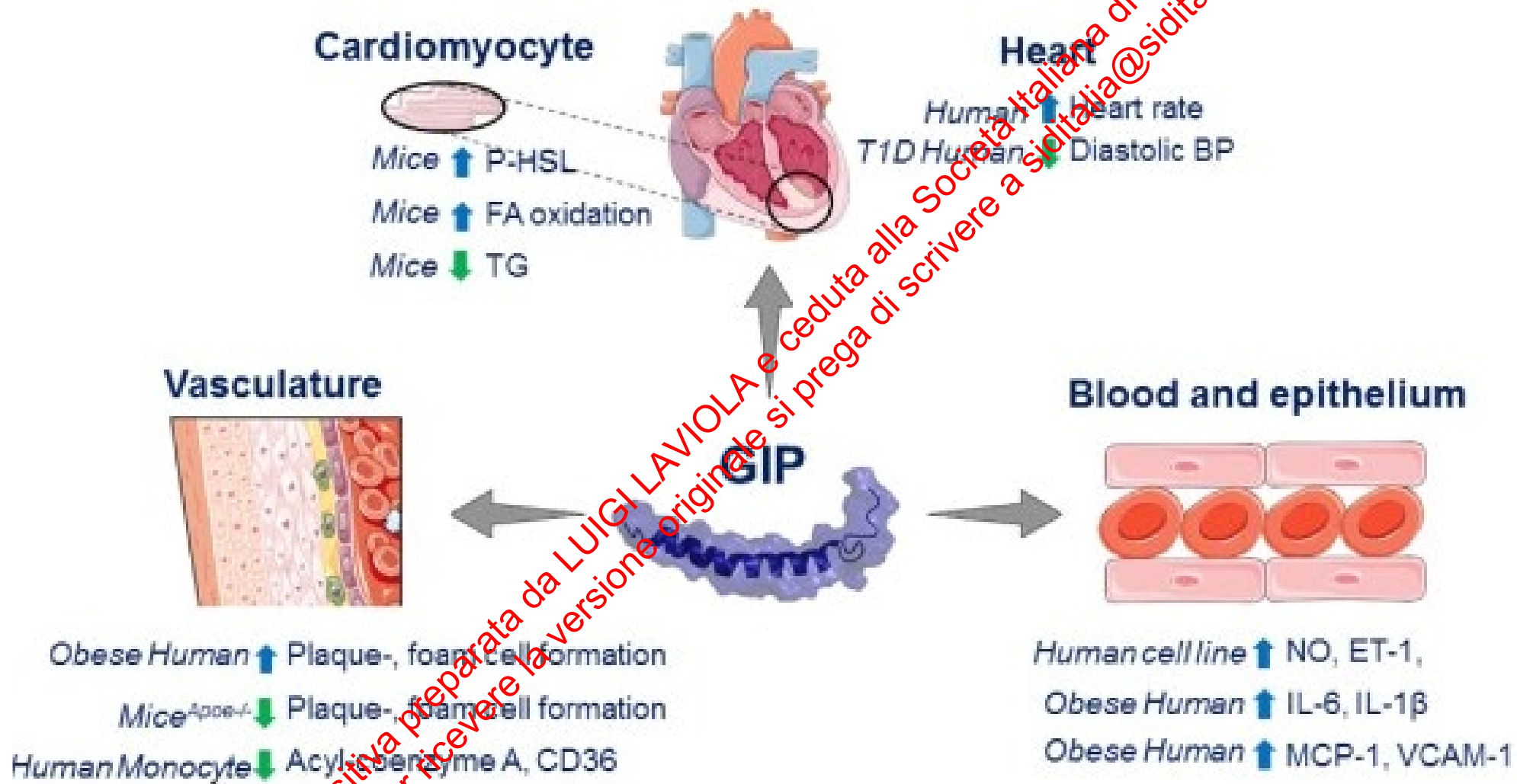
WILEY

Tirzepatide reduces body weight by increasing fat utilization via the central nervous system-adipose tissue axis in male mice

Ailin Zhang MS¹ | Qinhui Liu MS² | Yimin Xiong MS² | Jiahui Li MD² |
Ying Xu MD² | Haiying Song MD² | Xiandan Jing BS² | Haixia Xu PhD² |
Na Yang MS² | Yanping Li PhD² | Li Mo PhD³ | Qin Tang PhD⁴ |
Jinhan He PhD^{1,2} 



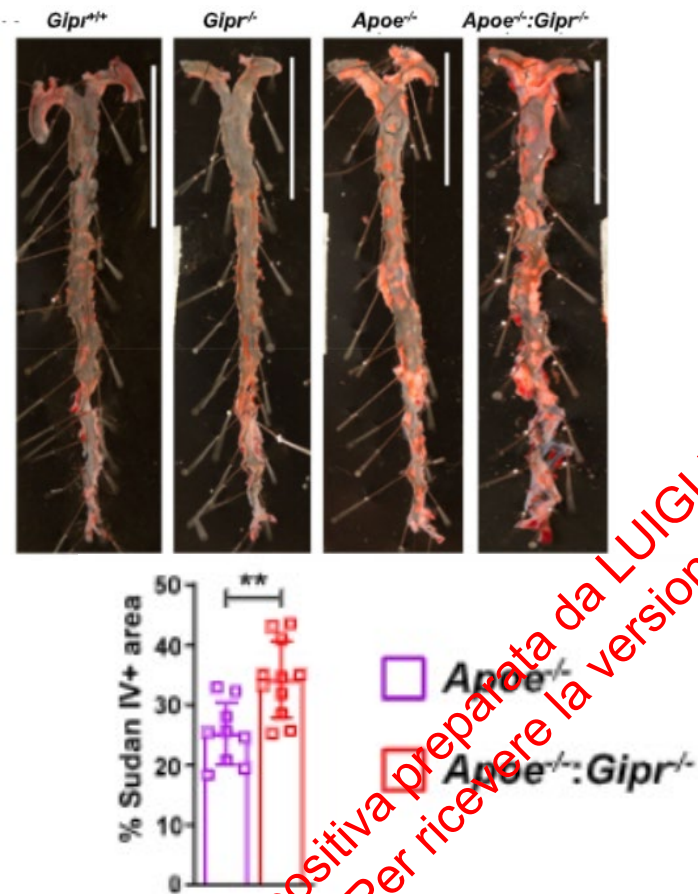
Direct CV Effects of GIP in Experimental Models



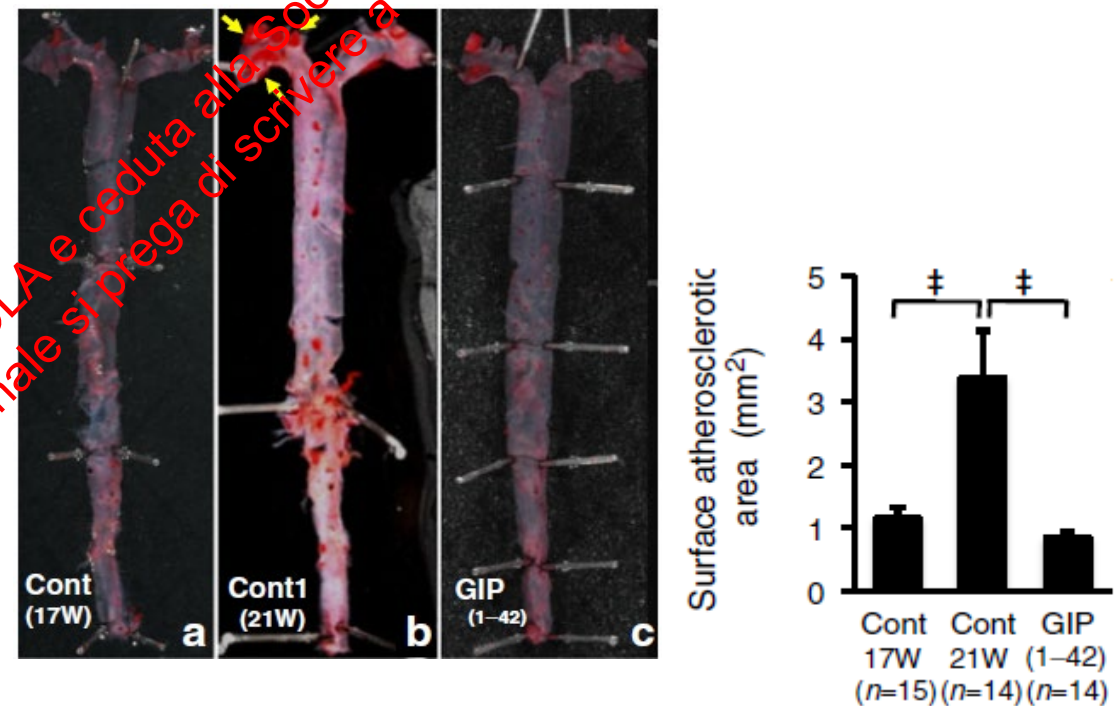
Effetto ateroprotettivo del GIP nei topi

La delezione del recettore del GIP nei topi provoca un aumento dell'aterosclerosi aortica

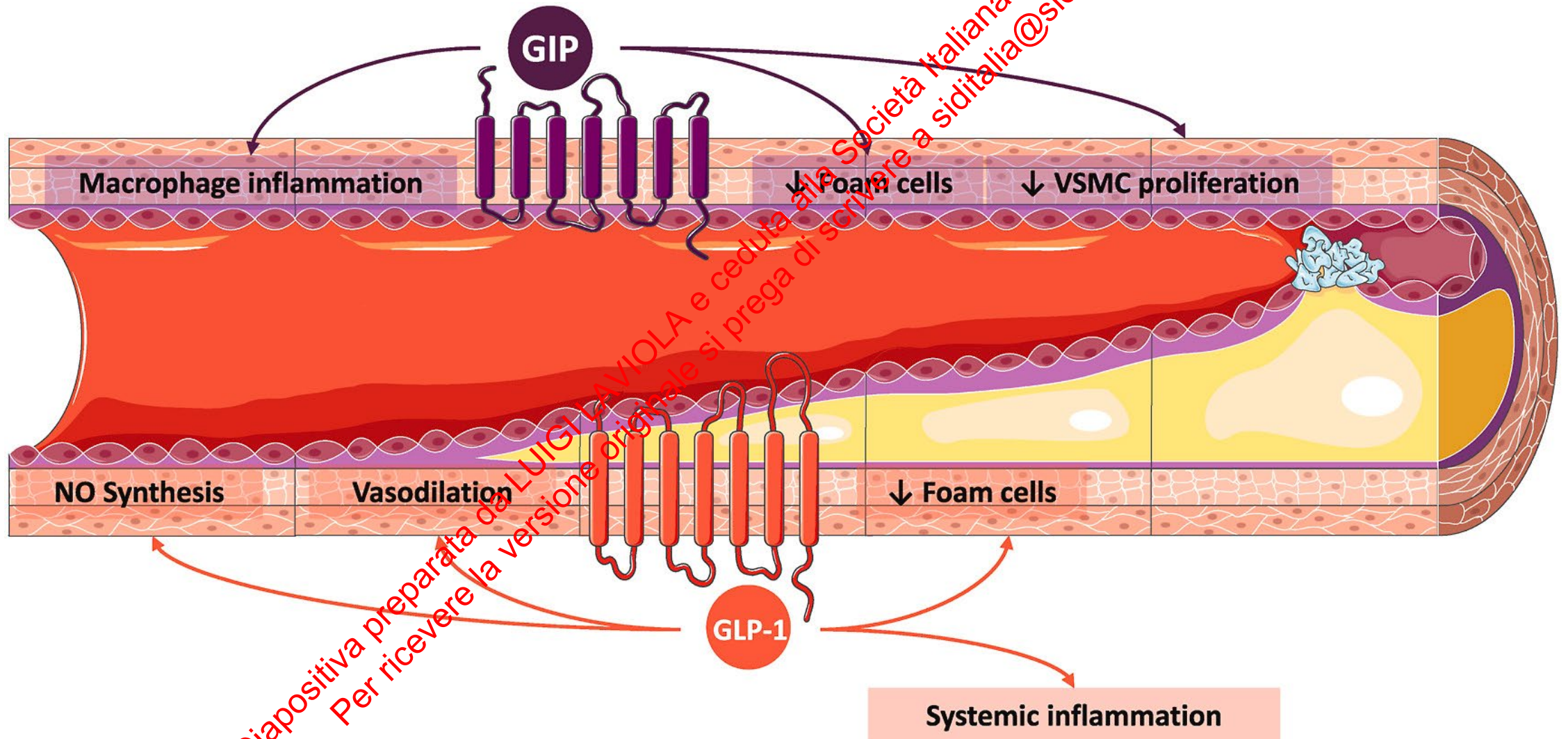
La delezione del GIPR aumenta l'area aterosclerotica



La somministrazione del GIP riduce l'area aterosclerotica superficiale



Effetti aggiuntivi anti-aterosclerotici del GIP e GLP-1

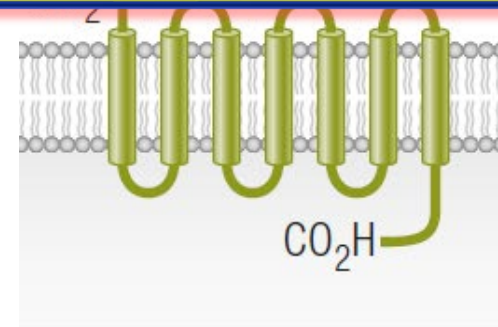
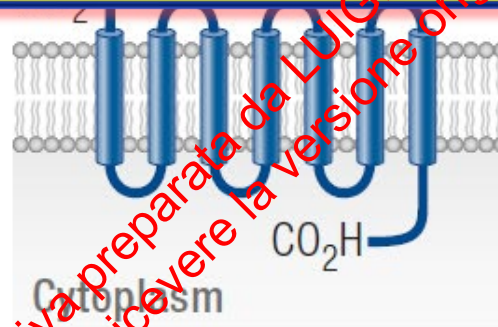


Tirzepatide: Dual GIP/GLP-1 receptor agonist

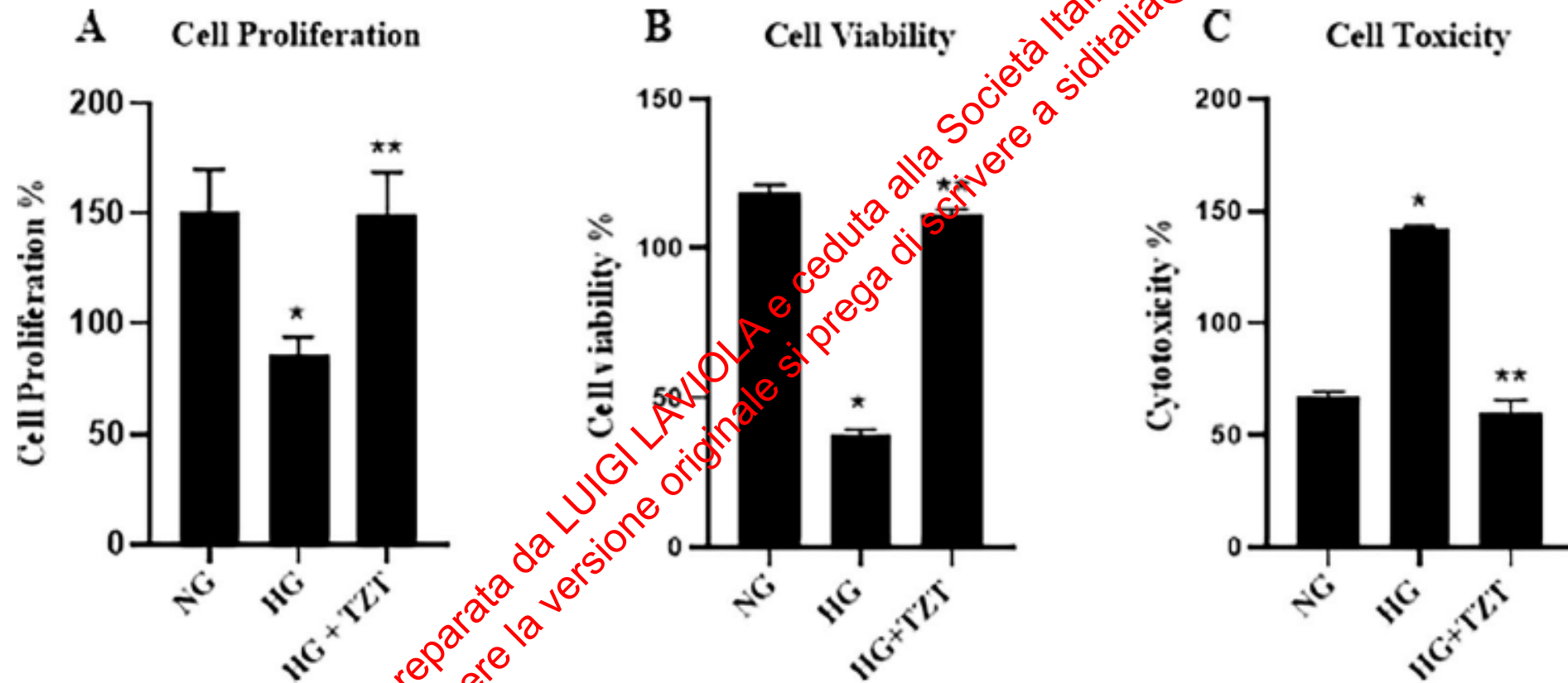
Tirzepatide



**Tirzepatide is not the sum of GIP and GLP-1:
it is a single molecule possessing activity at 2
pharmacologic targets**

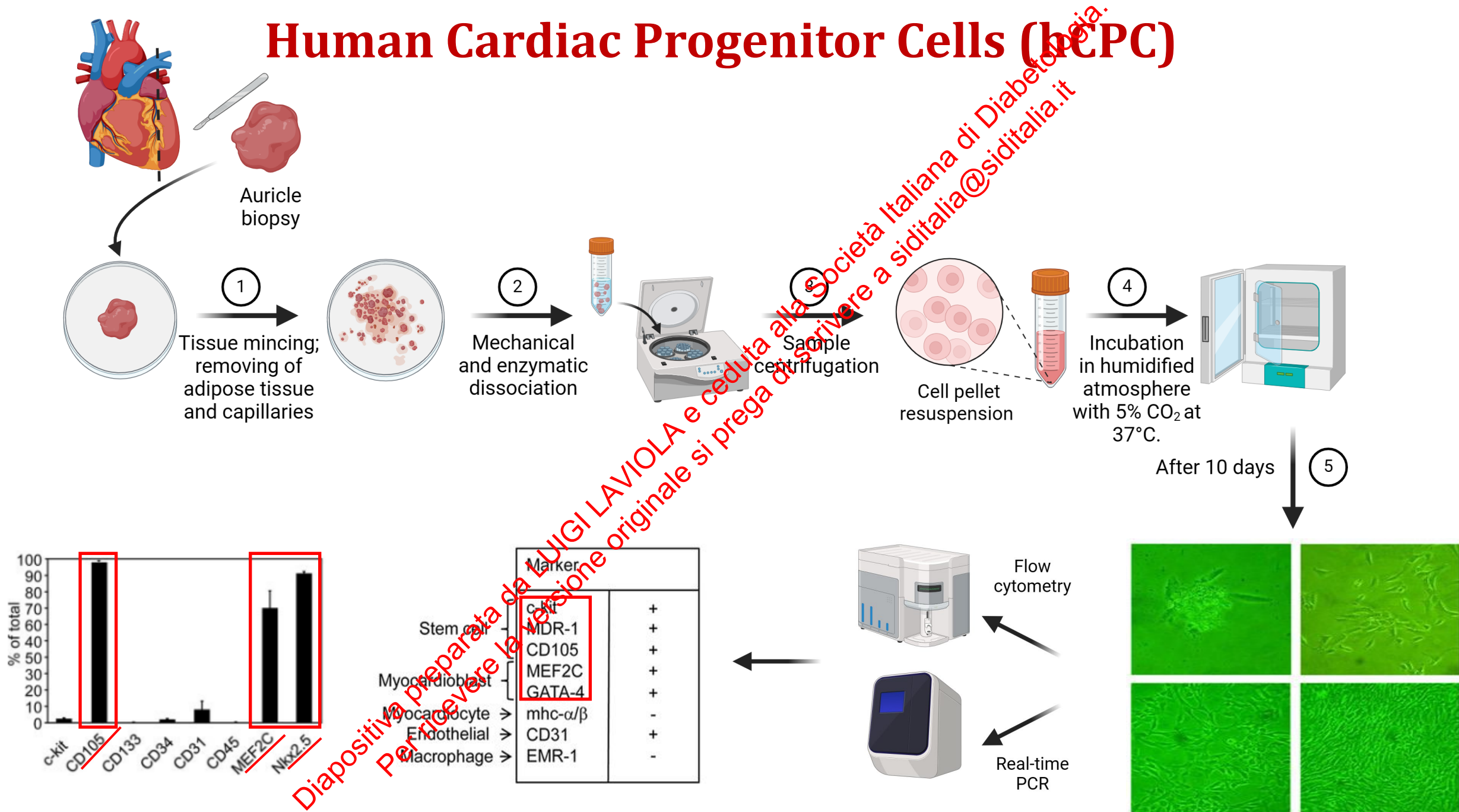


Protective Effects of TZP in a Human Cardiomyocyte Cell Line

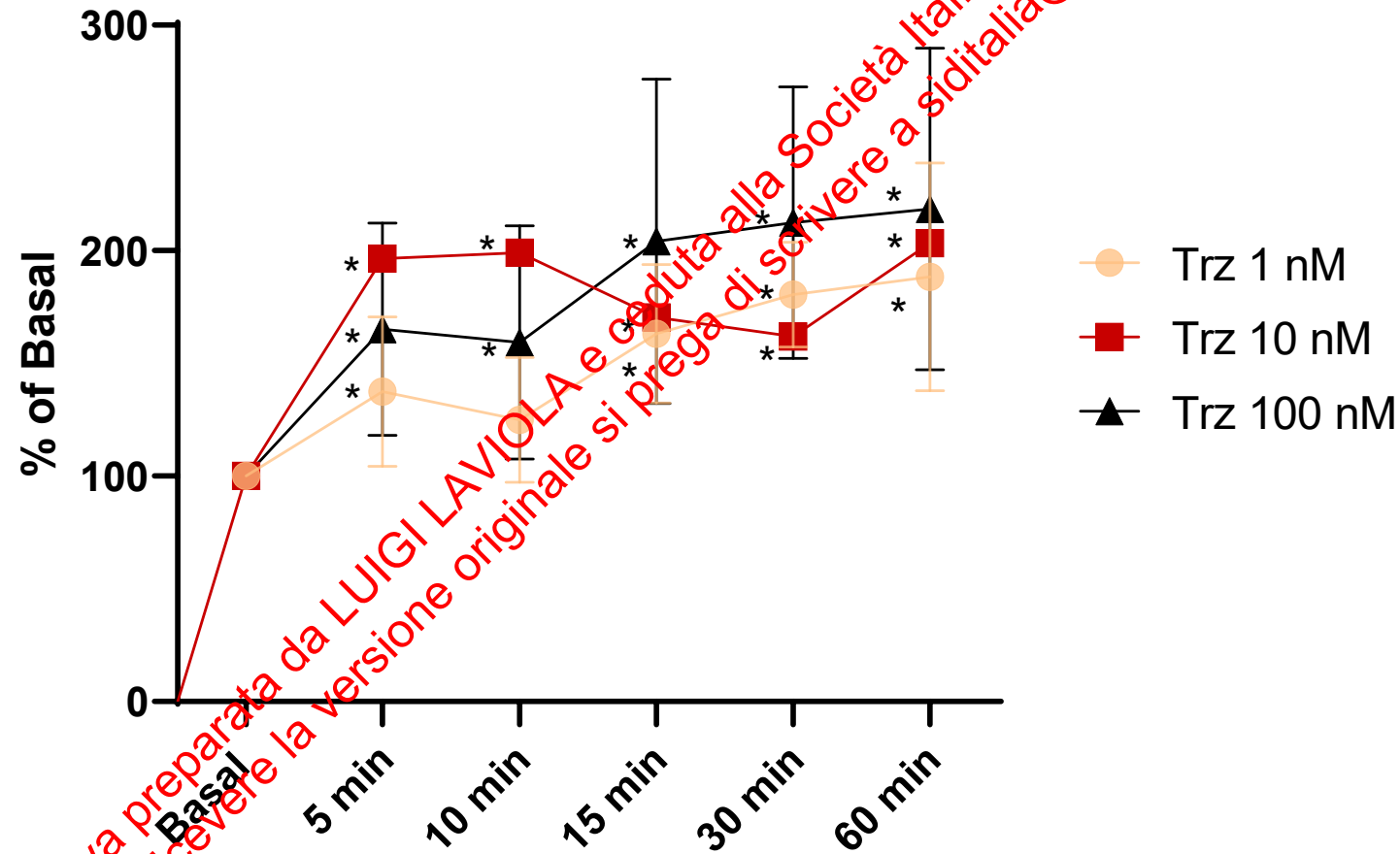


Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

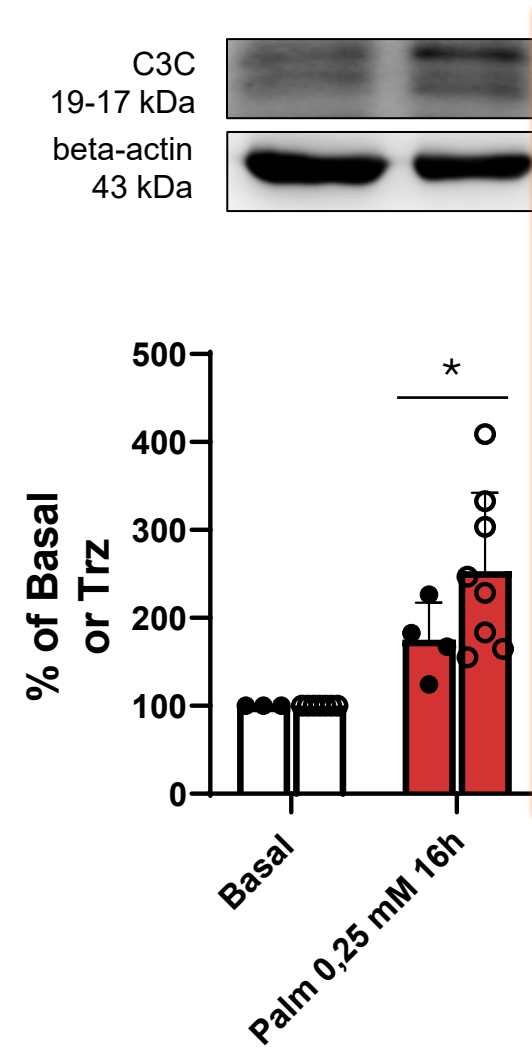
Human Cardiac Progenitor Cells (hCPC)



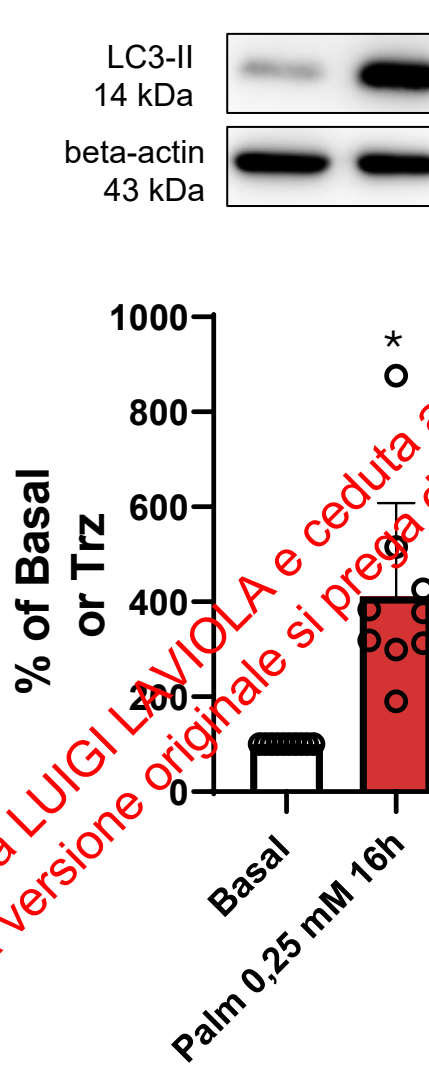
Tirzepatide Induces CREB Phosphorylation in hCPC



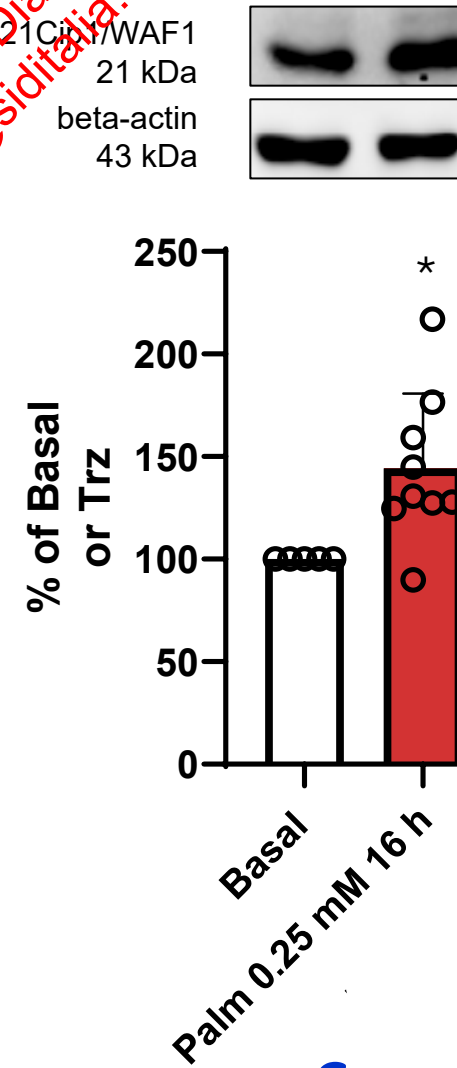
Tirzepatide Preserves Viability in Palmitate-Damaged hCPC



Apoptosis

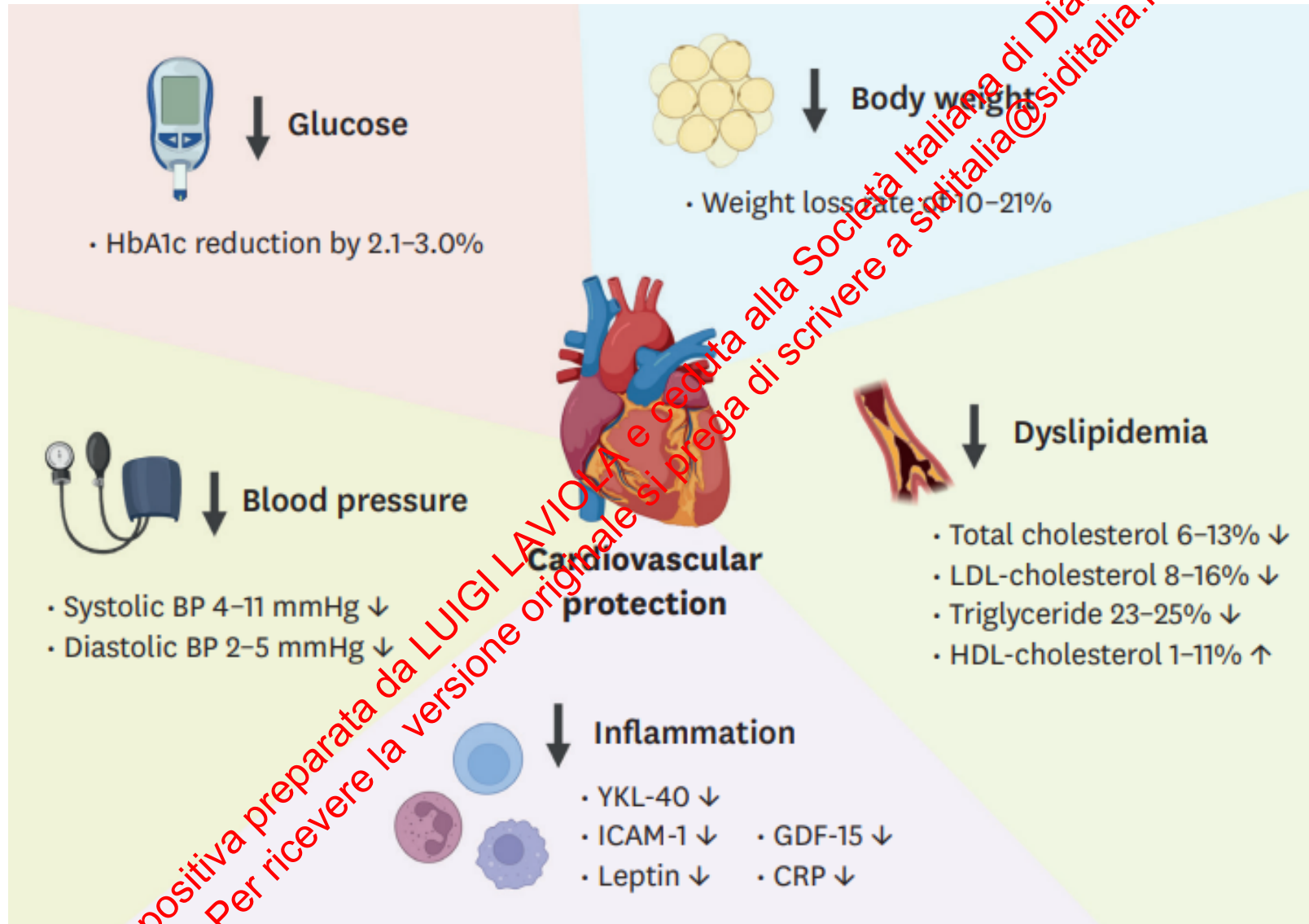


Autophagy



Senescence

Potential mechanisms of TZP-associated CV benefits

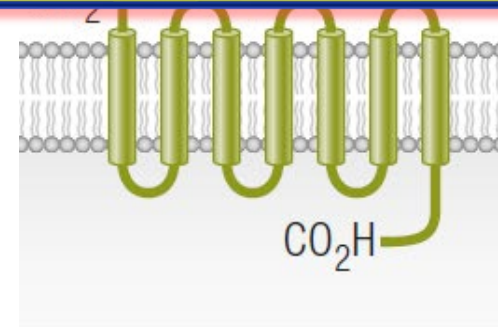
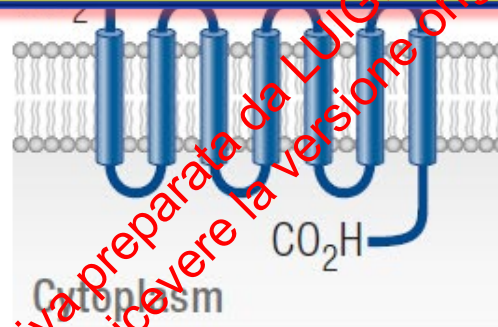


Tirzepatide: Dual GIP/GLP-1 receptor agonist

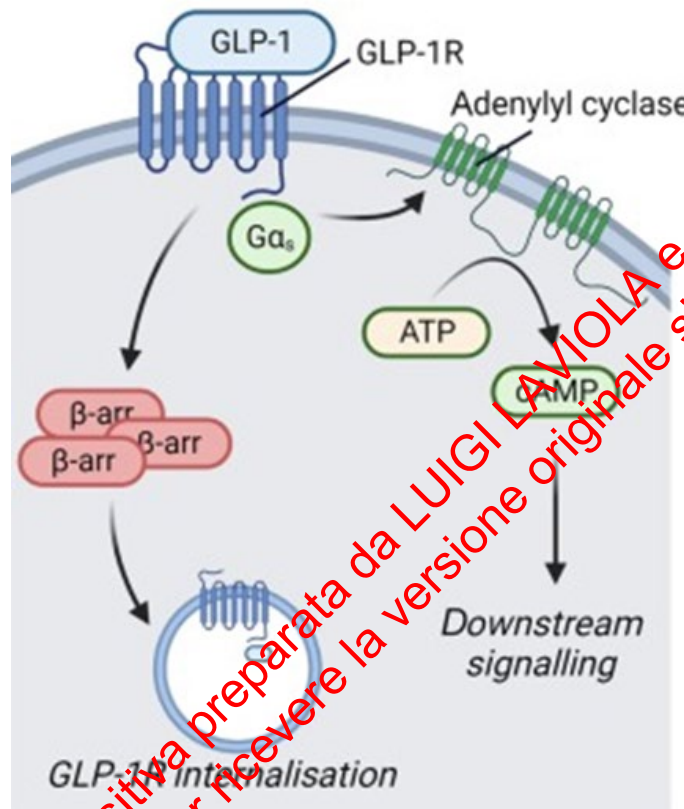
Tirzepatide



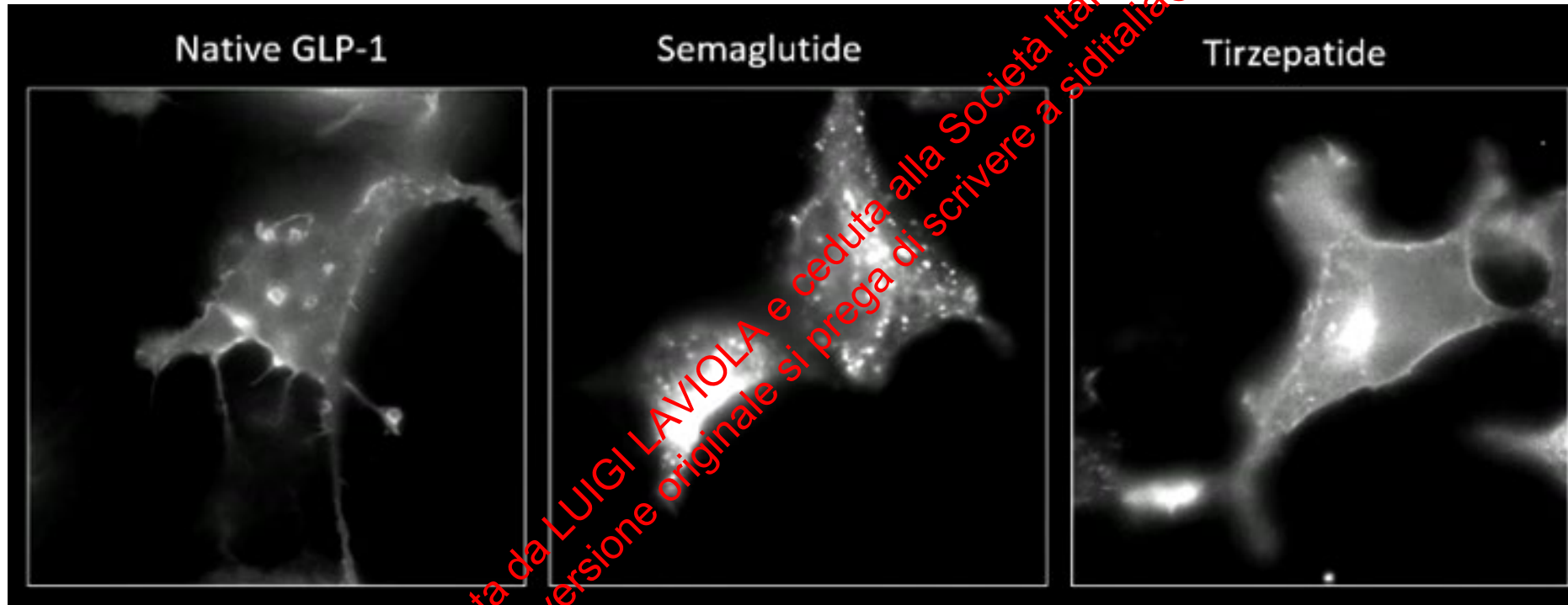
**Tirzepatide is not the sum of GIP and GLP-1:
it is a single molecule possessing activity at 2
pharmacologic targets**



L'agonismo *biased* prolunga l'esposizione del GLP-1R sulla membrana cellulare e quindi ne potenzia l'azione



Tirzepatide increases membrane GLP-1R availability in HEK293T Cells



GLP-1 and semaglutide cause internalization of GLP-1 receptor → self-limiting effect

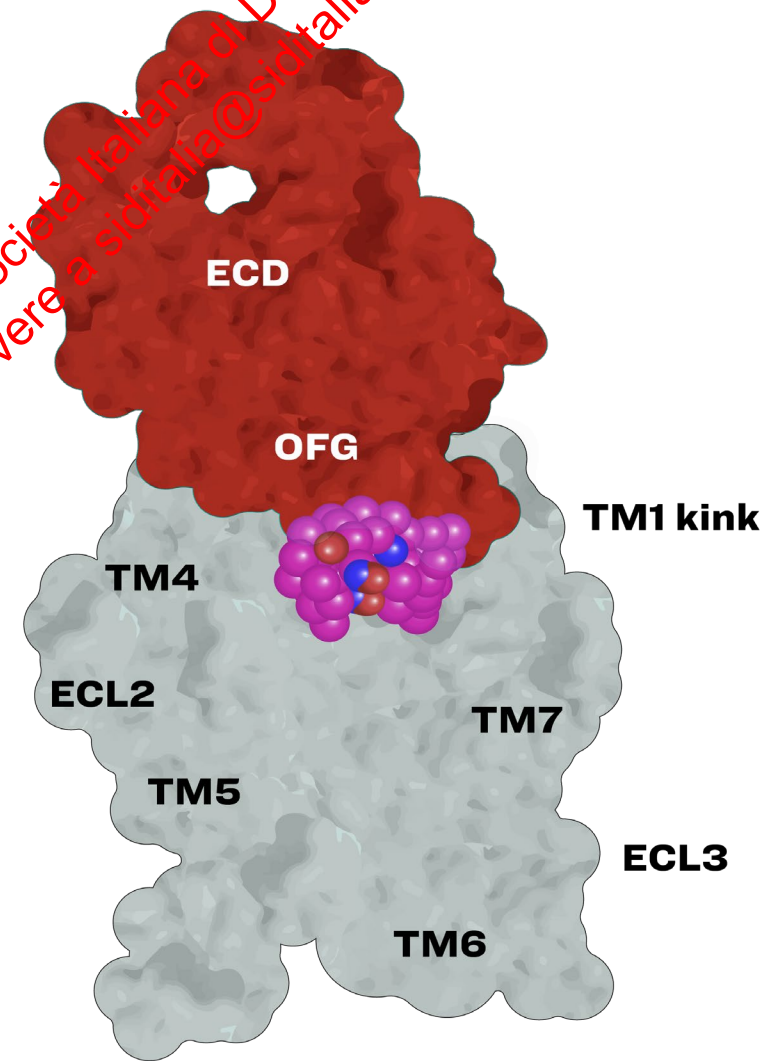
Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Experimental GLP-1 RAs with Biased Agonism

Agonist(s)	Structure	Bias	Notable physiological effects compared to “nonbiased” agonist	Reference
P5	Peptide	cAMP > β -arrestin	$\uparrow$ Anti-hyperglycaemia, $\downarrow$ acute insulin, $\uparrow$ [GIP]	(Zhang et al., 2015)
PX17	Peptide	Not reported, presumed to be cAMP > β -arrestin	$\uparrow$ Anti-hyperglycaemia, $\uparrow$ weight loss, $\uparrow$ [GIP]	(Wang et al., 2020)
Exendin-phe1	Peptide	cAMP > β -arrestin and GLP-1 receptor endocytosis	$\uparrow$ Anti-hyperglycaemia, $\uparrow$ sustained insulin, $\downarrow$ pica	(Jones, Bloom, et al., 2018)
Acylated exendin-phe1	Peptide	cAMP > β -arrestin	$\uparrow$ Anti-hyperglycaemia, $\uparrow$ weight loss	(Lucey et al., 2020)
Ex4 ^L [A ^U] ² (peptide 11)	Peptide	cAMP > β -arrestin	$\uparrow$ Anti-hyperglycaemia, $\uparrow$ sustained insulin	(Fremaux et al., 2019)
GLP-1-Val8	Peptide	cAMP > β -arrestin	$\downarrow$ Acute insulin and somatostatin	(van der Velden et al., 2021)
β -Amino acid peptidomimetics	Peptide	Varies	Not described	(Hager et al., 2016; 2017; Cary et al., 2019)
O-GlcNAc-modified peptides	Peptide	cAMP > β -arrestin	$\uparrow$ Anti-hyperglycaemia? ^a	(Levine et al., 2019)
Tirzepatide	Peptide	cAMP > β -arrestin	$\uparrow$ Anti-hyperglycaemia, $\uparrow$ weight loss ^b	(Novikoff et al., 2021; Willard et al., 2020; Yuliantie et al., 2020)
LY3502970/OWL833	Small molecule	cAMP > β -arrestin	Orally available ^c	(Kawai et al., 2020)
TT-OAD2	Small molecule	cAMP > β -arrestin	Orally available ^c	(Zhao et al., 2020)
PF-06882961	Small molecule	cAMP > β -arrestin (mild)	Orally available ^c	(Griffith et al., 2020)

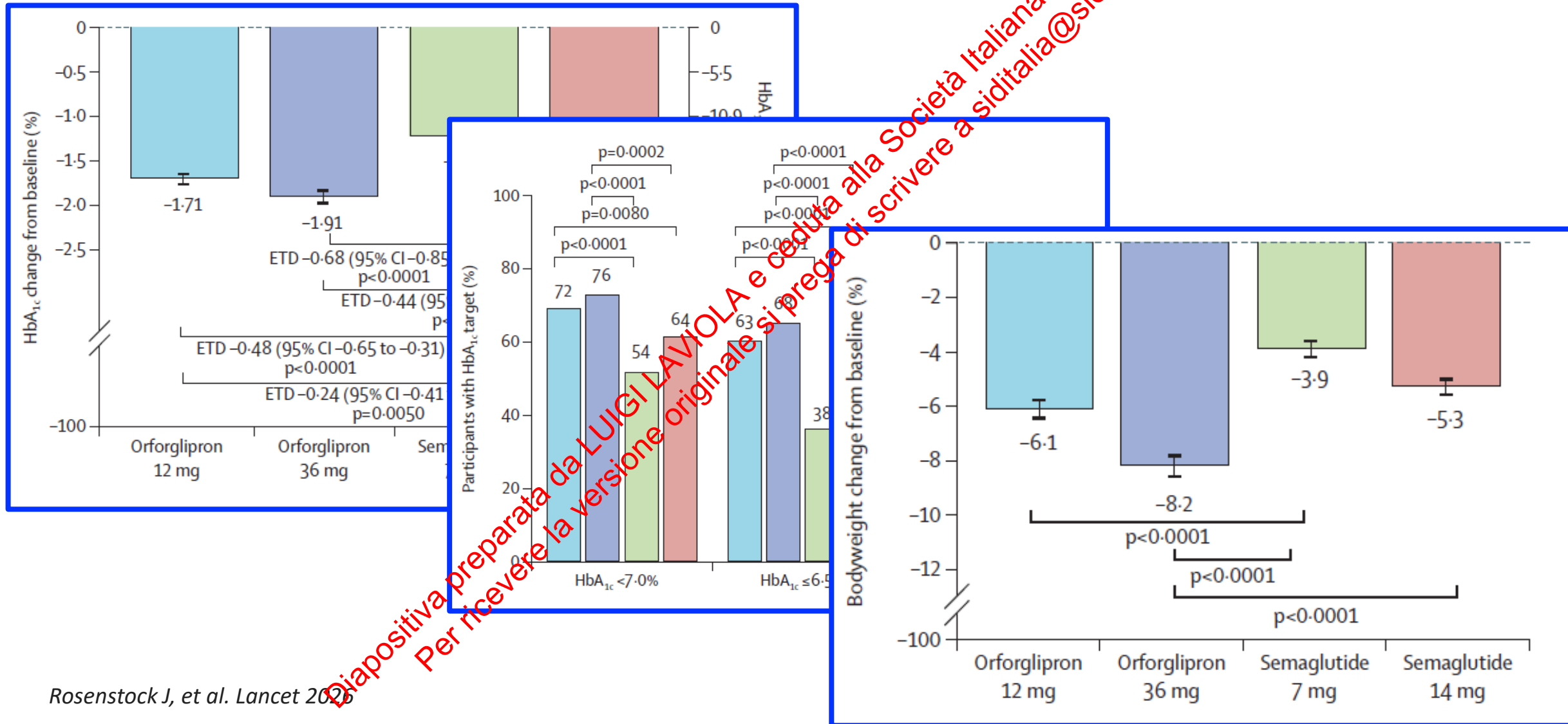
Orforglipron: Biased, Non-Peptide, Oral GLP-1 RA

- Chemically synthesized
- Non-peptide GLP-1 RA
- Partial GLP-1 RA biased towards cAMP pathway vs. β -arrestin recruitment at the GLP-1 receptor
- Unique binding mode, resulting in a distinct conformation of the ECD and the extracellular portion of the 7TM segments
- Daily oral administration



ACHIEVE-3 – Orforglipron vs. Semaglutide in T2D

Multicentre, phase-3, 52 –week RCT, n = 1698 adults with T2D

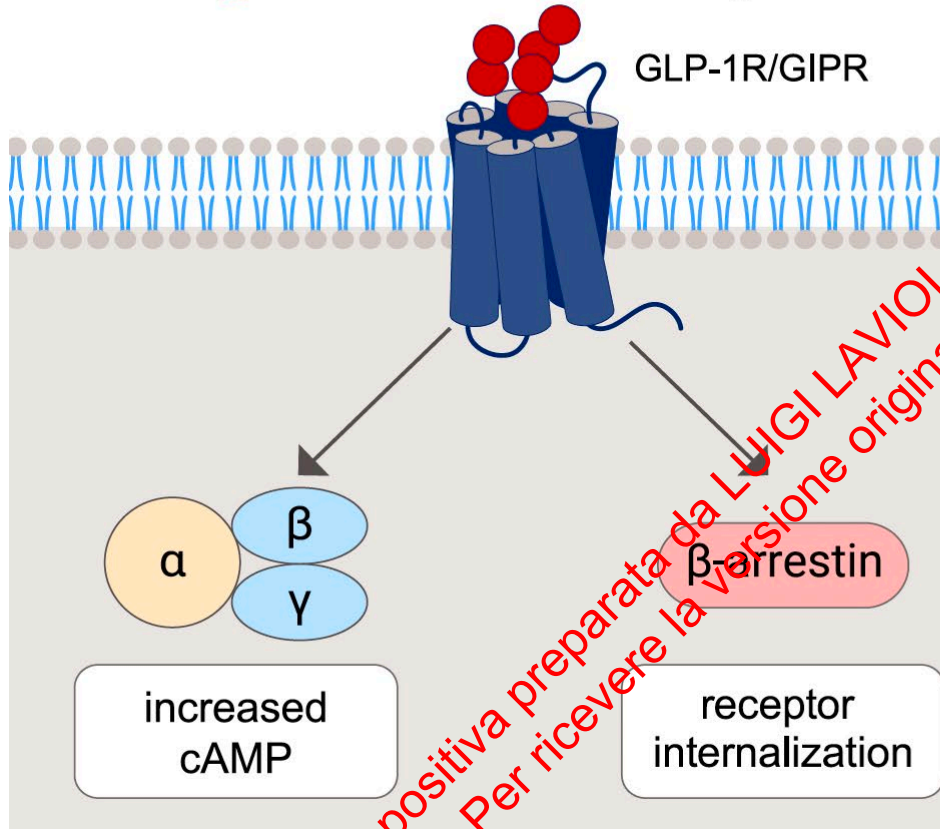


Biased GLP-1R/GIPR Agonists

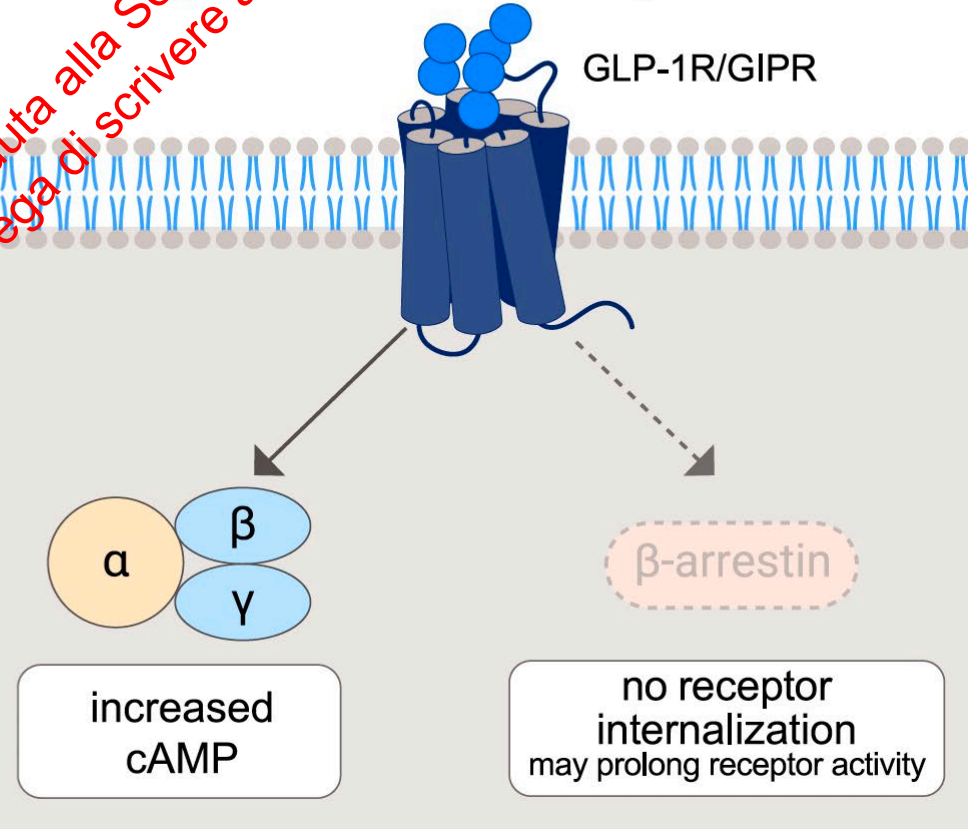


In vitro cell effects

● Unbiased GLP-1R/GIPR ligand



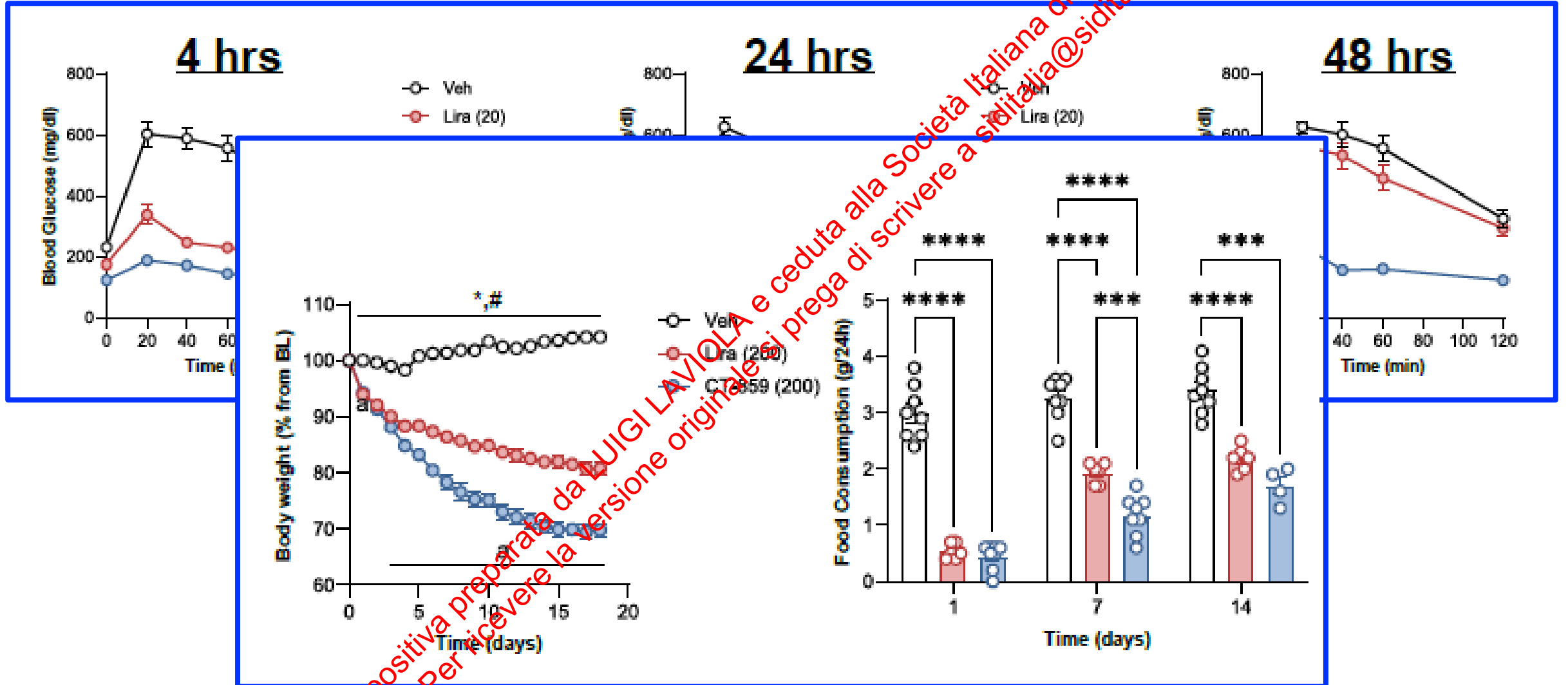
● Biased GLP-1R/GIPR ligand



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

Biased GLP-1R/GIPR Ligands

Studies in DIO mice



Take home messages

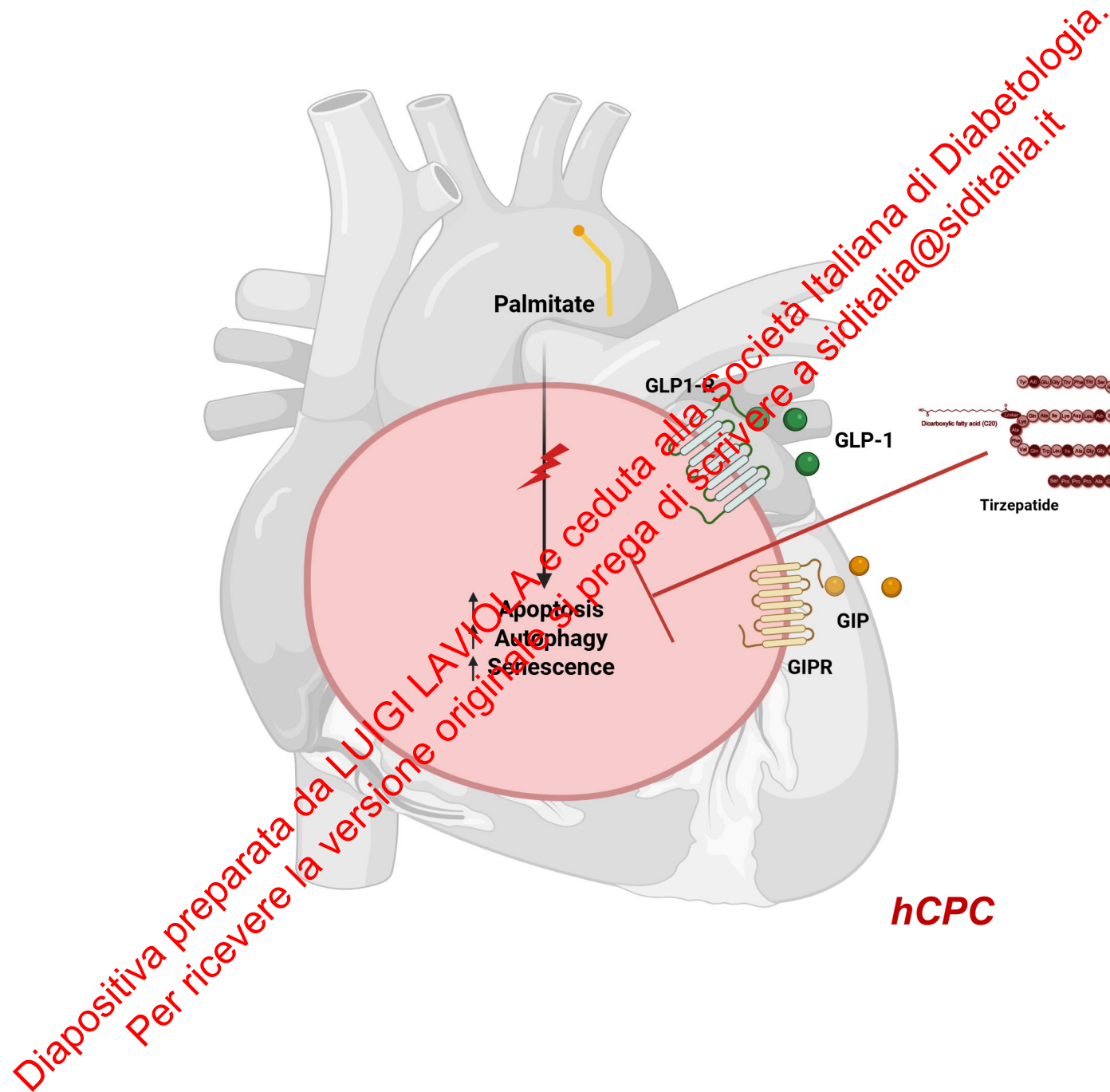
- L'attivazione del recettore del GIP modula il metabolismo attraverso la regolazione di numerose funzioni cellulari.
- La presenza dei recettori del GIP nelle strutture cardiovascolari suggerisce un'azione regolatoria diretta dell'ormone.
- I doppi agonisti GLP-1/GIP, rispetto ai singoli agonisti, possono avere un maggiore effetto protettivo sul sistema cardiovascolare attraverso azioni dirette e indirette.
- Le caratteristiche biologiche di ogni ligando (affinità preferenziale, *biased agonism*) determinano risposte specifiche che potrebbero tradursi in effetti ulteriormente potenziati sul calo ponderale e sulla protezione d'organo.
- I doppi agonisti e gli agonisti *biased* aprono nuove prospettive di comprensione dei meccanismi fisiopatologici e ampliano la disponibilità di strumenti terapeutici per le malattie metaboliche.

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

GLP-1R and GIPR Signaling Pathways Affecting CV Responses

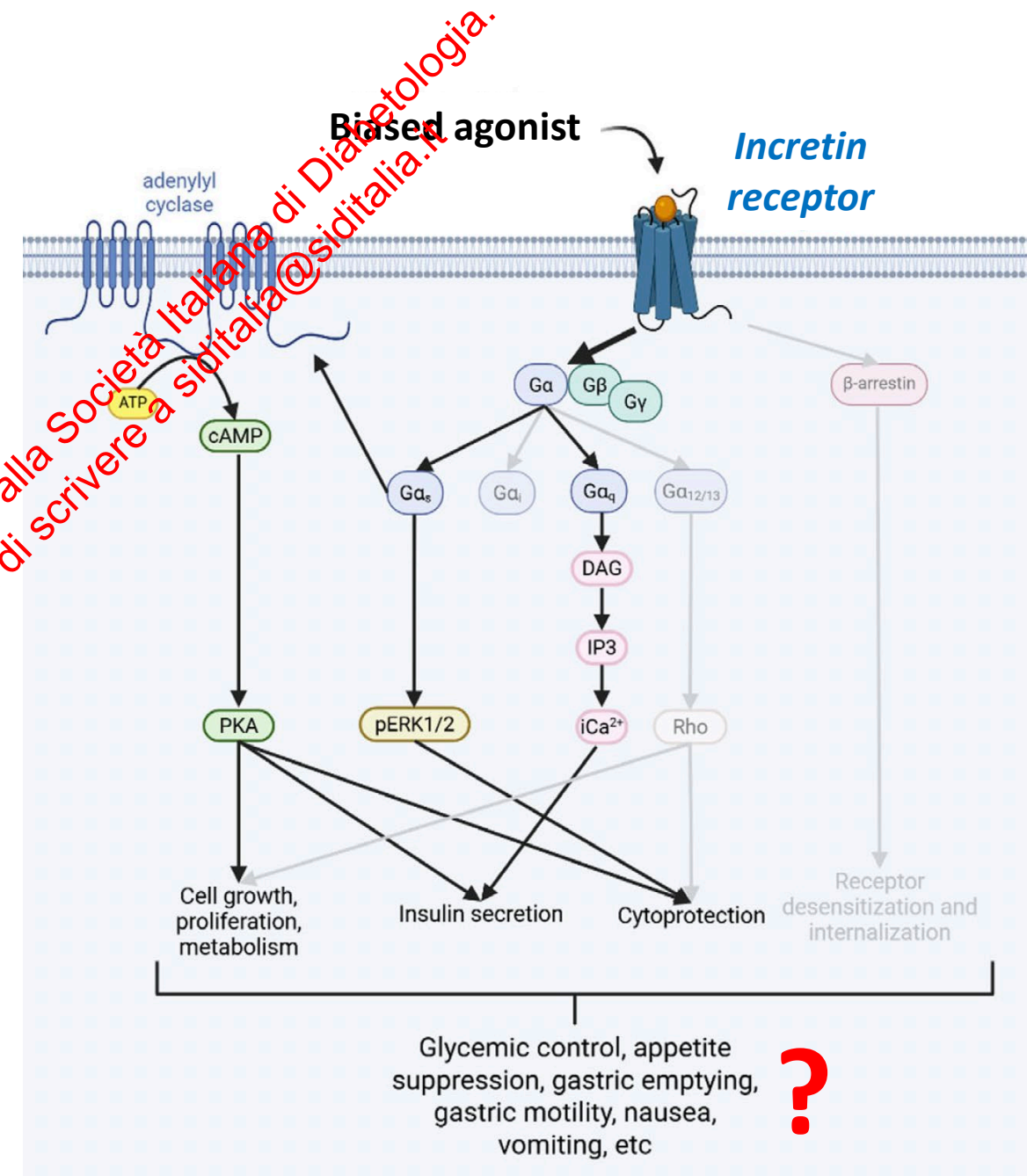
Tissue/Cell	Dominant receptor	Signalling mechanism	Local effects	Cardiovascular outcome
β -cells	GLP-1R and GIPR	$\uparrow$ cAMP $\rightarrow$ PKA/EPAC	$\uparrow$ glucose-dependent insulin secretion	Improve glycemic control, $\downarrow$ endothelial dysfunction, $\downarrow$ atherosclerotic CVD risk
Adipose tissue (adipocytes and immune cells)	GIPR (dominant)	cAMP/PKA	$\downarrow$ adipose inflammation, $\downarrow$ triglyceride storage, improve insulin sensitivity,	$\downarrow$ circulating free fatty acids, triglycerides $\rightarrow$ $\downarrow$ cardiometabolic risk
Peripheral blood mononuclear cells	GLP-1R (reported)	cAMP/PKA, NF κ B	$\downarrow$ oxidative stress, $\downarrow$ proinflammatory cytokines	$\downarrow$ systemic inflammation, slow CVD progression
Endothelium	GLP-1R reported in vascular endothelium	cAMP/PKA, PI3K/AKT $\rightarrow$ eNOS	$\uparrow$ nitric oxide	Improve vascular function, $\downarrow$ atherosclerotic CVD risk
Myocardium (cardiomyocytes)	GLP-1R axis	cAMP/PKA, PI3K/AKT	$\downarrow$ lipotoxic and oxidative stress, pro-survival	$\downarrow$ heart failure risk, improve/protect cardiac function
Epicardial adipose tissue	GIPR (dominant), GLP-1R axis	cAMP/PKA	$\downarrow$ EAT volume	Reduced coronary inflammation

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



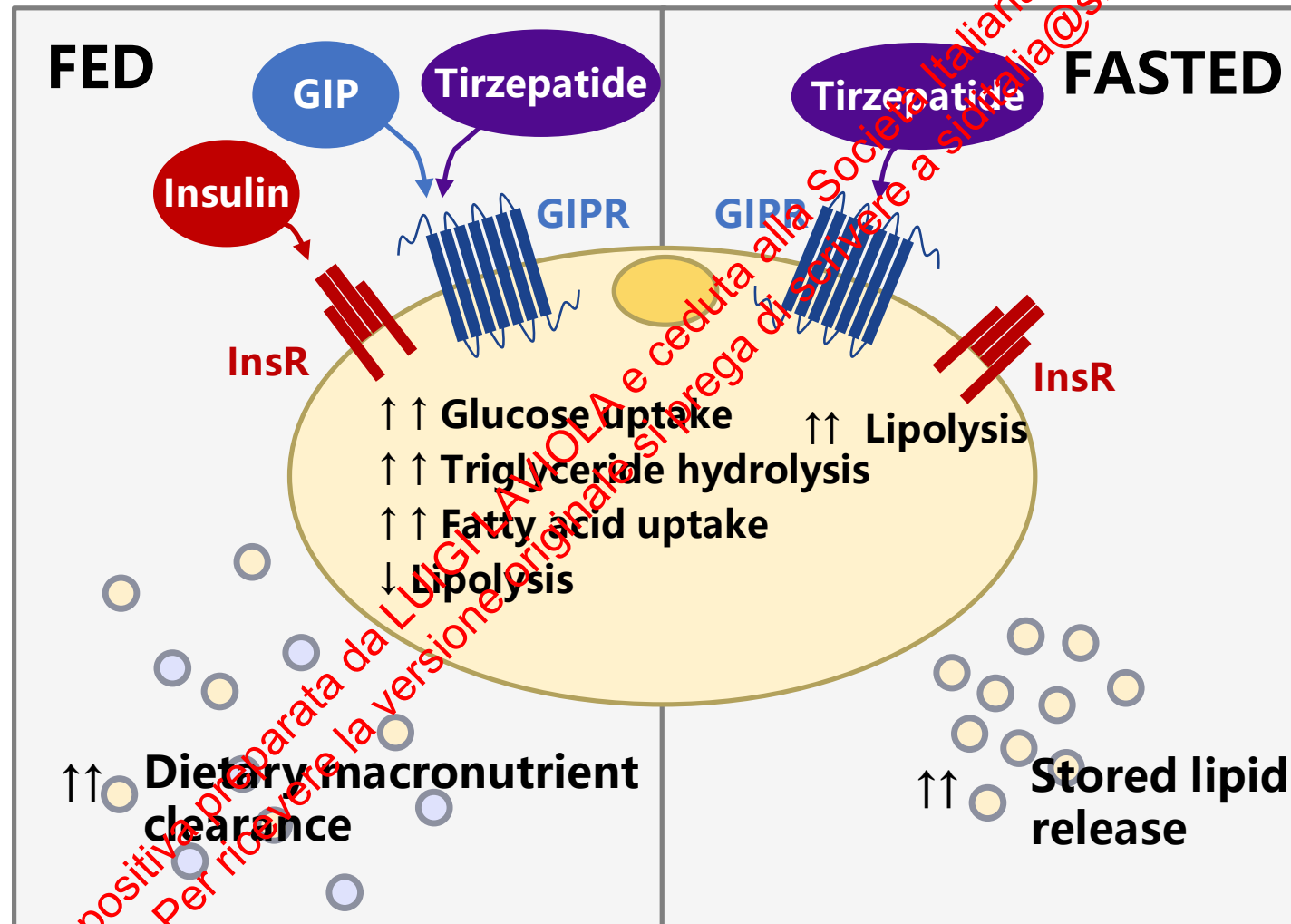
Spunti di riflessione

- Lo studio del *biased agonism* è una opportunità molto interessante per comprendere meglio il funzionamento dei recettori per le incretine.
- Gli agonisti *biased* del GLP-1R attivano in maniera preferenziale la via del cAMP rispetto alla via delle beta-arrestine, con azione ipoglicemizzante potenziata.
- Rimane da chiarire l'effetto degli agonisti *biased* su altre risposte cellulari e sistemiche.
- Gli agonisti *biased* sia per GLP-1R, sia per GIPR potrebbero mostrare un effetto ulteriormente potenziato sulla regolazione dell'assunzione di cibo e sul calo ponderale.
- Il *biased agonism* amplia la disponibilità di strumenti terapeutici per le malattie metaboliche.

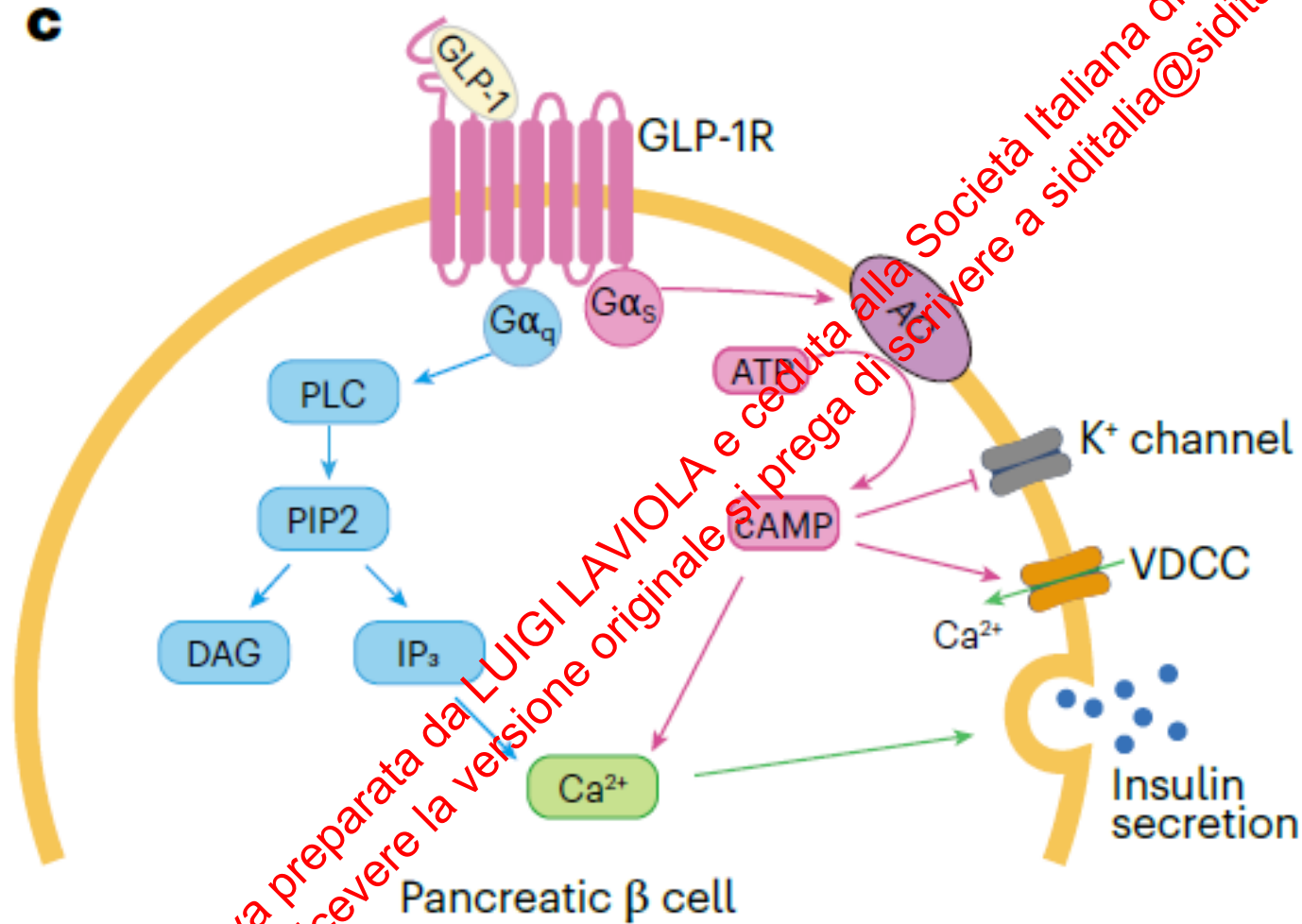


Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Tirzepatide regola il metabolismo dell'adipocita in maniera differente nelle diverse condizioni di apporto di nutrienti



GLP-1-Stimulated Insulin Secretion in Beta Cells

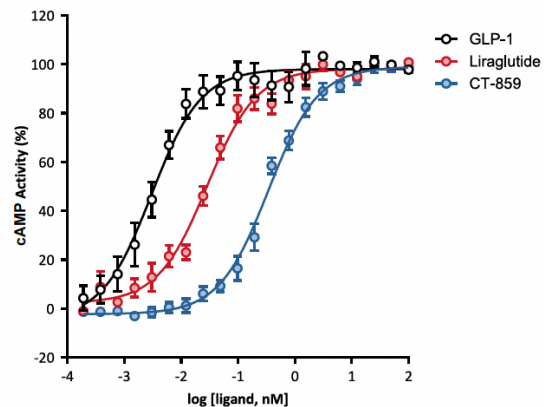


Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

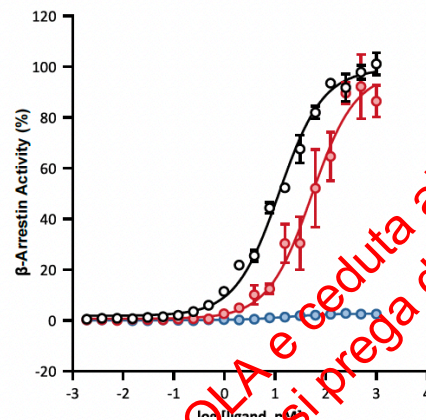
Biased GLP-1R/GIPR Agonists

In vitro studies

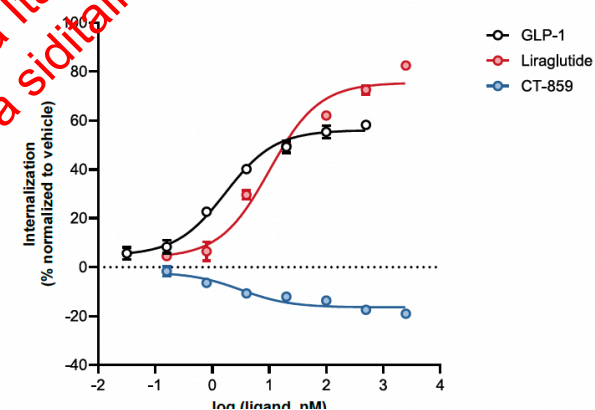
Mouse GLP-1R cAMP



Mouse GLP-1R β -arrestin-2



Human GLP-1R Internalization



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

GLP-1 RAs: What We've Achieved and What Still Matters

What We Have

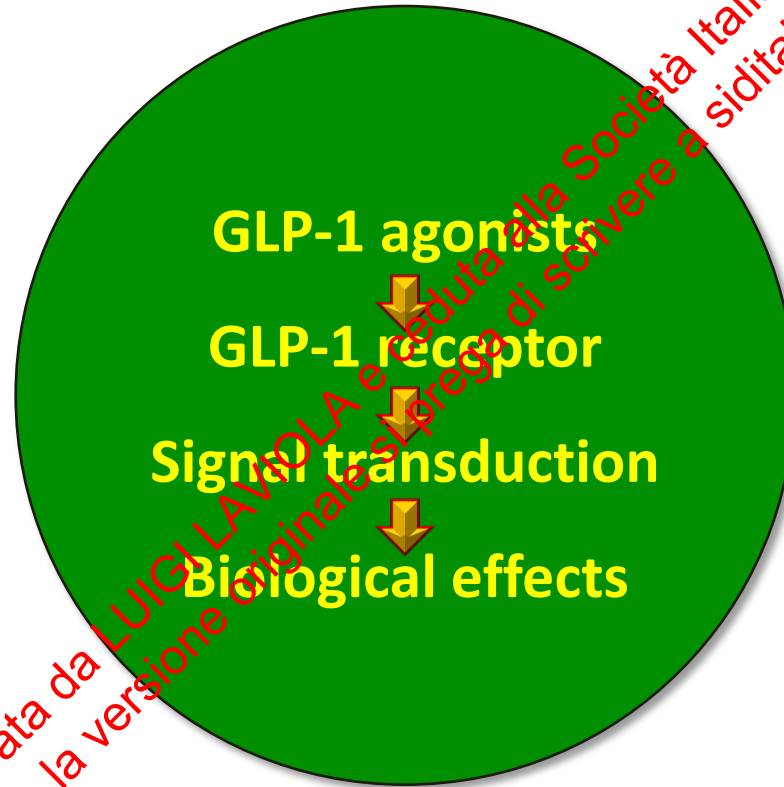
Robust Weight-Loss Efficacy in RCTs
Clinically Meaningful RW Effectiveness (Adherence-Dependent)
Favorable Overall Safety Profile
Established Cardiometabolic Benefits (Especially in T2D)
Growing RW Utilization Data
Emerging Comparative Effectiveness Signals
Well-Characterized Gastrointestinal Tolerability Profile
Expanding Role in Obesity and Diabetes Guidelines

Unmet Needs

High Discontinuation and Poor Long-Term Persistence
Suboptimal RW Dosing and Titration
Limited RW Evidence on Hard Clinical Outcomes
Insufficient Data on Effects of Treatment Discontinuation and Weight Regain
Uncertain Long-Term Safety at Obesity Doses
Scarcity of High-Quality Head-to-Head RW Comparisons
Socioeconomic and Access Inequities
Limited Evidence in Special and High-Risk Populations
Need for Personalized Treatment Strategies and Predictors of Response
Positioning Relative to Next-Generation Incretin Therapies

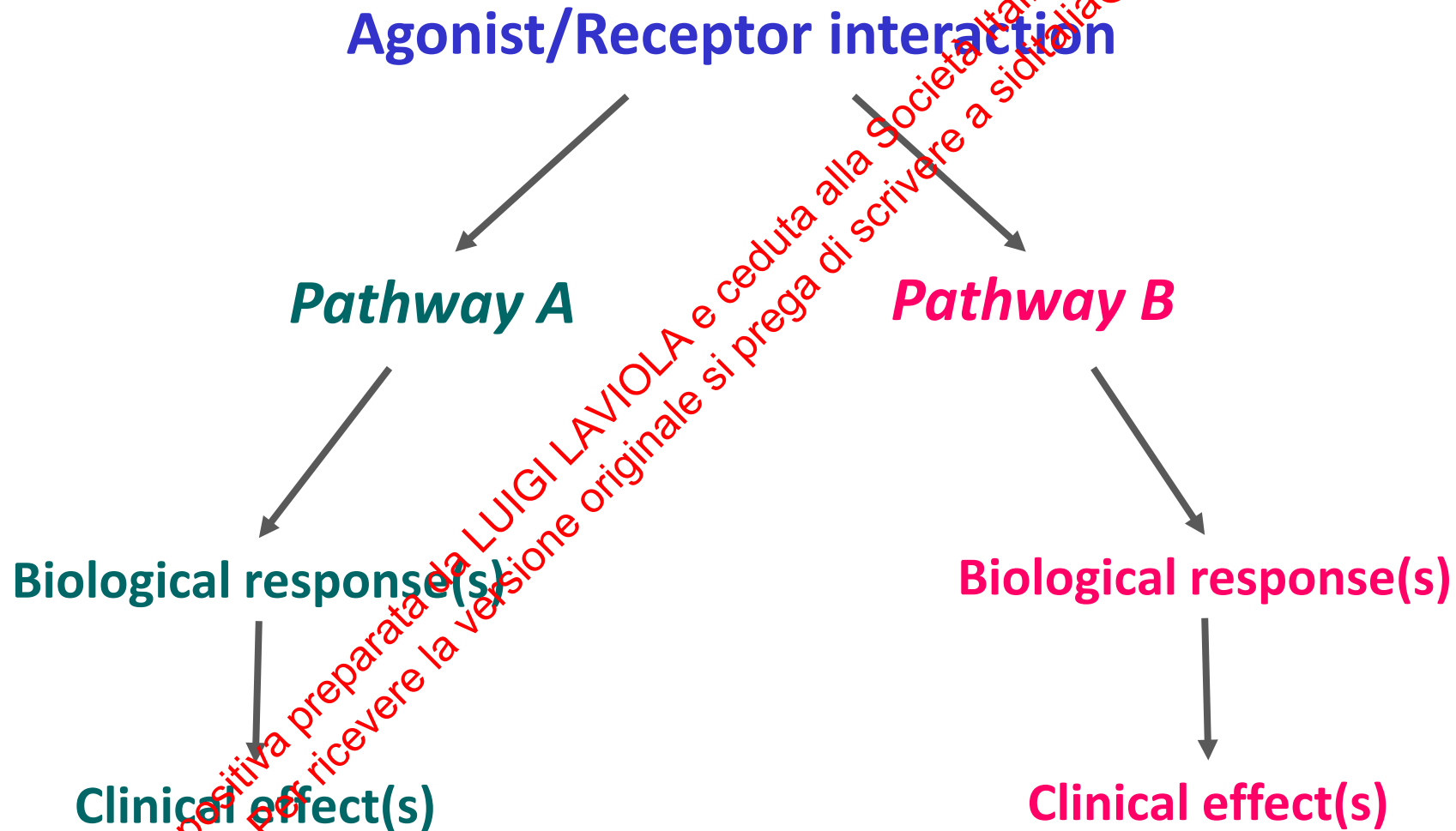
Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a asiditalia@siditalia.it

La storia, lo sviluppo e il futuro delle terapie incretiniche

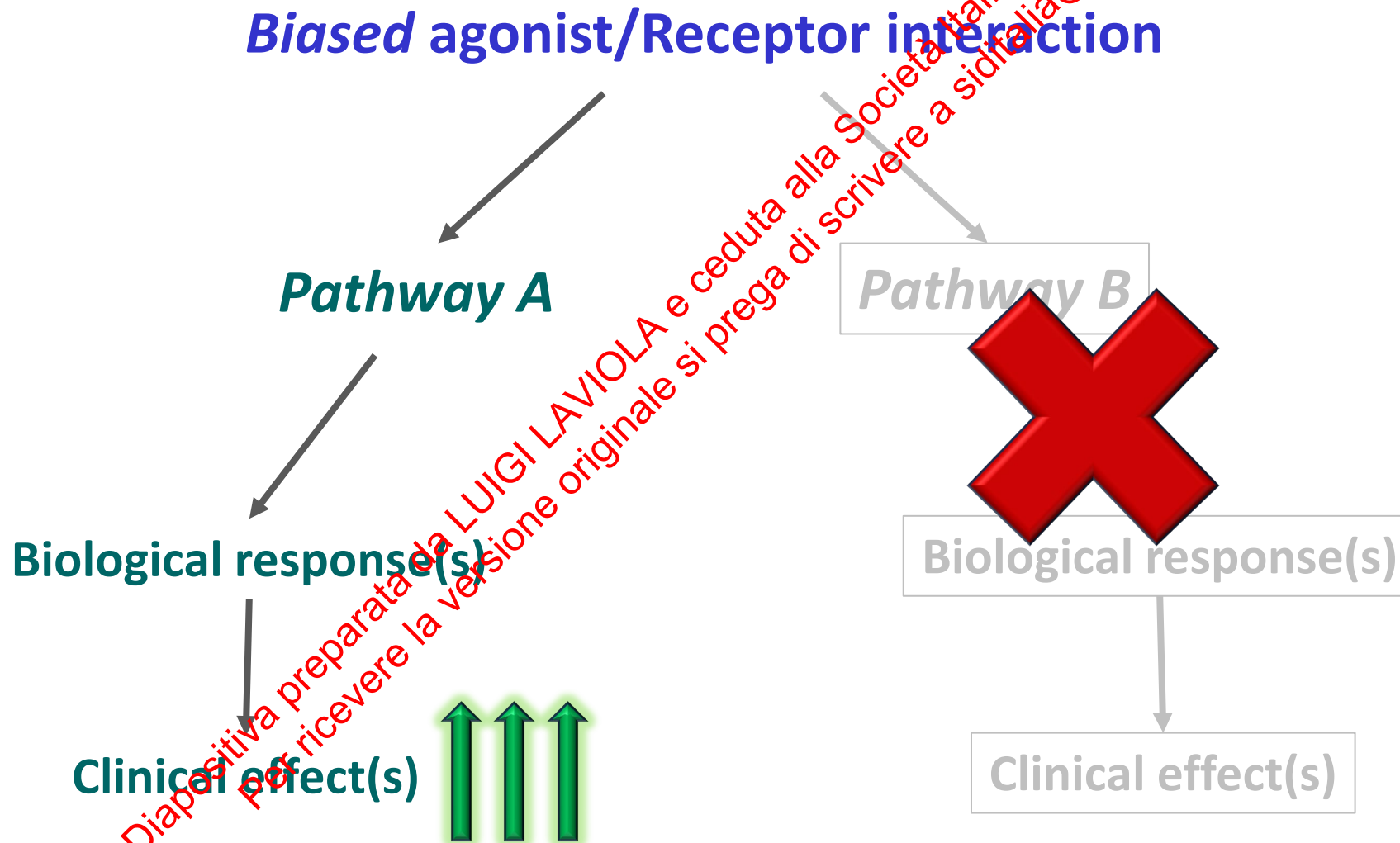


Diapositiva preparata da LUIGI LAVOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale, presidi scrivere a siditalia@siditalia.it

Receptor-engaged Signal Transduction



Expectations from biased agonism

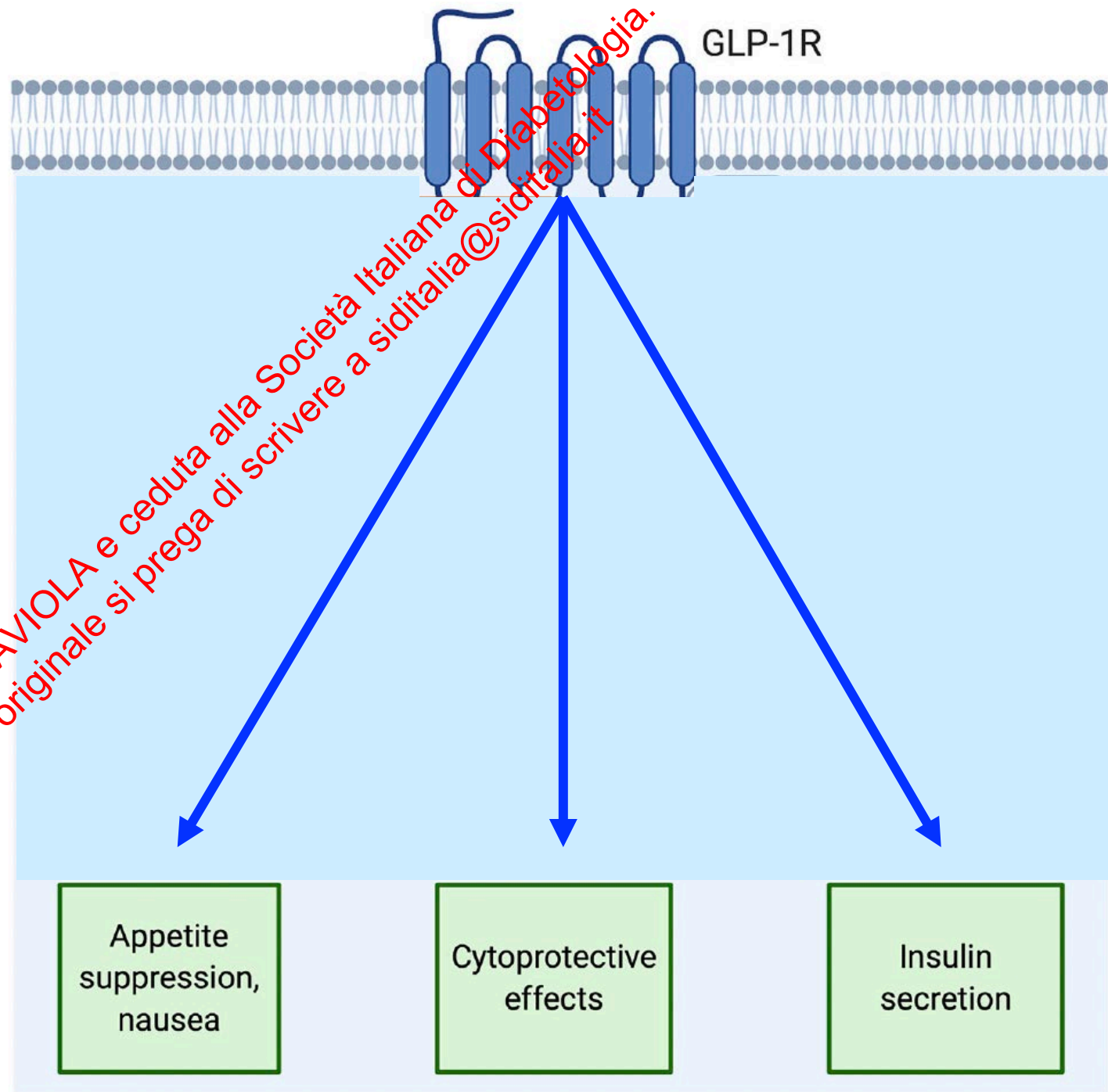


Complessità vs. semplificazione

- Le vie di segnale intracellulare sono ampiamente ridondanti e interconnesse.
- Gli effettori intracellulari attivano risposte biologiche differenti in diversi contesti cellulari.
- Non sempre (quasi mai) è possibile associare a una via di segnale ad uno specifico effetto clinico (positivo o negativo).
- I sistemi sperimentali impiegati per studiare i *biased agonists* non sempre esprimono la realtà biologica.

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

GLP-1R Signalling Pathways



Doppio Agonismo GLP-1/GIP: Potenzialità per DM2 e Obesità

GLP-1 Receptor Agonism

Central Nervous System

- ↑ Satiety
- ↓ Food Intake
- ↑ Nausea
- ↓ Body Weight

Pancreas

- ↑ Insulin
- ↓ Glucagon

Stomach

- ↓ Gastric Emptying

Systemic

- ↓ **Hyperglycemia**

Liver

- ↑ **Insulin Sensitivity**
- ↓ **Hepatic Glucose Production**
- ↓ **Ectopic Lipid Accumulation**

- GLP-1 Receptor Agonism
- GIP Receptor Agonism
- Indirect Action

Central Nervous System

GIP Receptor Agonism

Central Nervous System

- ↓ Food intake
- ↓ Nausea
- ↓ Body weight

Pancreas

- ↑ Insulin
- ↑ Glucagon

Subcutaneous White Adipose Tissue

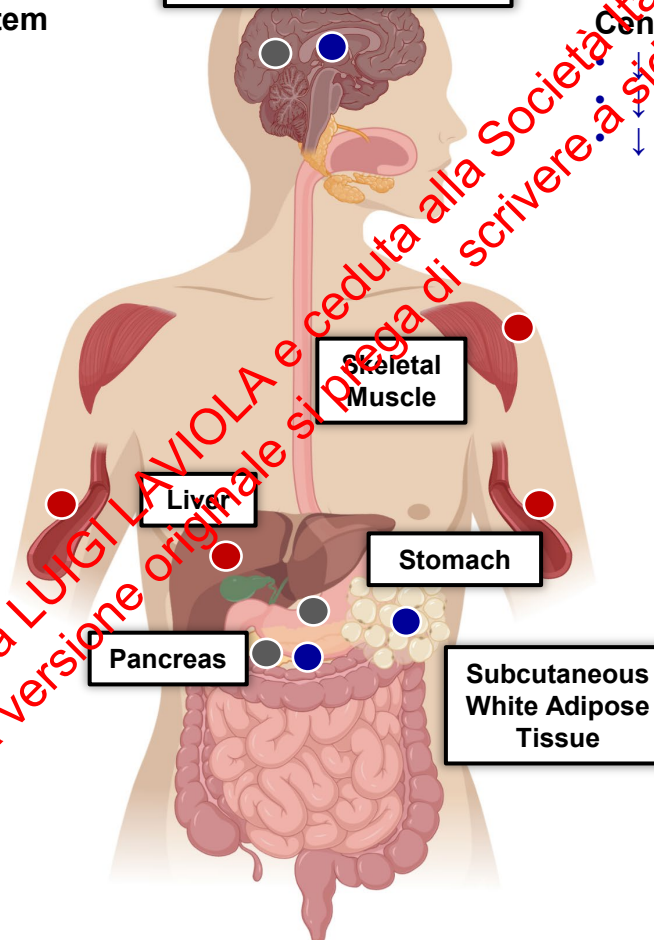
- ↑ **Insulin Sensitivity**
- ↑ **Lipid Buffering Capacity**
- ↑ **Blood Flow**
- ↑ **Storage Capacity**
- ↓ **Proinflammatory Immune Cell Infiltration**

Systemic

- ↓ **Hyperglycemia, Dietary Triglyceride**

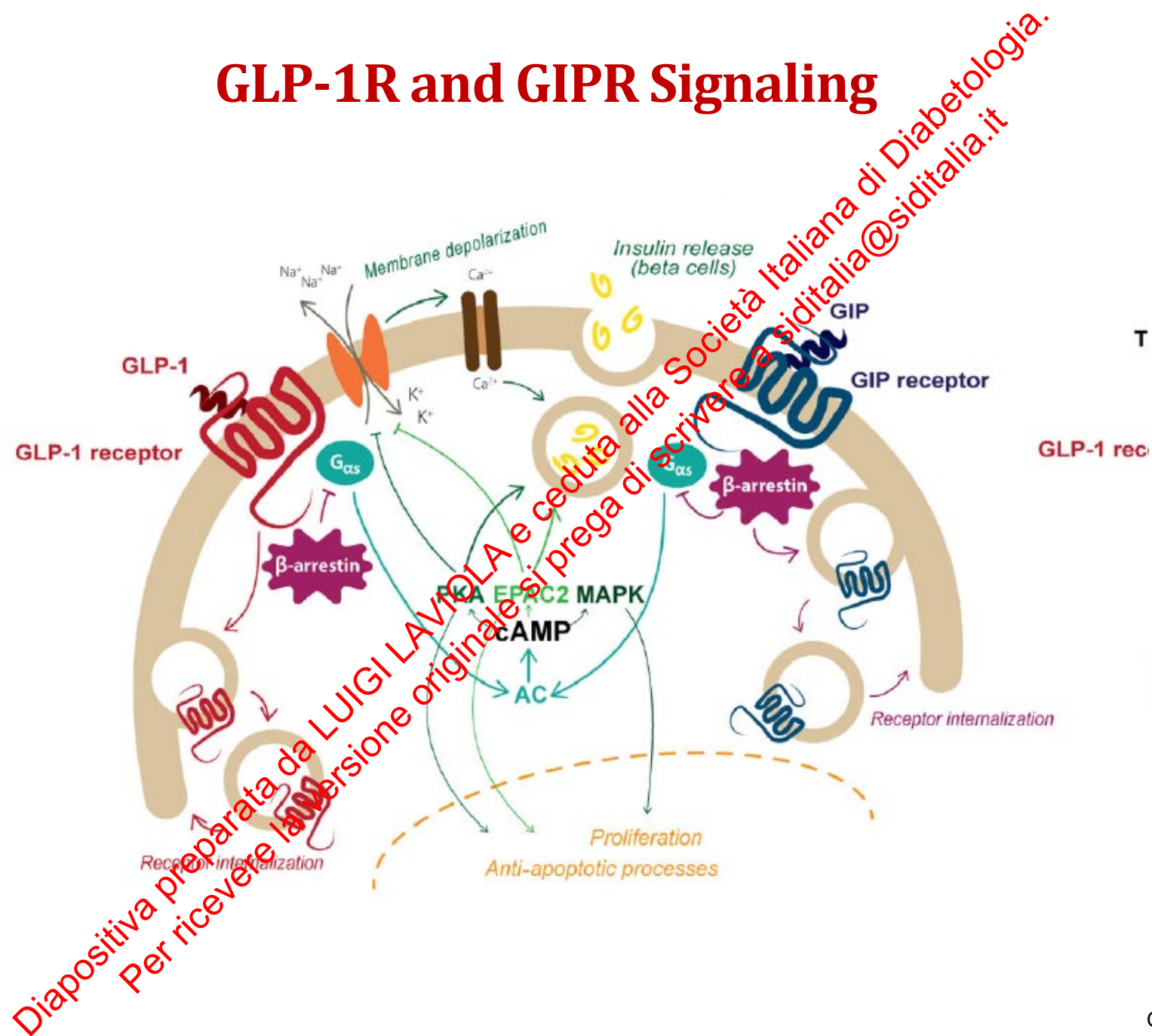
Skeletal Muscle

- ↑ **Insulin Sensitivity**
- ↑ **Metabolic Flexibility**
- ↓ **Ectopic Lipid Accumulation**

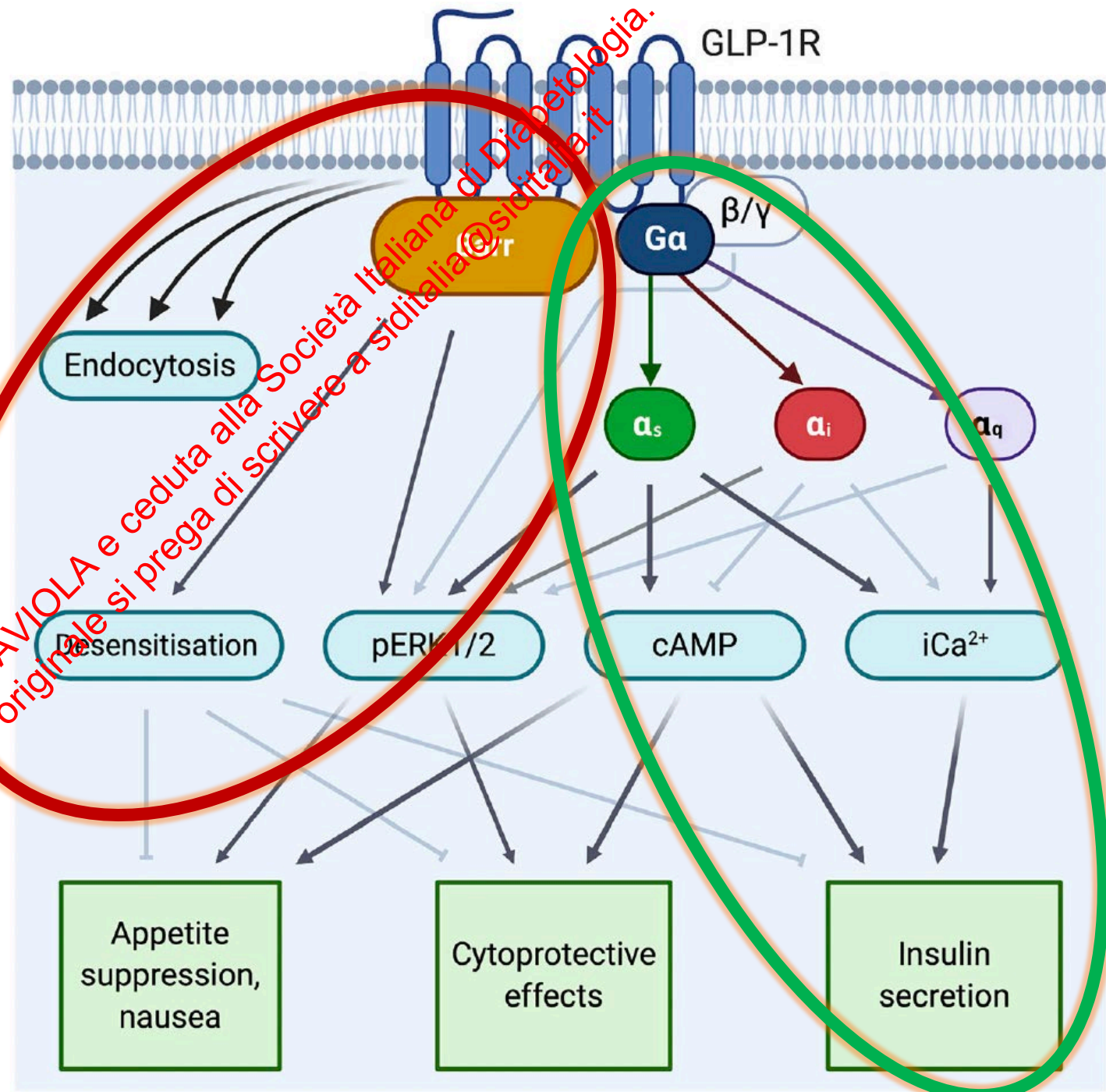


Adapted from: Samms RJ, et al. *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31(6):410-421

GLP-1R and GIPR Signaling

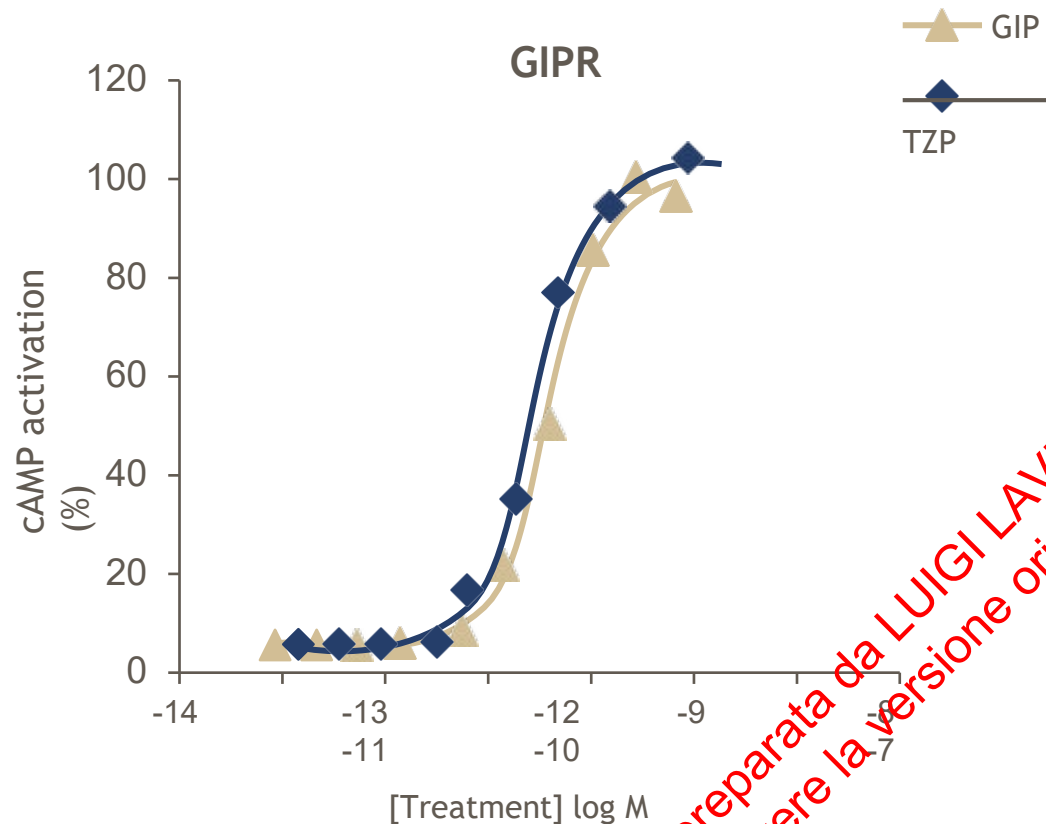


GLP-1R Signalling Pathways

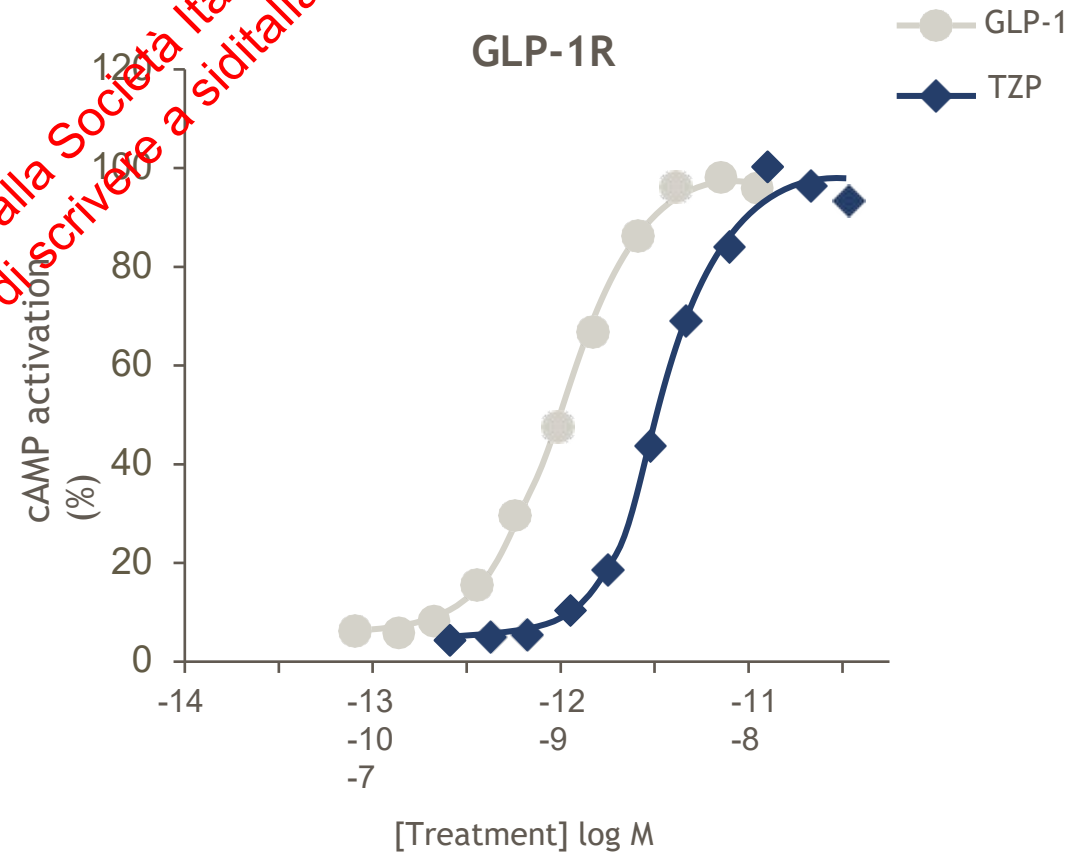


Tirzepatide è un agonista sbilanciato $\text{GIPR} > \text{GLP-1R}$

In vitro, la tirzepatide ha una potenza sul GIPR simile a quella del GIP nativo*.



La potenza sul GLP-1R è più debole di quella del GLP-1 nativo*.



*In overexpressed HEK cells.

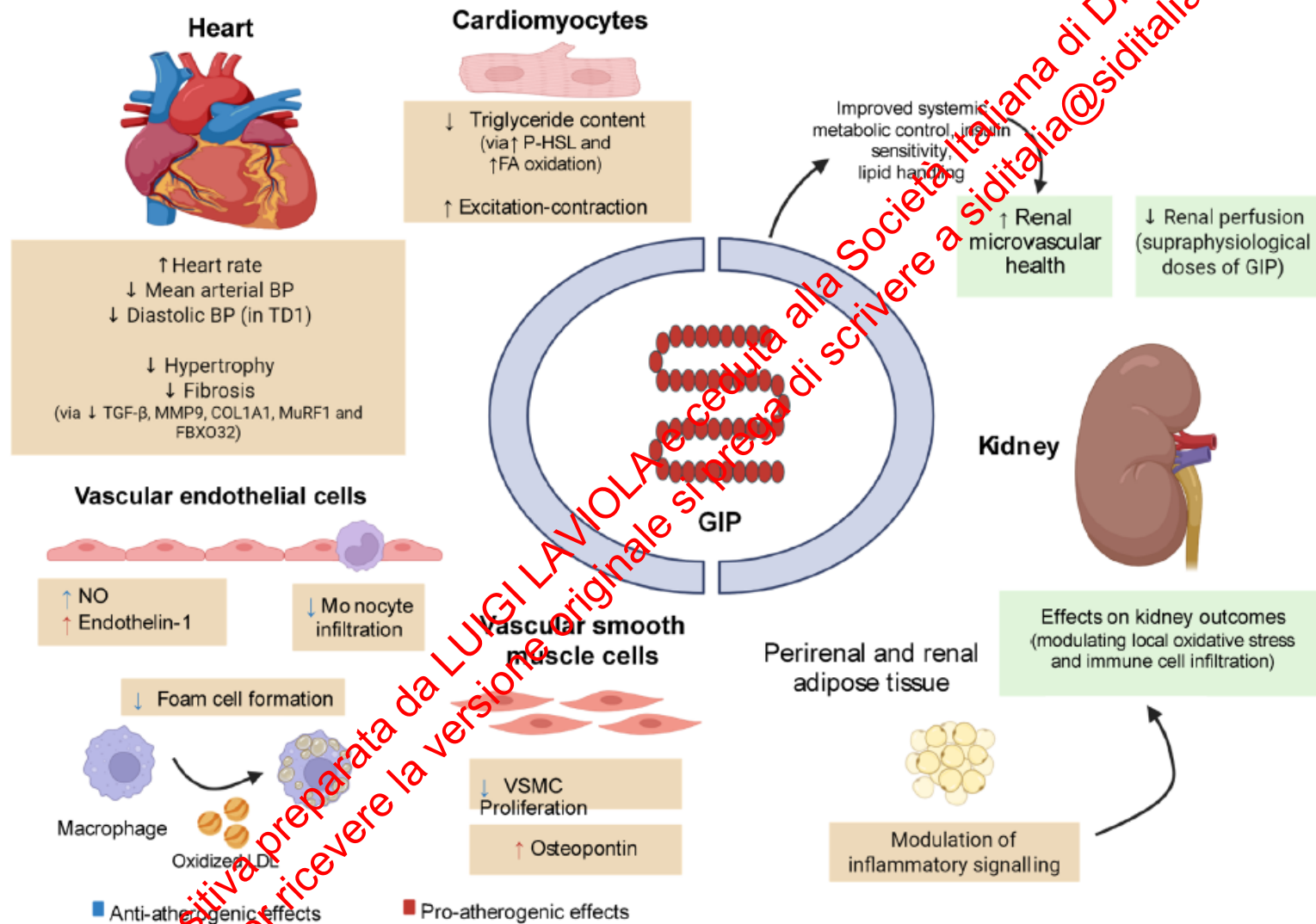
cAMP = cyclic adenosine monophosphate; GIP = glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GIPR = glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor; GLP-1 = glucagon-like peptide-1; GLP-1R = glucagon-like peptide-1 receptor; HEK = human endometrial adenocarcinoma; TZP = tirzepatide.

La storia, lo sviluppo e il futuro delle terapie incretiniche



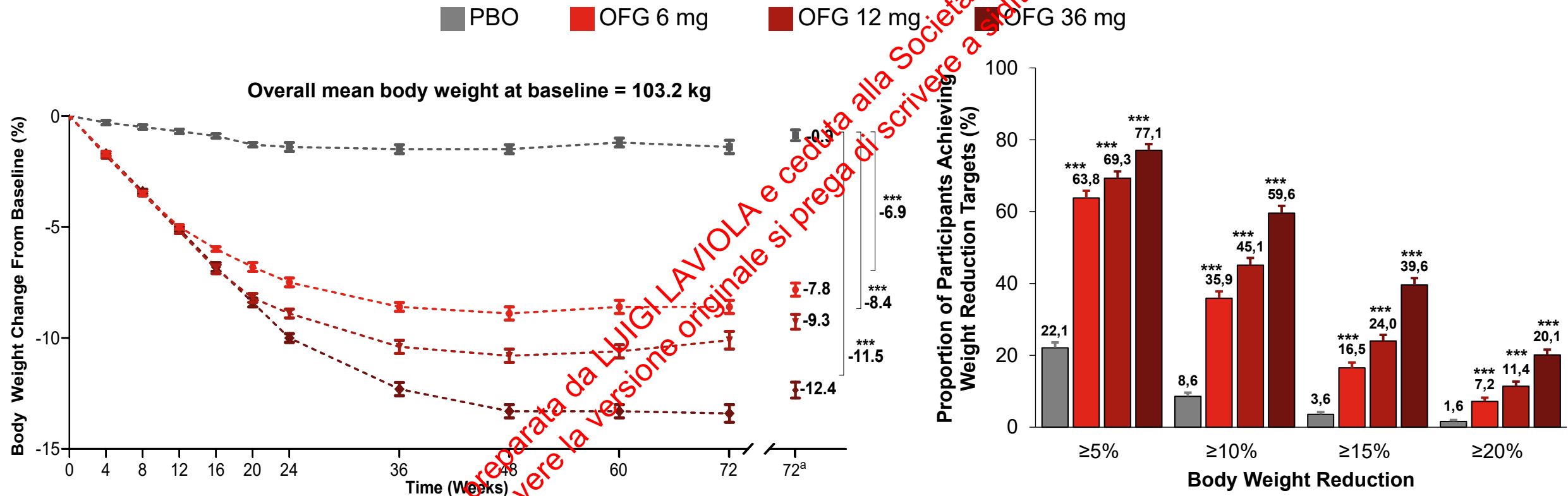
Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

GIP Effects on the CV System



ATTAIN-1 – Orforglipron in Obesity

Multicentre, phase-3, 72 -week RCT, n = 3127 adults with obesity (no T2D)



ATTAIN-1 – Orforglipron in Obesity

Multicentre, phase-3, 72 –week RCT, n = 3127 adults with obesity (no T2D)

Safety Event, n (%)	PBO (N=948)	OFG 6 mg (N=723)	OFG 12 mg (N=724)	OFG 36 mg (N=728)	Total (N=3123)
TEAEs in ≥5% of participants in total					
Nausea	99 (10.4)	209 (28.9)	260 (35.9)	245 (33.7)	813 (26.0)
Constipation	88 (9.3)	137 (21.7)	216 (29.8)	185 (25.4)	646 (20.7)
Diarrhea	91 (9.6)	152 (21.0)	165 (22.8)	168 (23.1)	576 (18.4)
Vomiting	33 (3.5)	94 (13.0)	155 (21.4)	175 (24.0)	457 (14.6)
Dyspepsia	47 (5.0)	95 (13.1)	117 (16.2)	103 (14.1)	362 (11.6)
Upper respiratory tract infection	103 (10.9)	75 (10.4)	75 (10.4)	64 (8.8)	317 (10.2)
Headache	41 (7.5)	62 (8.6)	75 (10.4)	71 (9.8)	279 (8.9)
Influenza	73 (7.7)	68 (9.4)	58 (8.0)	44 (6.0)	243 (7.8)
Nasopharyngitis	74 (7.8)	55 (7.6)	61 (8.4)	47 (6.5)	237 (7.6)
Abdominal distension	32 (3.4)	52 (7.2)	68 (9.4)	62 (8.5)	214 (6.9)
COVID-19	50 (5.3)	44 (6.1)	52 (7.2)	54 (7.4)	200 (6.4)
Decreased appetite	30 (3.2)	42 (5.8)	61 (8.4)	53 (7.3)	186 (6.0)

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

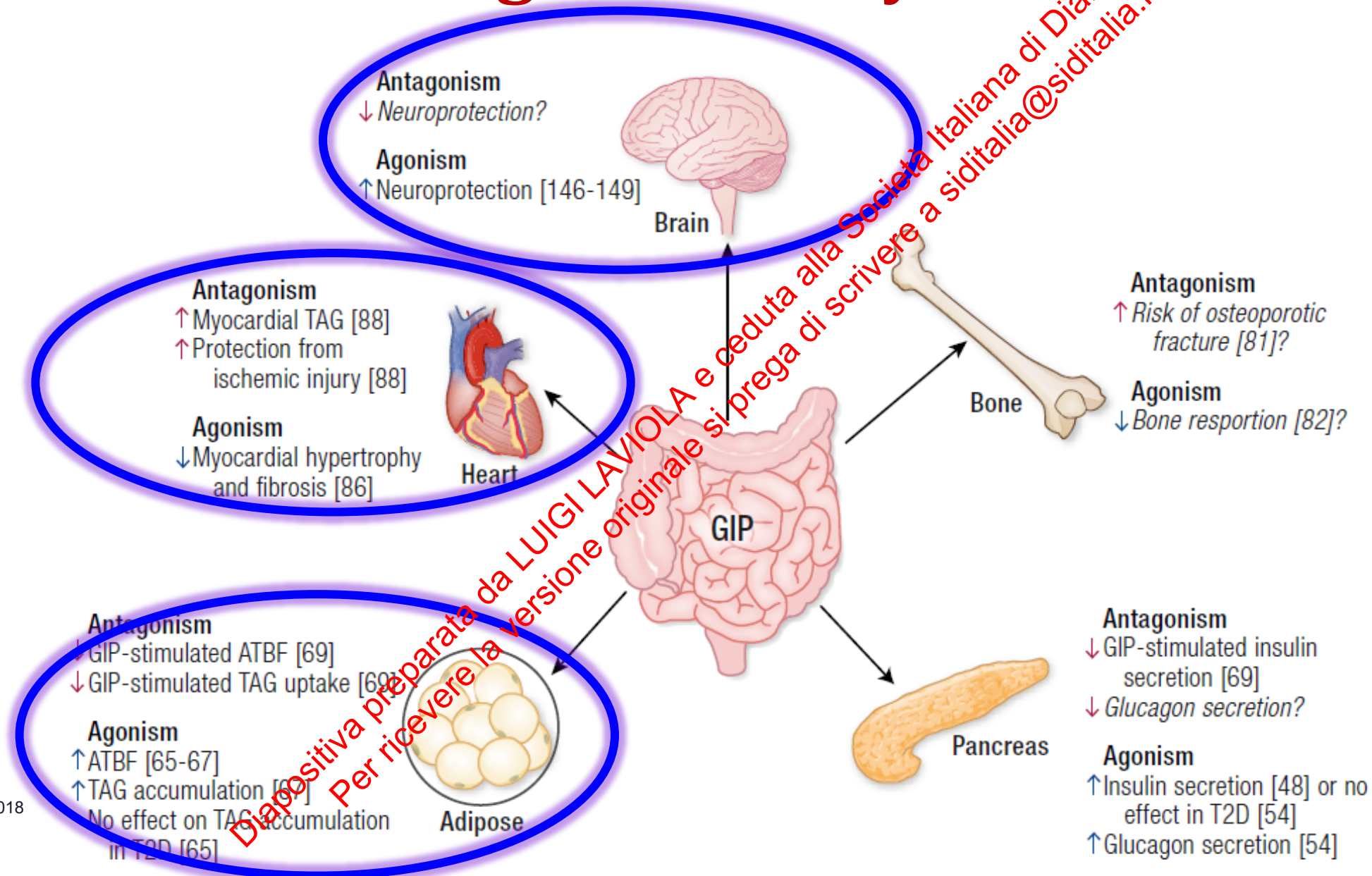
ACHIEVE-3 – Orforglipron vs. Semaglutide in T2D

Multicentre, phase-3, 52 –week RCT, n = 1698 adults with T2D

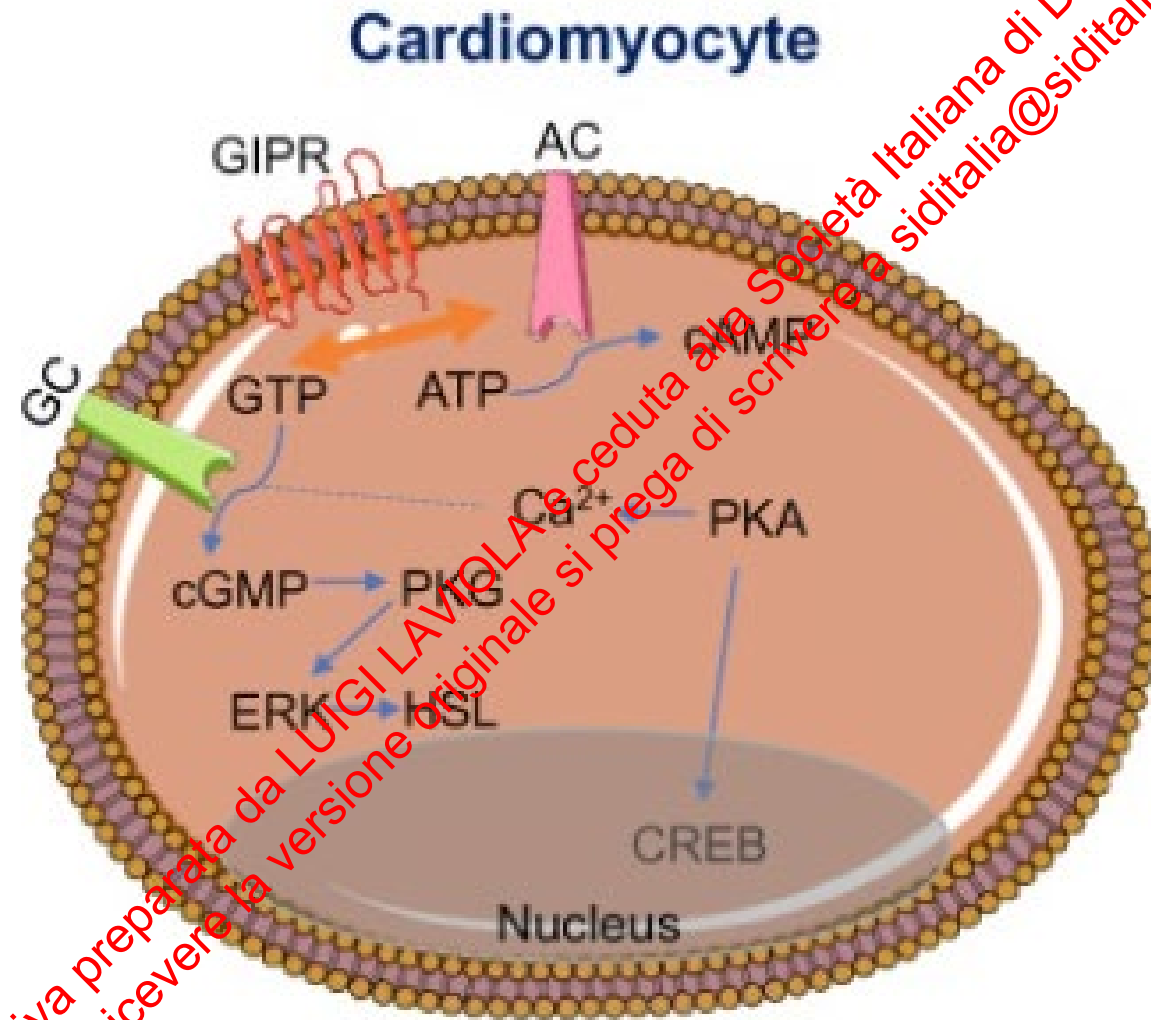
	Orforglipron 12 mg (n=424)	Orforglipron 36 mg (n=422)	Semaglutide 7 mg (n=426)	Semaglutide 14 mg (n=425)	Overall (n=1698)
Participants with ≥1 treatment-emergent adverse event	317 (75%)	318 (75%)	303 (71%)	308 (72%)	1246 (73.4%)
Serious adverse events	21 (5%)	40 (9%)	19 (4%)	24 (6%)	104 (6.1%)
Deaths	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	4 (0.2%)
Adverse event leading to study treatment discontinuation	37 (9%)	41 (10%)	19 (4%)	21 (5%)	118 (6.9%)
Gastrointestinal adverse events leading to study treatment discontinuation	26 (6%)	25 (6%)	11 (3%)	13 (3%)	75 (4.4%)
Nausea	6 (1%)	5 (1%)	3 (1%)	4 (1%)	18 (1.1%)
Vomiting	6 (1%)	9 (2%)	3 (1%)	4 (1%)	22 (1.3%)
Diarrhoea	2 (<1%)	5 (1%)	4 (1%)	0	11 (0.6%)
Abdominal pain	2 (<1%)	3 (1%)	0	0	5 (0.3%)
Dyspepsia	5 (1%)	1 (<1%)	0	0	6 (0.4%)
Decreased appetite	0	3 (1%)	1 (<1%)	0	4 (0.2%)
Constipation	0	0	0	1 (<1%)	1 (0.1%)

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

Biological Activity of GIP



Direct Effects of GIP in Cardiac Cells



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

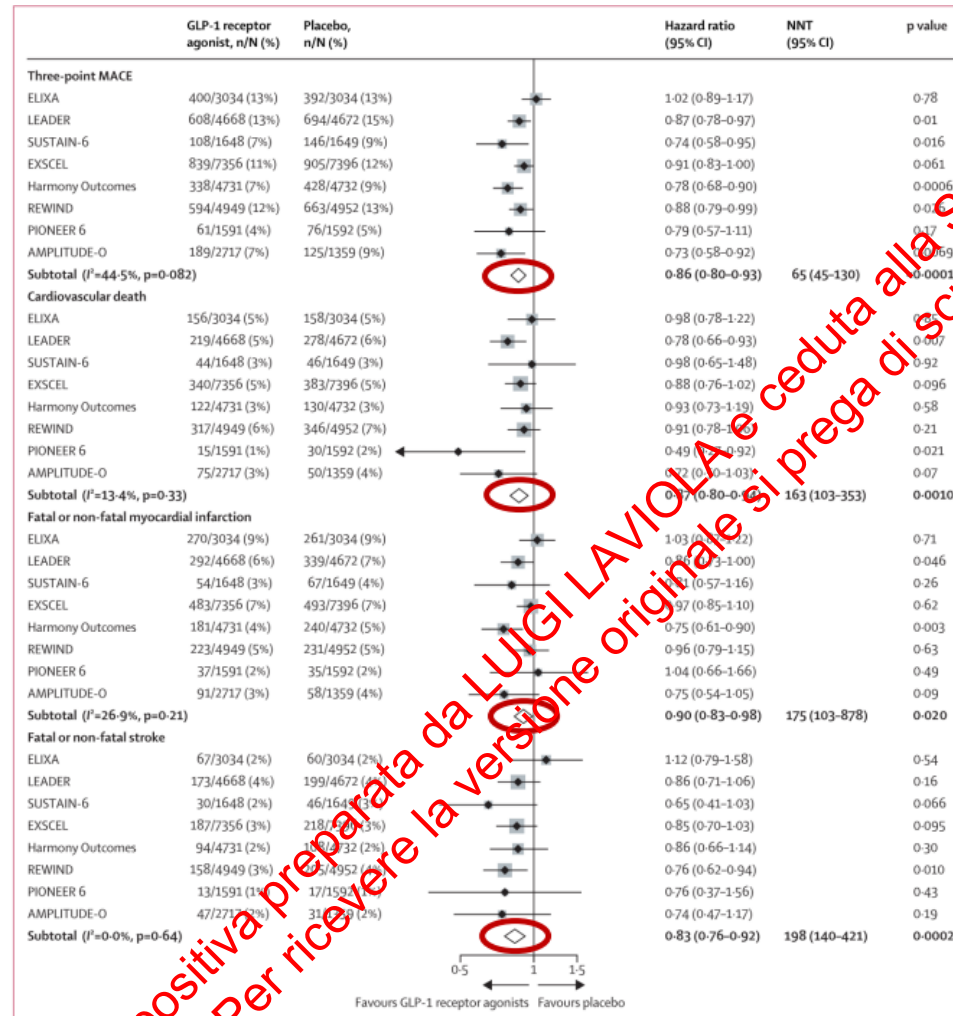
Outcome cardiovascolari con GLP-1 RA nel DMT2

3-P MACE

CV death

Fatal or non-fatal MI

Fatal or non-fatal stroke



3-P MACE

RR 14%

DECESSI PER EVENTI CV

RR 13%

FATAL or NON-FATAL MI

RR 10%

FATAL or NON-FATAL STROKE

RR 17%

Diapositiva prelevata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it