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

Legacy effect: glicemico o multifattoriale?

Mario Luca Morieri MD PhD

Dipartimento di Medicina – DIMED
Università degli Studi di Padova, Italia
marioluca.morieri@unipd.it

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Conflitti di interesse

Il dr. Mario Luca Morieri dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi e finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Guidotti, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi and Servier

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

Agenda – Legacy Effect: glicemico o multifattoriale?

- ***Legacy effect: definizione***
- ***Legacy effect: glicemico***
- ***Legacy effect: multifattoriale***
  - ***Lipidico***
- ***Legacy effect e approccio «Treat to Benefit»***
- ***Conclusioni***

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

Legacy Effect

Definizione generale:

«*Effetto a lungo termine di un intervento sui fattori di rischio (es controllo intensivo o precoce), che* ***persiste*** *anche dopo la* ***fine dell'intervento***»

Punti di attenzione e incertezza:

«persiste» vs «compare/insorge»

«fine intervento»

Vs

«riallineamento intervento»

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

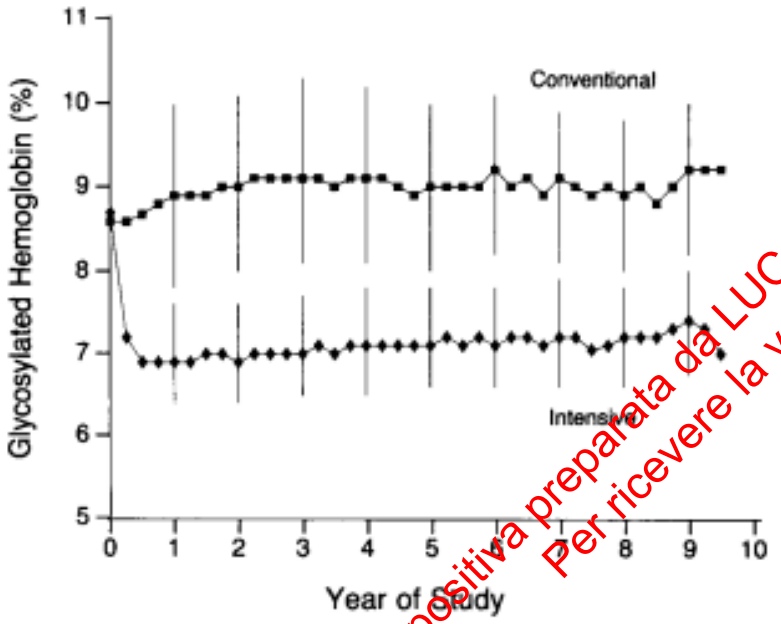
Origini Legacy Effect Glicemico: studi DCCT-EDIC

Diabetes Control and Complications Trial, DCCT 1983–1993
Popolazione: 1.441 pazienti con **diabete tipo 1**
Confronto:

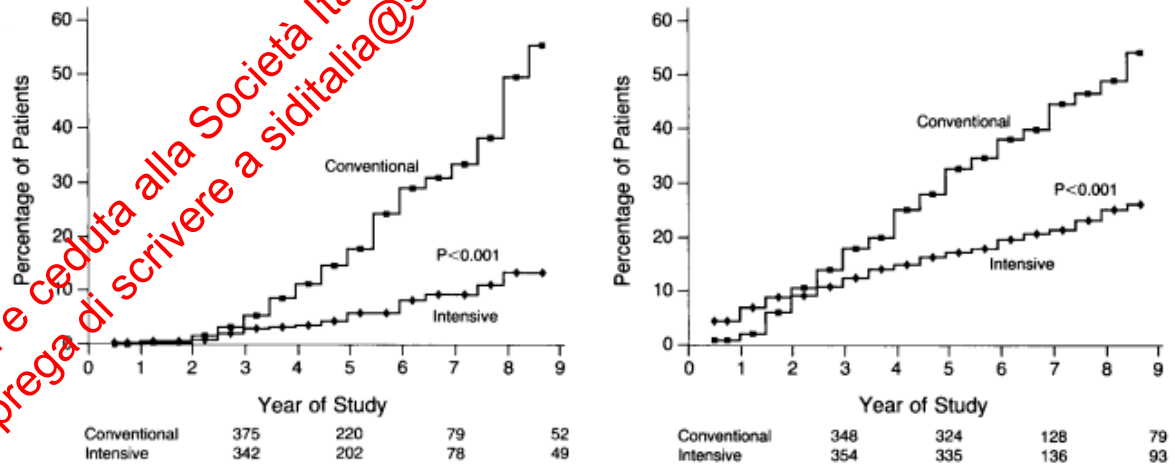
Terapia intensiva (HbA1c media ~7%)

Terapia convenzionale (HbA1c media ~9%)

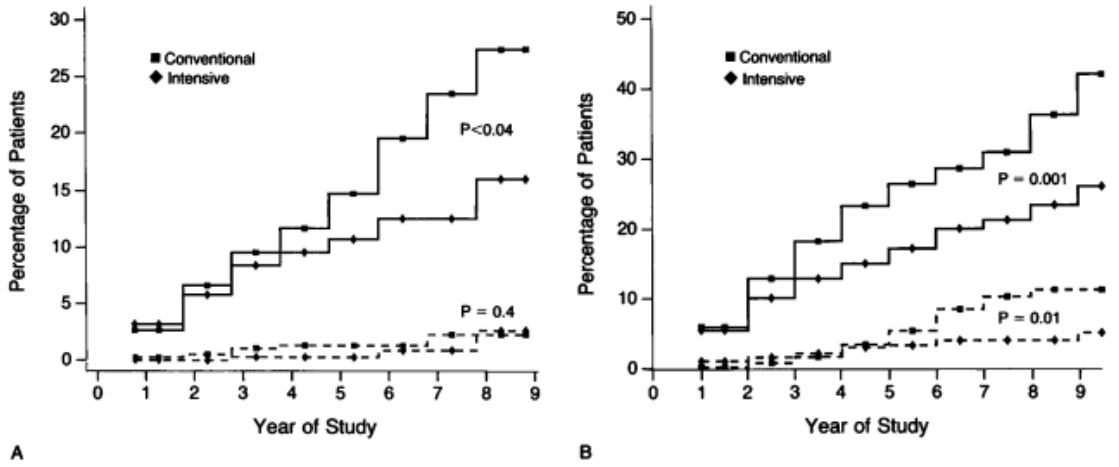
Durata: 6,5 anni.



Retinopatia



Nefropatia



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

NEJM. 1993;329(14):977–86

Origini Legacy Effect Glicemico: studi DCCT-EDIC

Diabetes Control and Complications Trial, DCCT 1983–1993
Popolazione: 1.441 pazienti con **diabete tipo 1**
Confronto:

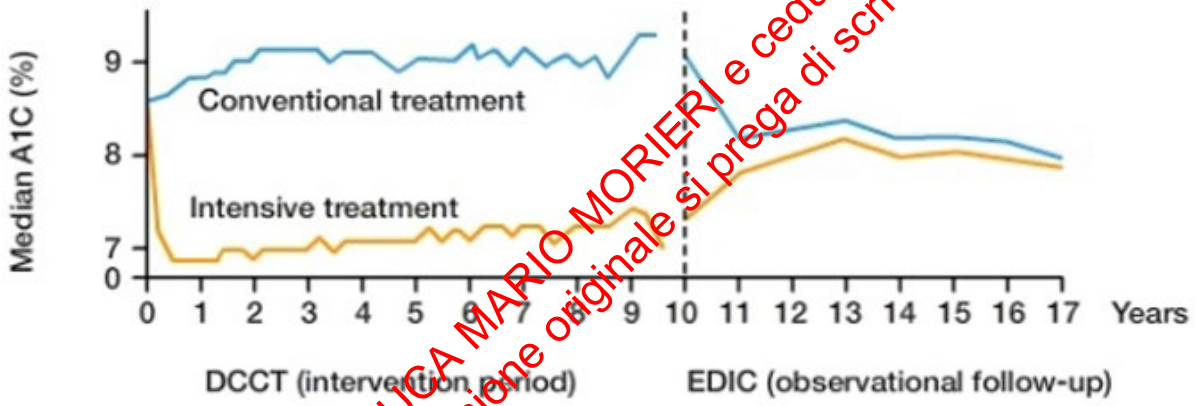
Terapia intensiva (HbA1c media ~7%)

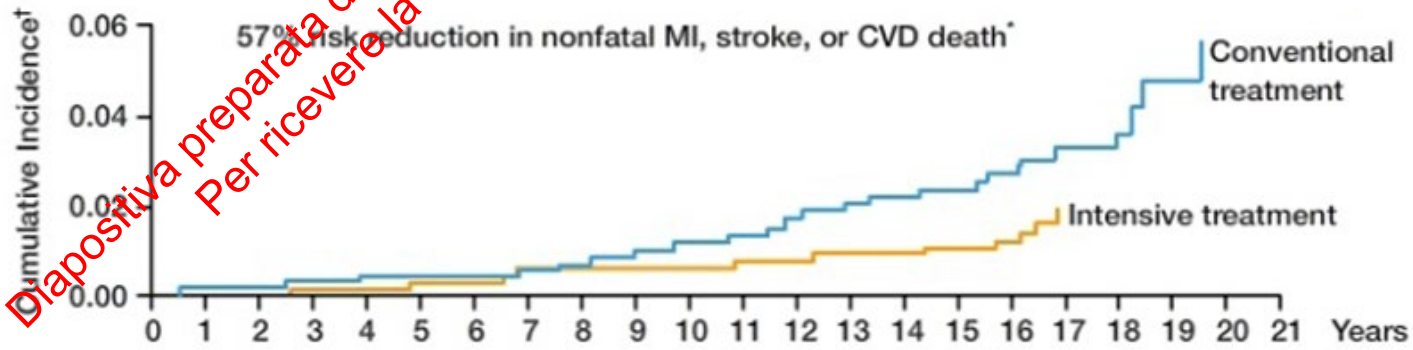
Terapia convenzionale (HbA1c media ~9%)

Durata: 6,5 anni.

EDIC: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications ; dal 1994

- **Studio osservazionale post DCTT**
- **HbA1c dei 2 gruppi si riallinea**
- **Durata > 10 anni**

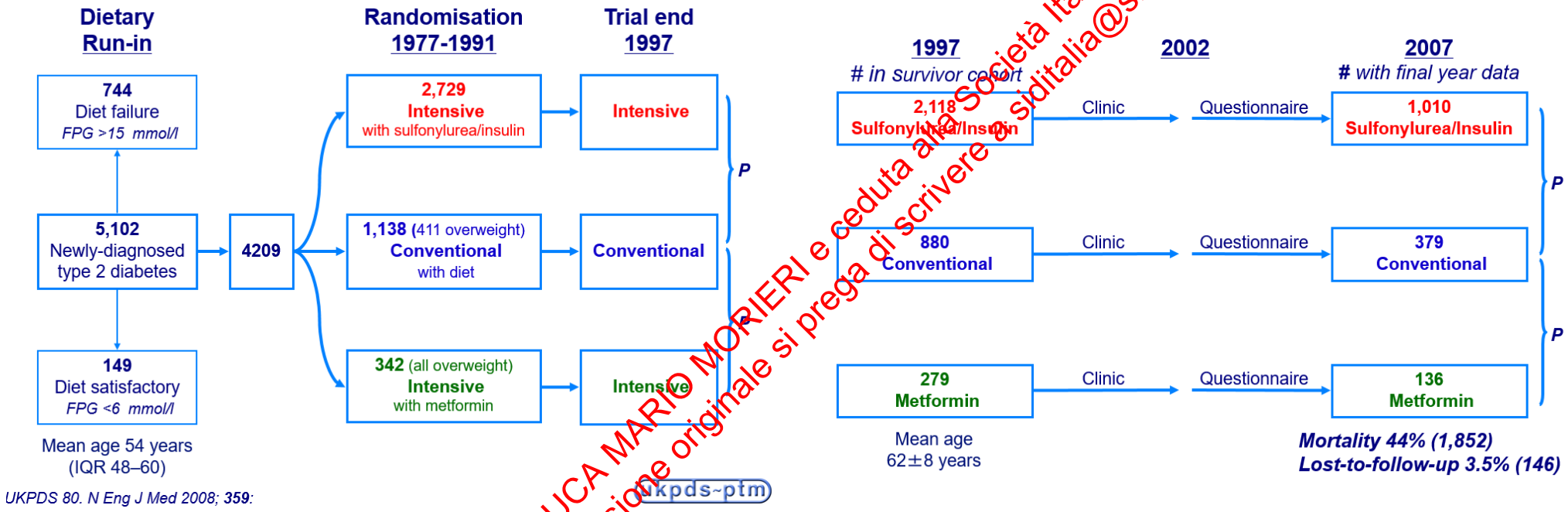




Diapositiva preparata da LUCA MARIO MORIERI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

NEJM. 2005;353(25):2643–53

Legacy effect diabete tipo 2: UKPDS-80 10yrs follow-up



Patients and clinicians advised to lower blood glucose and BP as much as possible. → **no attempt to maintain previously randomized therapies**.

Baseline differences in combinations of glucose therapy disappeared by 5 years: (5% on diet alone, 46% oral therapy, 49% insulin (w/wo oral therapy).

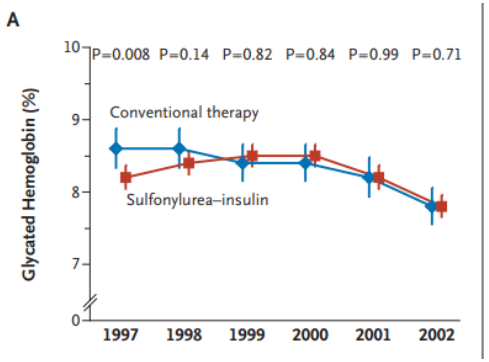
Diapositiva preparata da LUCA MARIO MORIERI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

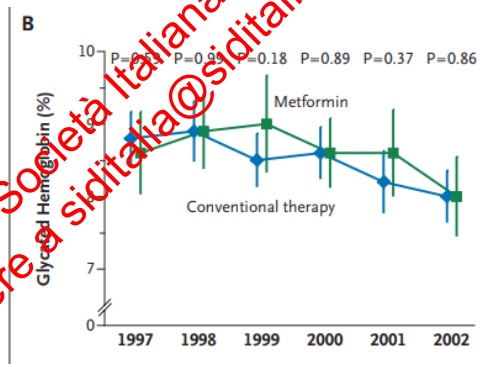
Legacy effect diabete tipo 2: UKPDS-80 10yrs follow-up

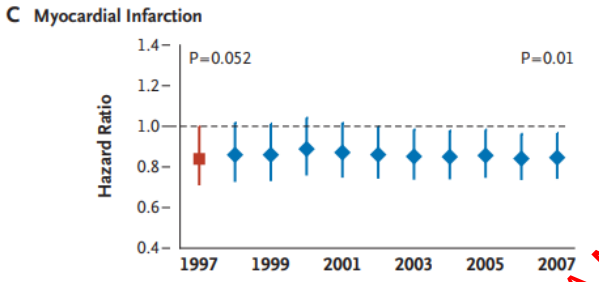
ORIGINAL ARTICLE

10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes

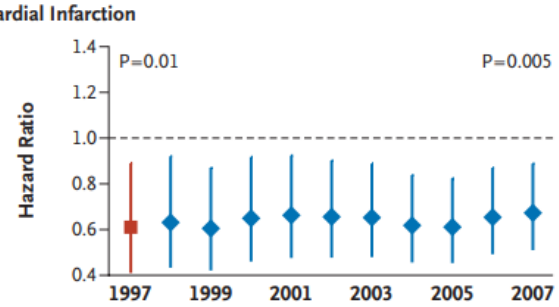
Rury R. Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D., David R. Matthews, F.R.C.P., and H. Andrew W. Neil, F.R.C.P.



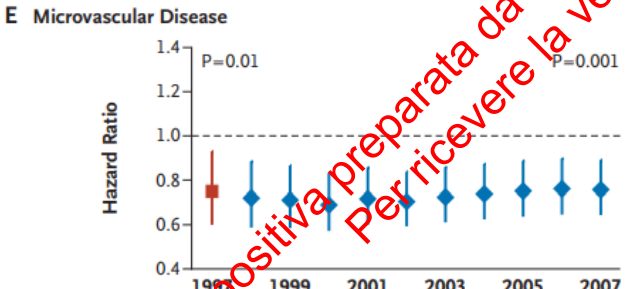




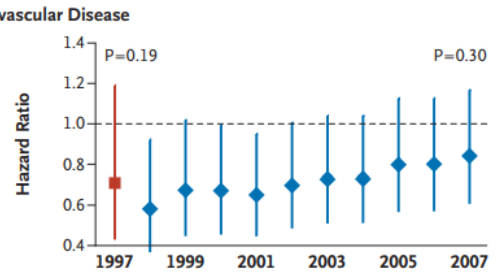
No. of Events						
Conventional therapy	186	212	239	271	296	319
Sulfonylurea–insulin	387	450	513	573	636	678



No. of Events						
Conventional therapy	73	83	92	106	118	126
Metformin	39	45	55	64	68	81



No. of Events						
Conventional therapy	121	155	187	205	212	222
Sulfonylurea–insulin	225	277	338	378	406	429



No. of Events						
Conventional therapy	38	58	70	73	74	78
Metformin	24	37	44	52	58	66

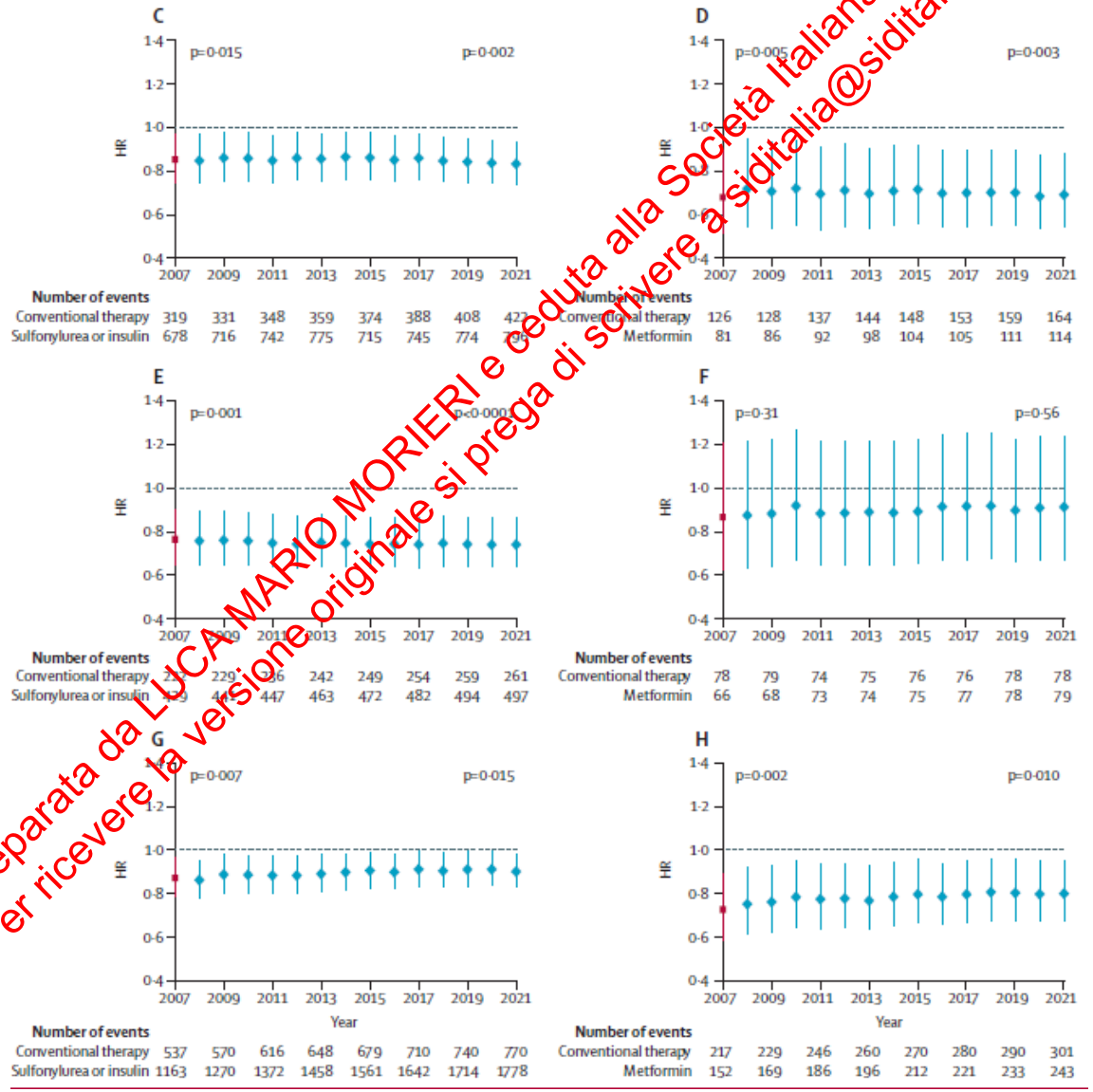
Diapositiva preparata da LUCA MARIO MORIERI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

UKPDS 80 Holman et al. NEJM 2008

Legacy effect in type 2 diabetes: UKPDS-91
44 years of follow-up

Post-trial monitoring of a randomised controlled trial of intensive glycaemic control in type 2 diabetes extended from 10 years to 24 years (UKPDS 91)

Amanda I Adler, Ruth L Coleman*, Jose Leal, William N Whiteley, Philip Clarke, Rury R Holman*



Myocardial Infarction

Microvascular disease

Overall Mortality

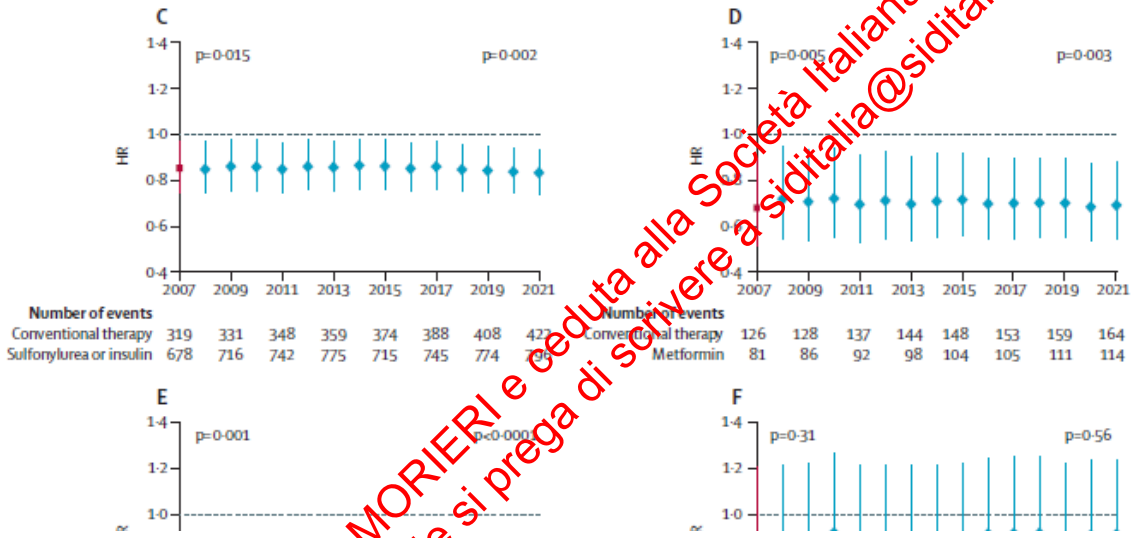
Diapositiva preparata da LUCA MARIO MORIERI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Adler et al. Lancet 2024

Legacy effect in type 2 diabetes: UKPDS-91
44 years of follow-up

Post-trial monitoring of a randomised controlled trial of intensive glycaemic control in type 2 diabetes extended from 10 years to 24 years (UKPDS 91)

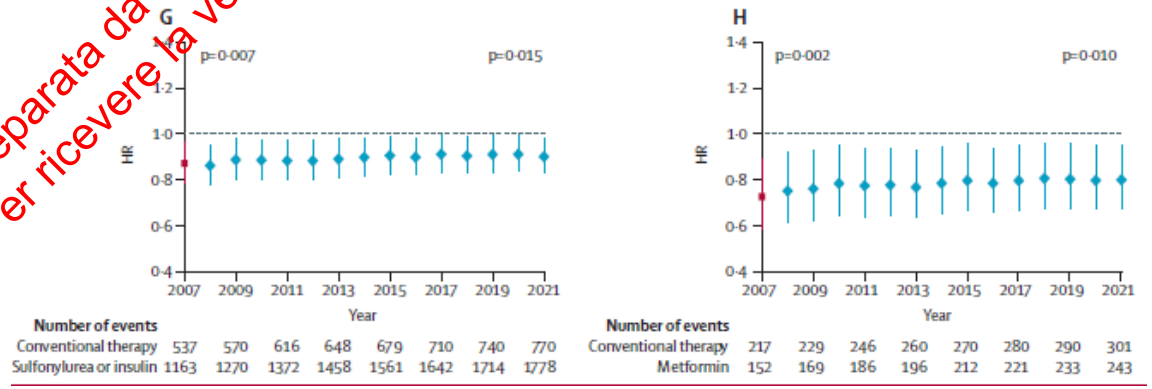
Amanda I Adler, Ruth L Coleman*, Jose Leal, William N Whiteley, Philip Clarke, Rury R Holman*



Myocardial Infarction

Microvascular disease

Interpretation Early intensive glycaemic control with sulfonylurea or insulin, or with metformin, compared with conventional glycaemic control, appears to confer a near-lifelong reduced risk of death and myocardial infarction. Achieving near normoglycaemia immediately following diagnosis might be essential to minimise the lifetime risk of diabetes-related complications to the greatest extent possible.



Overall Mortality

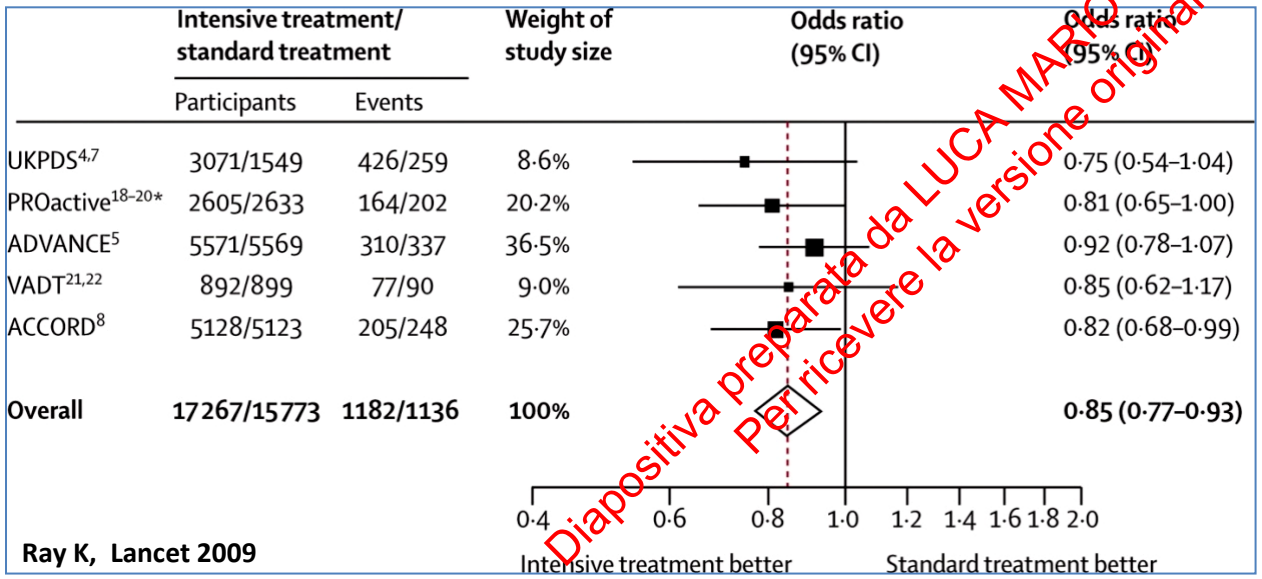
Diapositiva preparata da LUCA MARIO MORIERI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Adler et al. Lancet 2024

Early ≠ late glucose control and cardiovascular prevention in T2D

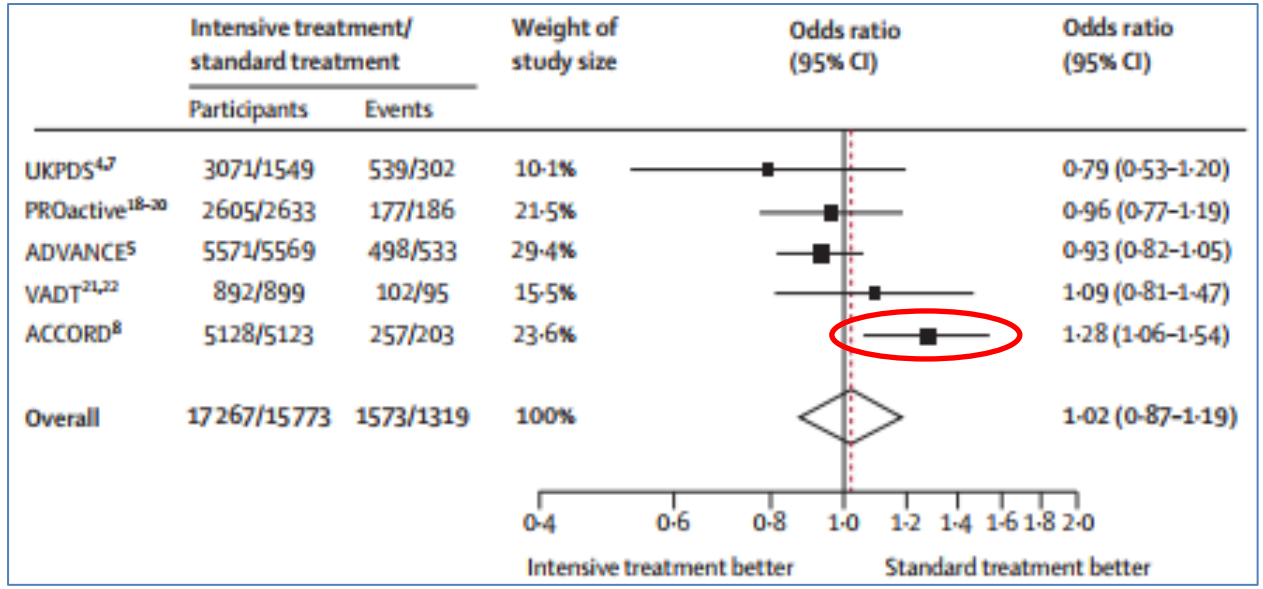
All before 2009	ACCORD	ADVANCE	VADT
Participants N	10.251	11.140	1.791
Diabetes duration (average)	≈ 10 years	≈ 8 years	≈ 12 years
HbA1c target (%)	<6,0 Vs. 7,0-7,9	<6 Vs. Standard	<6,5 Vs. 8
Protocol for Intensive control	Multiple drugs both arms	Glicazide + multiple drugs vs multiple drugs	Multiple drugs both arms
Outcomes			
HR (95 % CI) for Major cardiovascular outcome	0,90 (0,78-1,04)	0,94 (0,84-1,06)	0,88 (0,74-1,06)

Myocardial Infarction



Ray K, Lancet 2009

CV Death



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

Glycemic legacy effect: early is better than late!

Contents lists available at ScienceDirect

Metabolism Clinical and Experimental

journal homepage: www.metabolismjournal.com

Meta-analysis

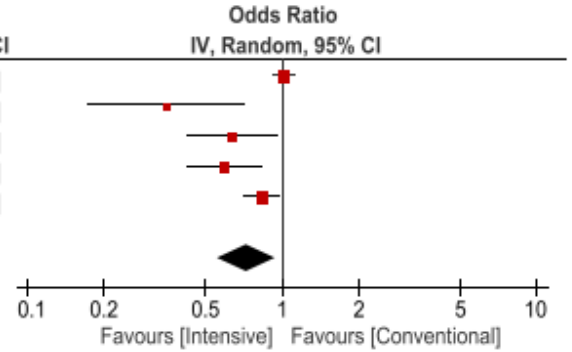
Legacy effect of intensive glucose control on major adverse cardiovascular outcome: Systematic review and meta-analyses of trials according to different scenarios

Francesco Prattichizzo [a,1], Paola de Candia [a,1], Valeria De Nigris [b], Antonio Nicolucci [c], Antonio Ceriello [a,*]

A) Only trials enrolling patients with diabetes duration < 10 years

Study or Subgroup	log[Odds Ratio]	SE	Intensive Total	Conventional Total	Weight	Odds Ratio IV, Random, 95% CI
ADVANCE ON 2014	0.0133	0.0479	5571	5569	28.0%	1.01 [0.92, 1.11]
DCCT EDIC 2005	-1.0436	0.3574	593	589	9.1%	0.35 [0.17, 0.71]
DCCT EDIC 2016	-0.4509	0.2047	630	607	16.9%	0.64 [0.43, 0.95]
UKPDS* Metformin group 2008	-0.5301	0.1668	279	309	19.7%	0.59 [0.42, 0.82]
UKPDS* Sulphonylurea/Insulin group 2008	-0.1868	0.0801	918	889	26.2%	0.83 [0.71, 0.97]
Total (95% CI)			9191	7963	100.0%	**0.73 [0.56, 0.94]**

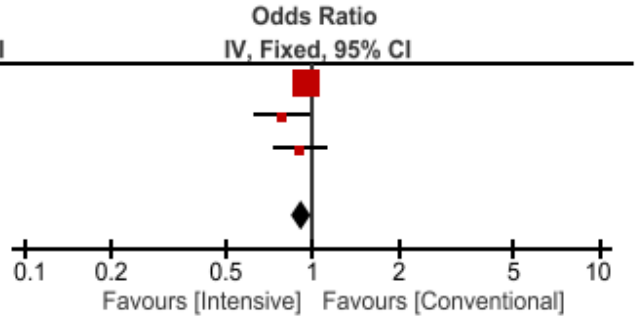
Heterogeneity: Tau² = 0.06; Chi² = 23.29, df = 4 (P = 0.0001); I² = 83%
Test for overall effect: Z = 2.47 (P = 0.01)



B) Only trials enrolling patients with diabetes duration > 10 years

Study or Subgroup	log[Odds Ratio]	SE	Intensive Total	Conventional Total	Weight	Odds Ratio IV, Fixed, 95% CI
ACCORD ON 2016	-0.0465	0.0516	5128	5123	69.0%	0.95 [0.86, 1.06]
VADT 10-years 2015	-0.2474	0.1102	703	688	15.1%	0.78 [0.63, 0.97]
VADT 15-years 2019	-0.1045	0.1074	703	688	15.9%	0.90 [0.73, 1.11]
Total (95% CI)			6534	6499	100.0%	**0.92 [0.84, 1.00]**

Heterogeneity: Chi² = 2.76, df = 2 (P = 0.25); I² = 28%
Test for overall effect: Z = 2.01 (P = 0.04)



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

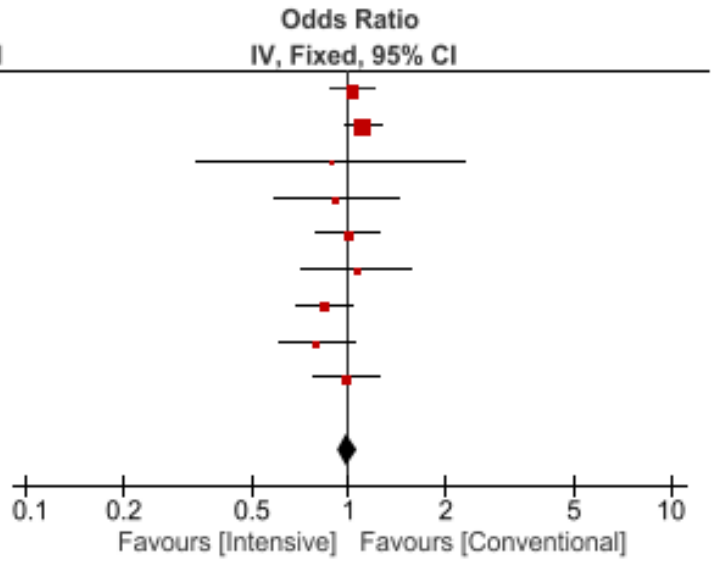
Praticchizzo et al. Metabolism 2020

Effect after treatment or carryover effect?

A) Only events recorded during the observational, post-active phases of the trials (all studies)

Study or Subgroup	log[Odds Ratio]	SE	Intensive Total	Conventional Total	Weight	Odds Ratio IV, Fixed, 95% CI
ACCORD ON 2016	0.0217	0.079	4270	4331	21.5%	1.02 [0.88, 1.19]
ADVANCE ON 2014	0.0969	0.0658	5571	5569	31.1%	1.10 [0.97, 1.25]
DCCT EDIC 2005	-0.1264	0.4894	593	589	0.6%	0.88 [0.34, 2.30]
DCCT EDIC 2016	-0.091	0.2261	630	607	2.6%	0.91 [0.59, 1.42]
ORIGINALE 2016	-0.0081	0.1138	2016	2057	10.4%	0.99 [0.79, 1.24]
UKPDS* Metformin group 2008	0.0521	0.1989	279	309	3.4%	1.05 [0.71, 1.56]
UKPDS* Sulphonylurea/Insulin group 2008	-0.1719	0.0986	2118	880	13.8%	0.84 [0.69, 1.02]
VADT 10-years 2015	-0.2305	0.1364	703	688	7.2%	0.79 [0.61, 1.04]
VADT 15-years 2019	-0.0156	0.1196	703	688	9.4%	0.98 [0.78, 1.24]
Total (95% CI)			15883	**15698**	**100.0%**	**0.99 [0.92, 1.06]**

Heterogeneity: Chi² = 8.39, df = 8 (P = 0.40); I² = 5%
Test for overall effect: Z = 0.25 (P = 0.80)



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

Praticchizzo et al. Metabolism 2020

Conclusioni parte I: Legacy effect glicemico

Controllo glicemico «per se»
senza farmaci/approcci con effetti specifici cardio-nefro protettivi
deve essere il più precoce possibile per avere un maggiore impatto CVD e legacy effect

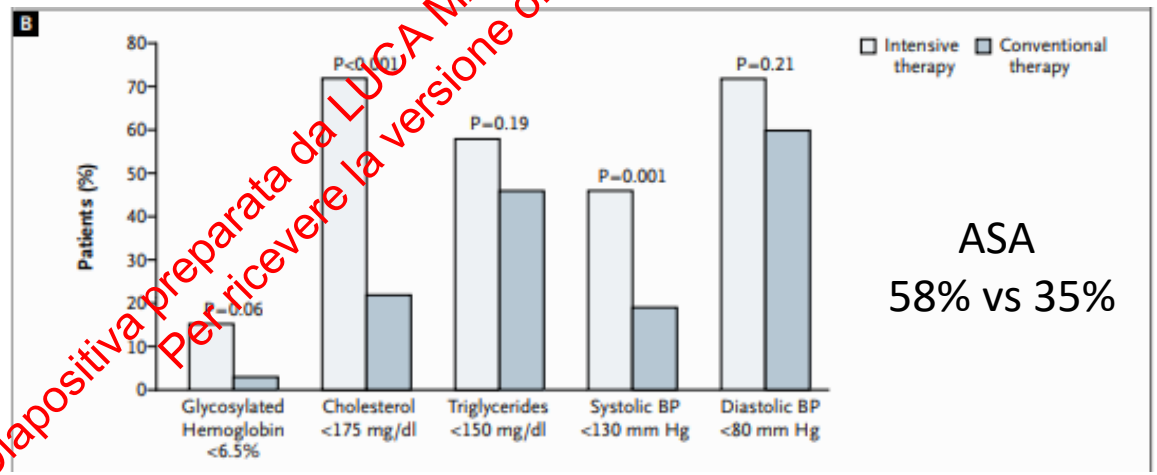
Diapositiva preparata da LUCA MARIO MORIERI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Approccio multifattoriale: STENO 2

STENO-2

- Popolazione: 160 pazienti con diabete tipo 2 e microalbuminuria
  - Interventi:
    - *Terapia intensiva*: glicemia, pressione, lipidi, ASA, stile di vita
    - *Terapia standard*: cure secondo linee guida dell'epoca
  - Durata: 7,8 anni + follow-up fino a 13,3 anni

Variable	Conventional Therapy		Intensive Therapy	
	1993–1999	2000–2001	1993–1999	2000–2001
Systolic blood pressure (mm Hg)	<160	<135	<140	<130
Diastolic blood pressure (mm Hg)	<95	<85	<85	<80
Glycosylated hemoglobin (%)	<7.5	<6.5	<6.5	<6.5
Fasting serum total cholesterol (mg/dl)	<250	<190	<190	<175
Fasting serum triglycerides (mg/dl)	<195	<180	<150	<150
Treatment with ACE inhibitor irrespective of blood pressure	No	Yes	Yes	Yes
Aspirin therapy				
For patients with known ischemia	Yes	Yes	Yes	Yes
For patients with peripheral vascular disease	No	No	Yes	Yes
For patients without coronary heart disease or peripheral vascular disease	No	No	No	Yes

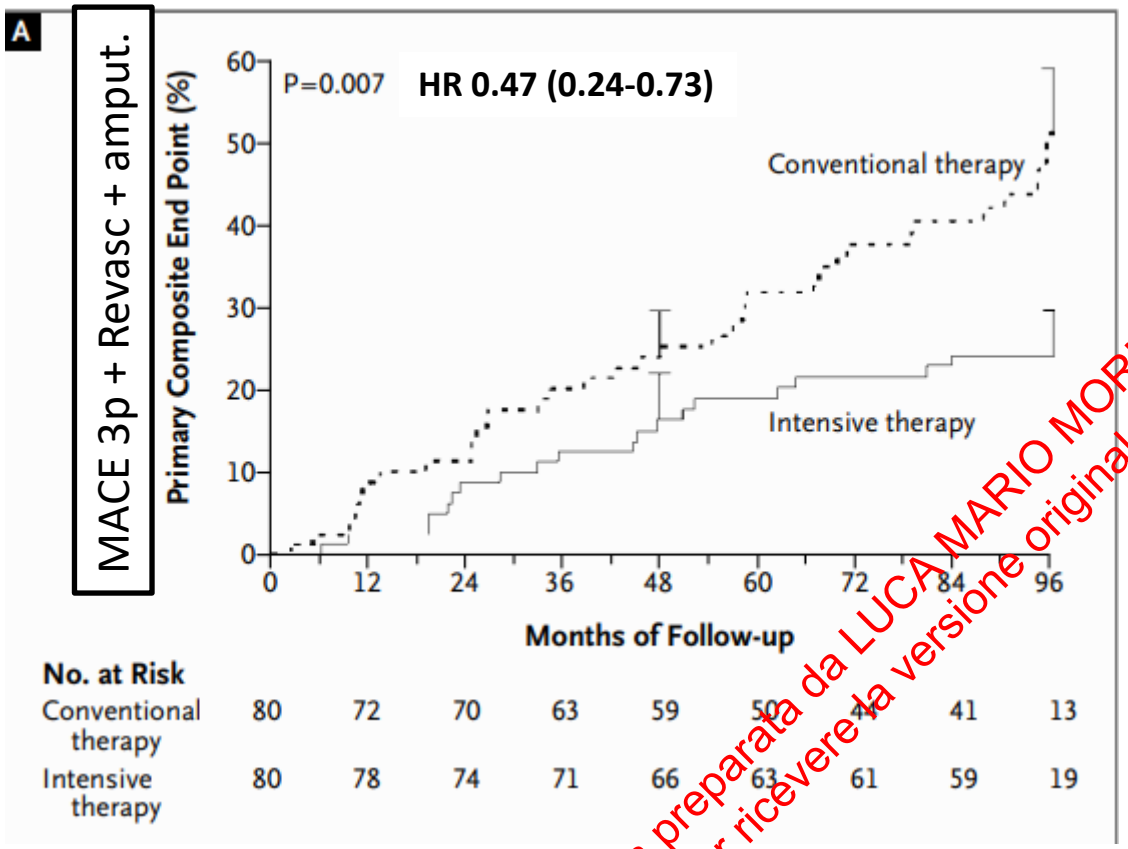


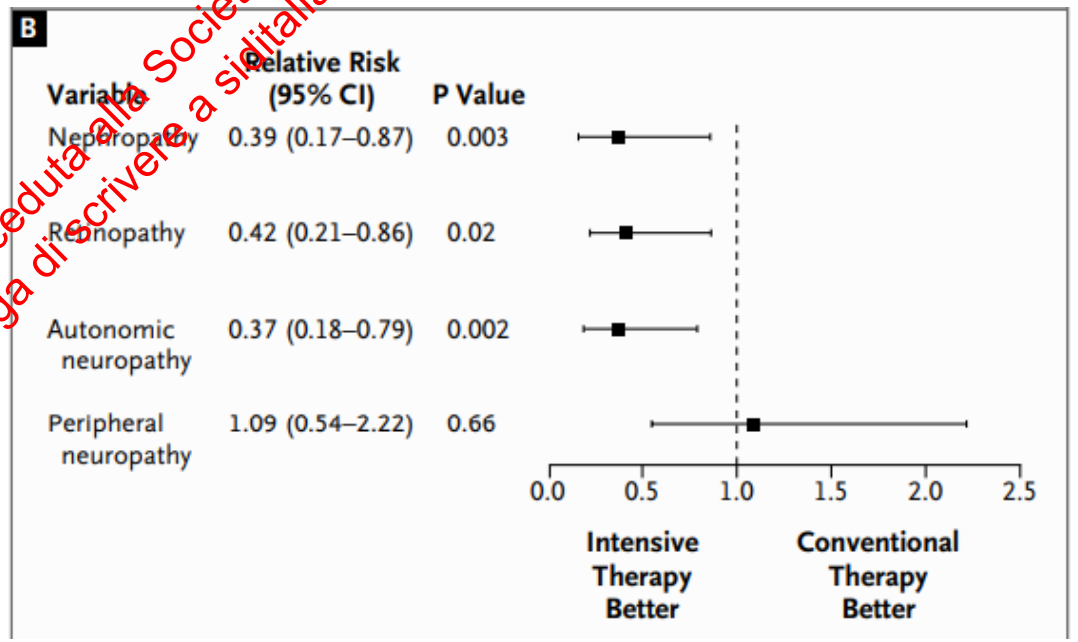
ASA
58% vs 35%

Peter Gæde et al, NEJM 2003

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

STENO 2 – end of trial outcomes

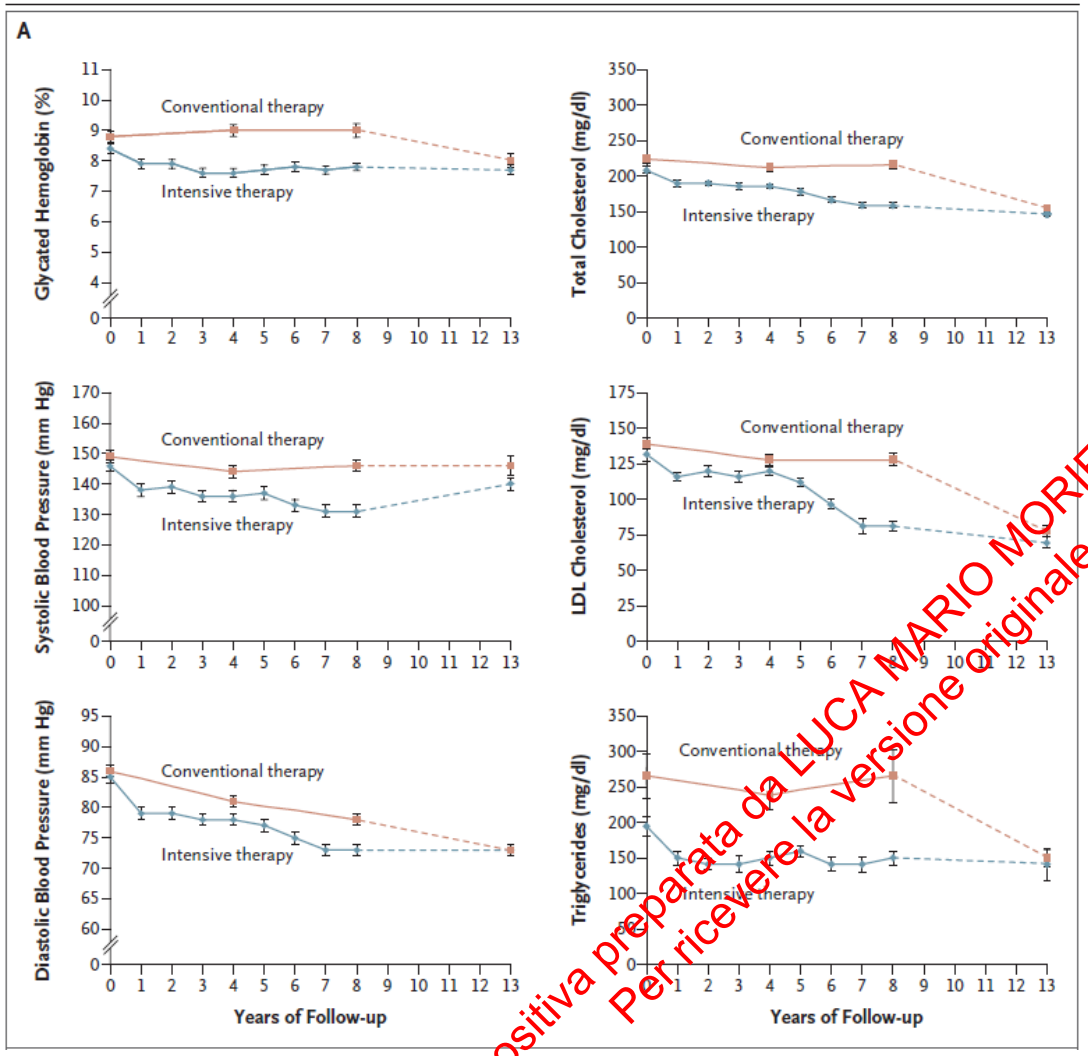


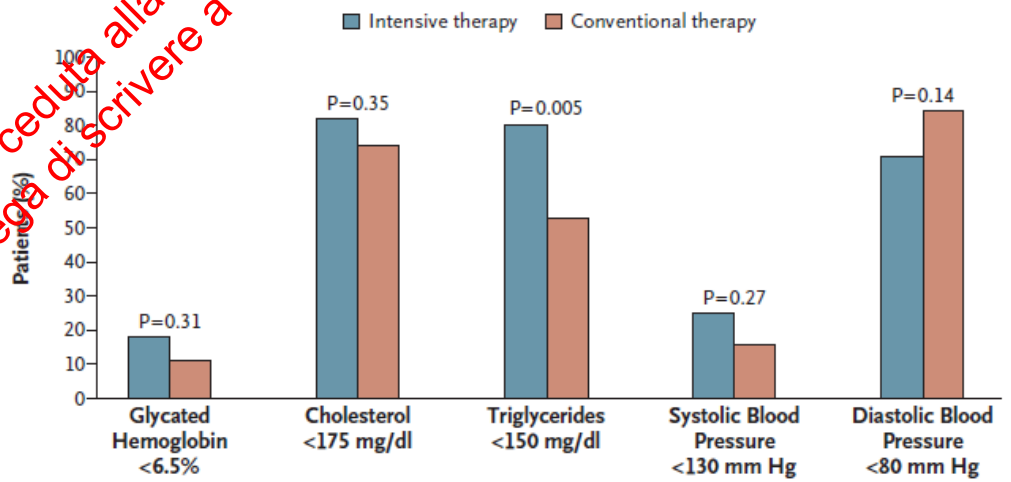


Diapositiva preparata da LUCA MARIO MORIERI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Peter Gæde et al, NEJM 2003

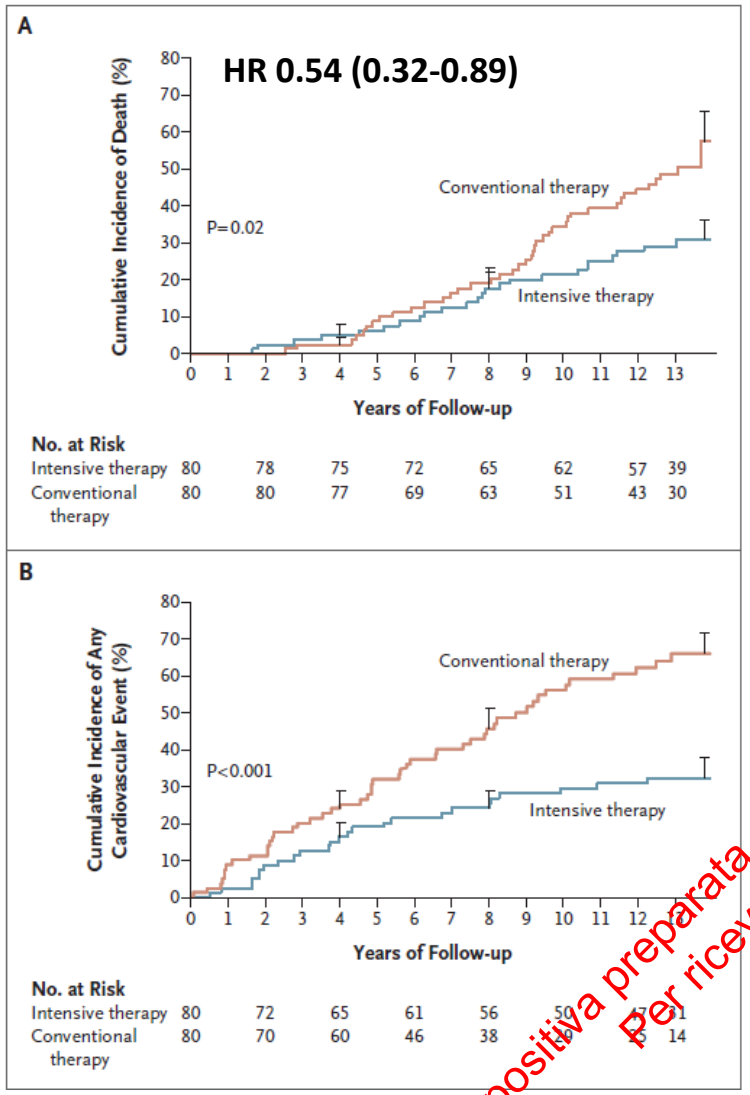
STENO 2 – Follow-up post-trial fino a 13 anni

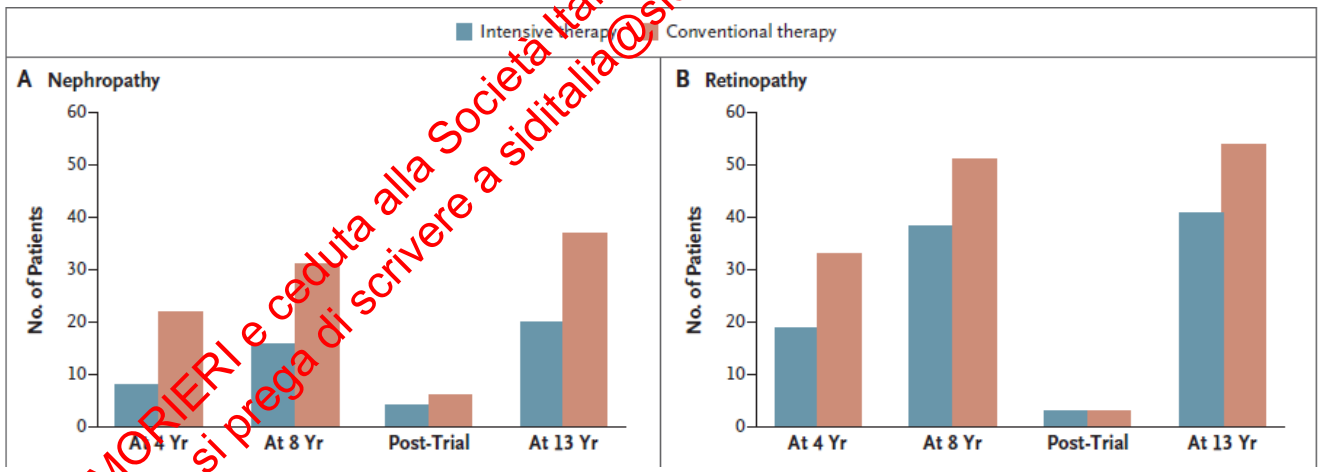




Diapositiva preparata da LUCA MARIO MORIERI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

STENO 2 –follow-up a 13 anni

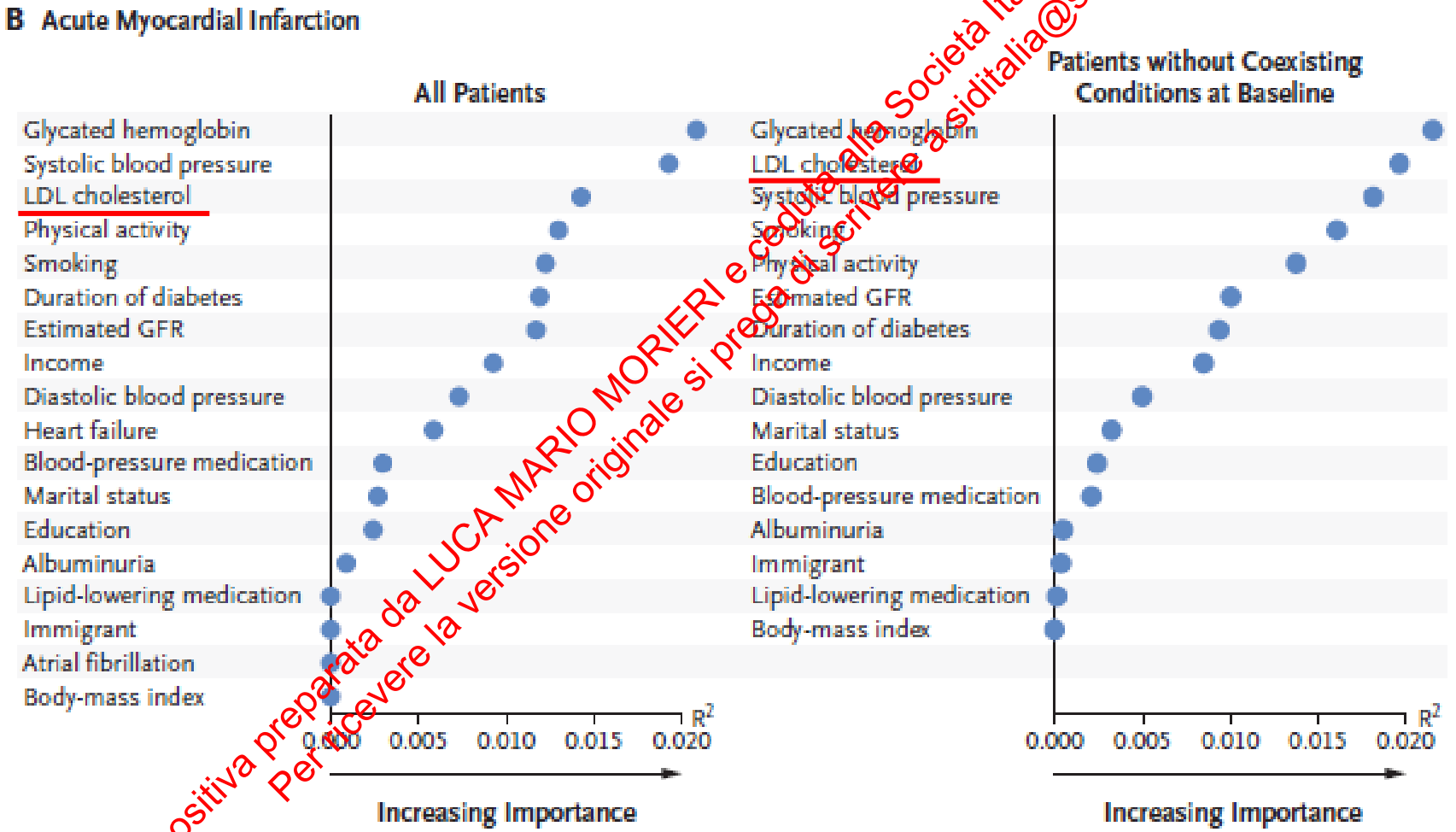




Non solo legacy effect glicemico, ma anche un intervento multifattoriale precoce è in grado di produrre effetti persistenti nel tempo.

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

LDLc is one of the most important Risk Factors for predicting Acute Myocardial Infarction



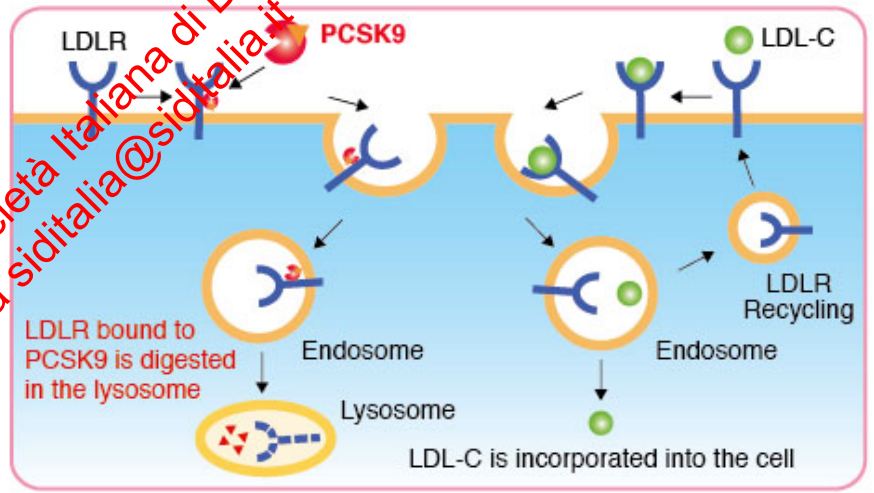
Diapositiva preparata da LUCA MARIO MORIERI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Rawshani, NEJM 2018

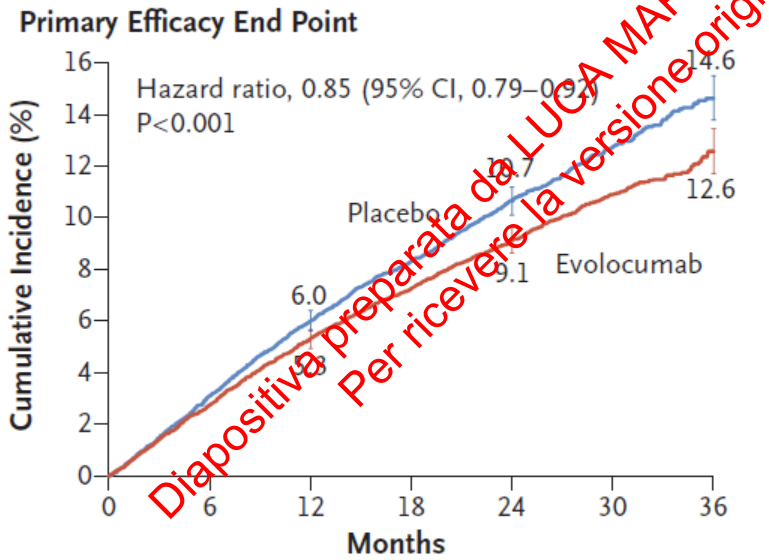
Early and Long term effect on LDLc reduction – PCSK9i story

Monoclonal Antibodies PCSK9-inhibitors

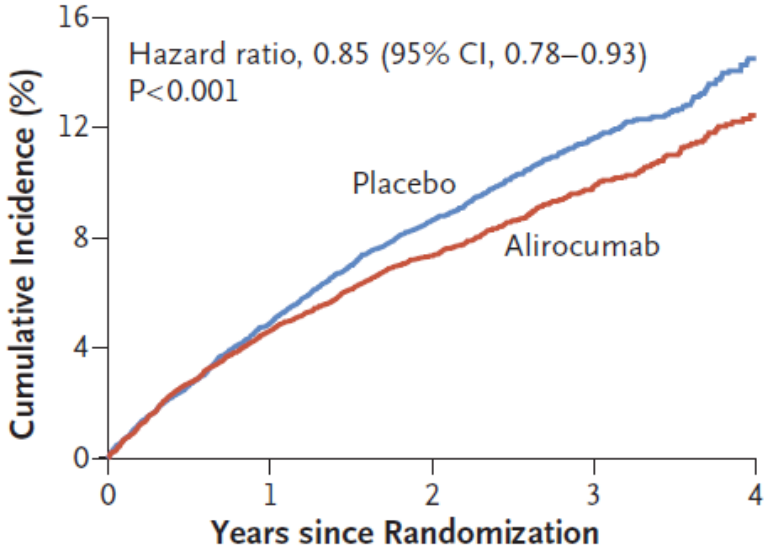
- **increase recycling of LDLR → decrease LDL-c (-60%)**
- **Great safety profile**
- **Proven CV efficacy in very-high CV risk patients**
- **CVOT with ≈ 30-35% of patients with diabetes**



Evolocumab (Fourier RCT)
N=27,564
patients with CVD
on statin



Alirocumab (Odissey RCT)
N= 18,924
patients with ACS
On MTD of statin



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

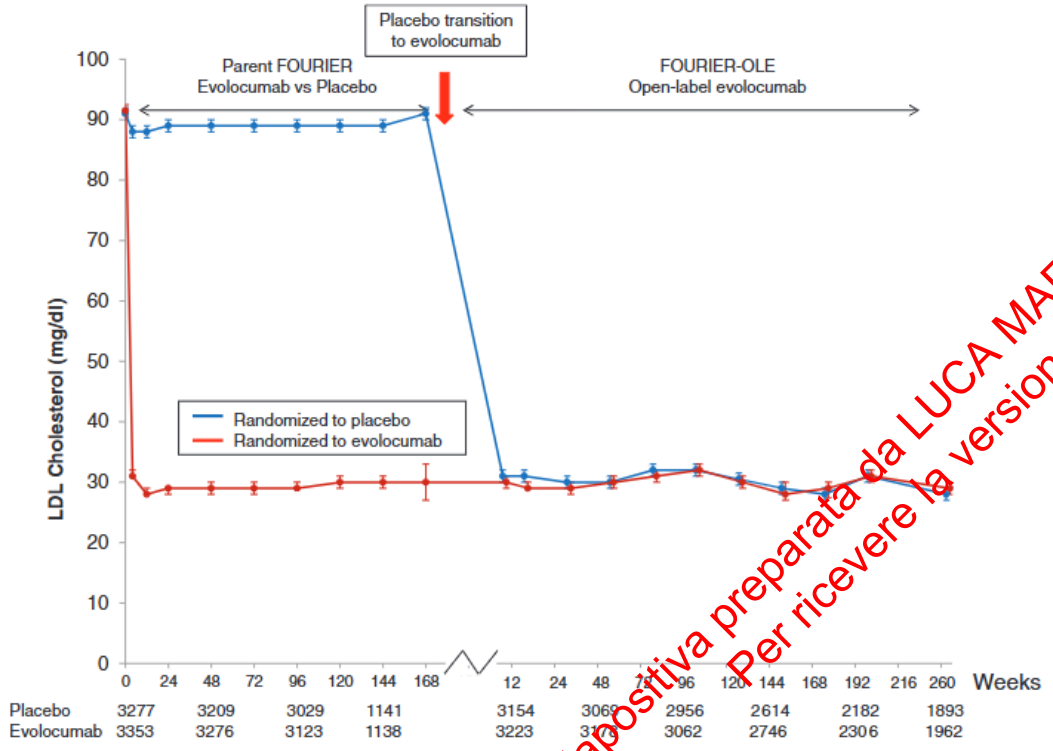
Long term effect on LDLc reduction – PCSK9i – FOURIER OLE

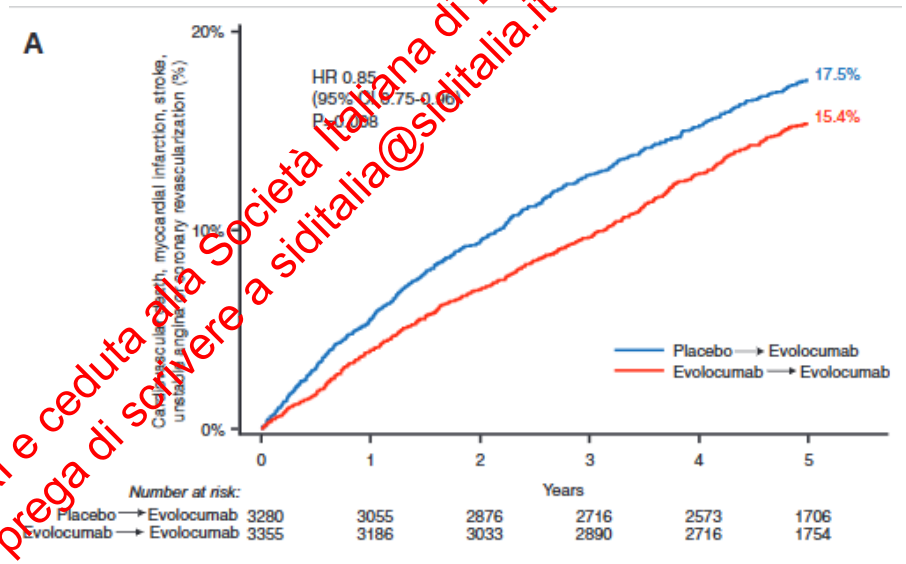
Circulation

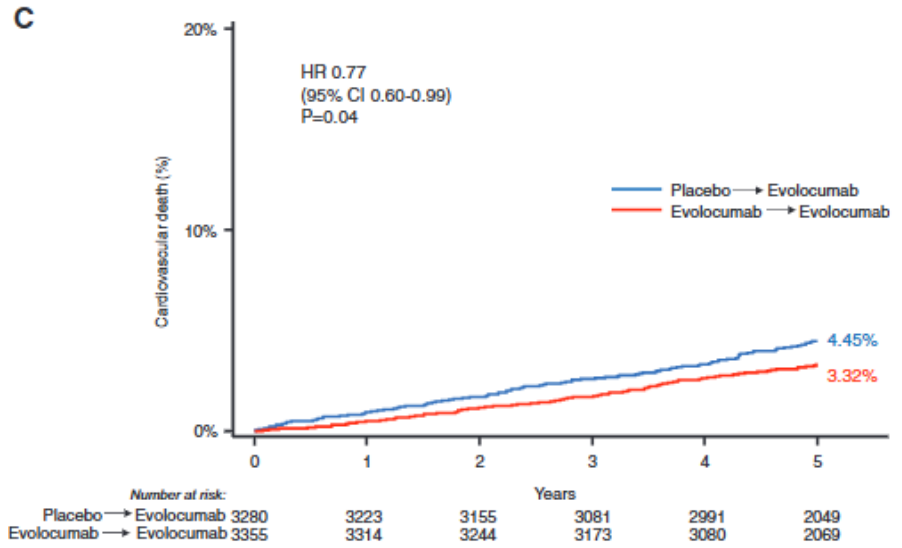
ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease

Michelle L. O'Donoghue, MD, MPH; Robert P. Giugliano, MD, SM; Stephen D. Wiviott, MD; Dan Atar, MD; Anthony Keech, MBBS; Julia F. Kuder, MA; KyungAh Im, PhD; Sabina A. Murphy, MPH; Jose H. Flores-Arredondo, MD; J. Antonio G. López, MD; Mary Elliott-Davey, MSc; Bei Wang, PhD; Maria Laura Monsalvo, MD; Siddique Abbasi, MD; Marc S. Sabatine, MD, MPH

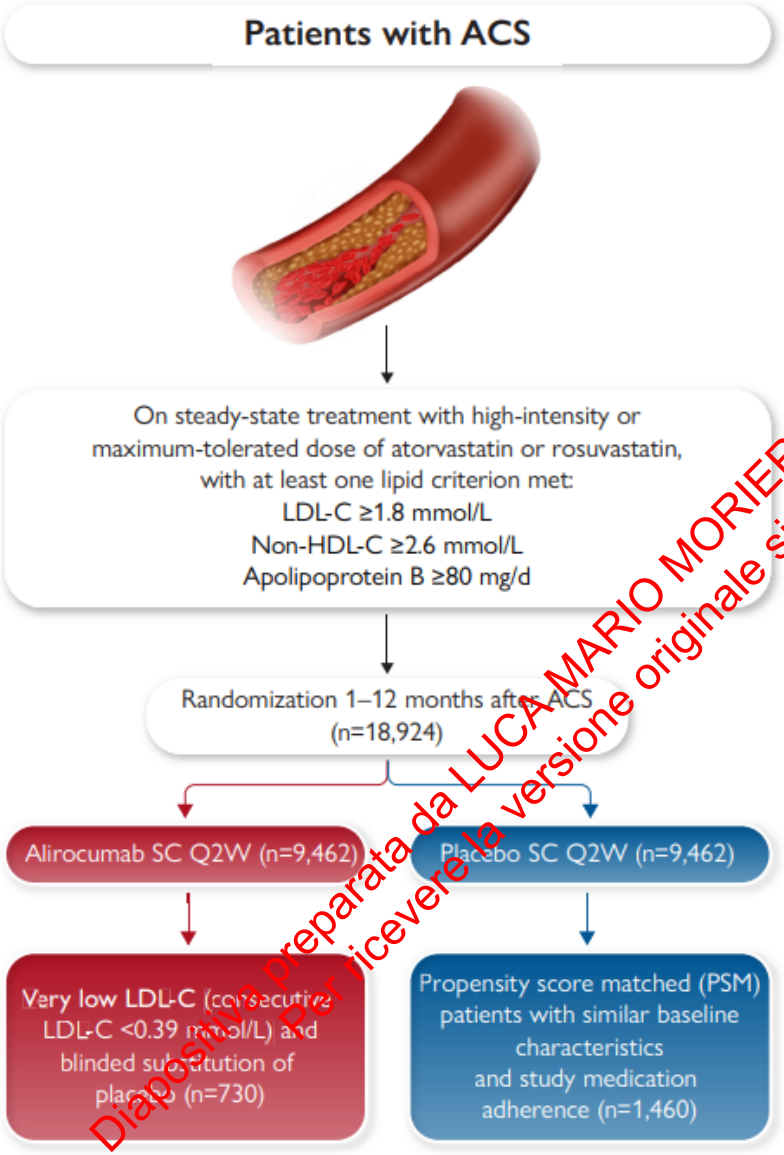






Diapositiva preparata da LUCA MARIO MORIERI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

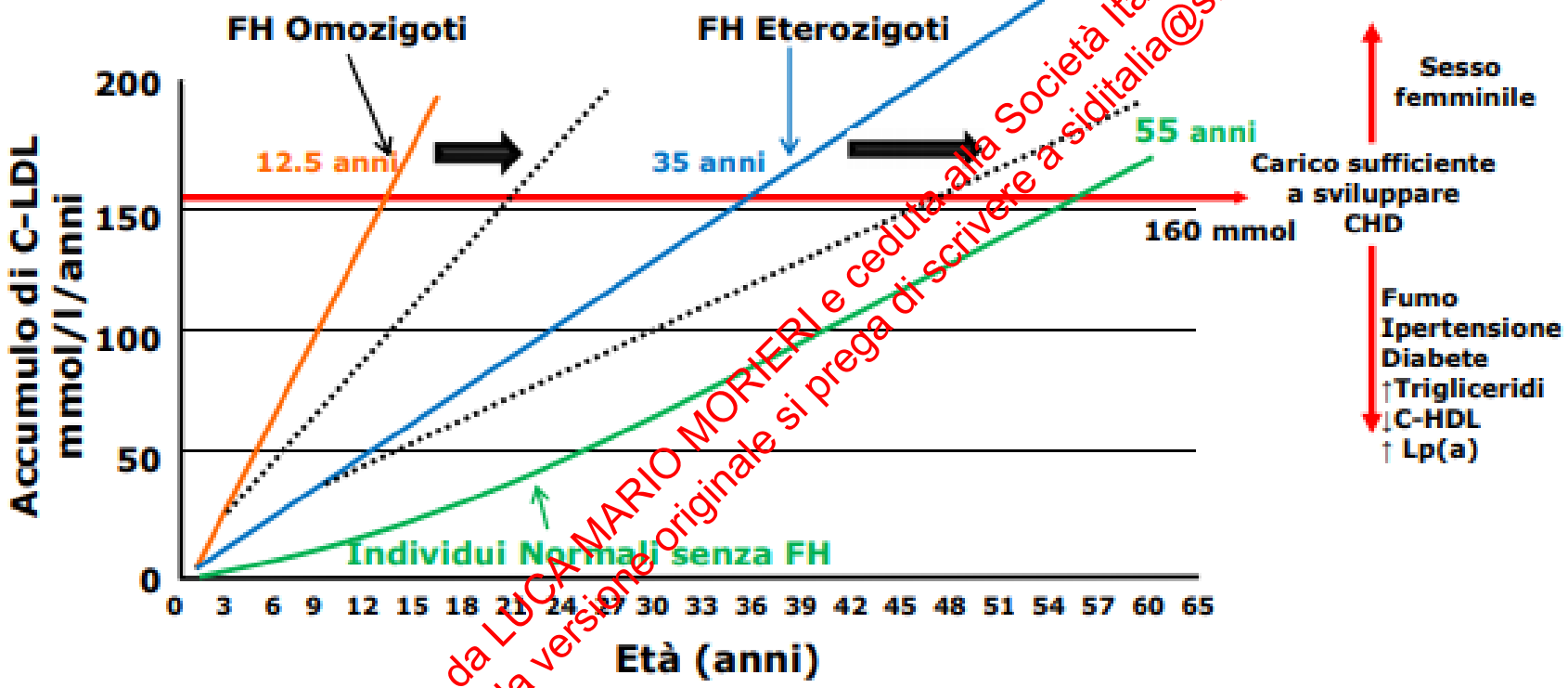
Effetto di riduzione intensiva e transitoria del cLDL: post-hoc ODISSEY



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

Schwartz et al EHJ 2023

Carico cumulativo cLDL e malattia cardiovascolare



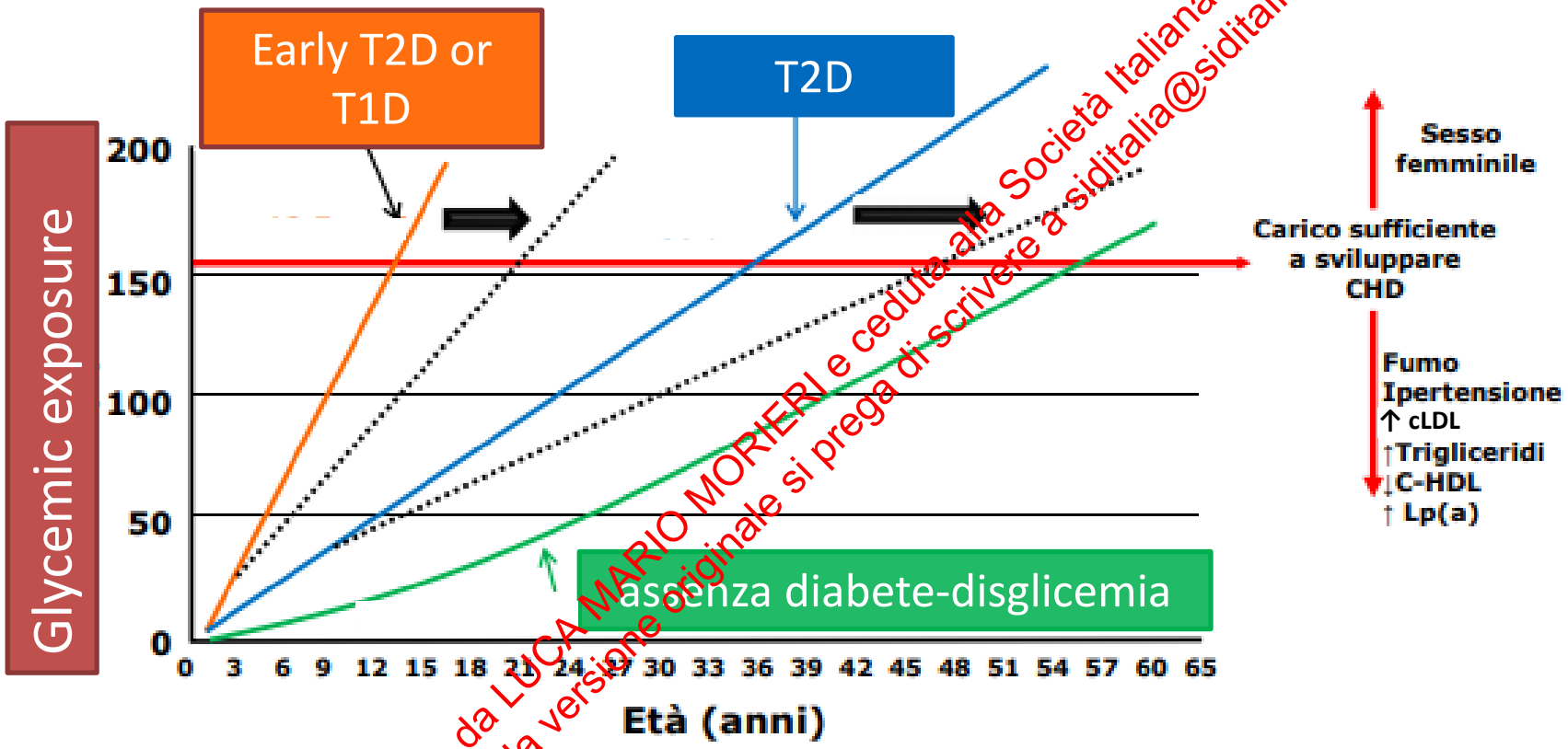
Per calcolare il carico cumulativo del C-LDL, sono stati presi in considrazione i seguenti valori medi di colesterolo:

1) soggetti senza FH: 80 mg/dl età 0-15 anni, 100 mg/dl 15-24 anni, 115 mg/dl 25-34, 135 mg/dl 35-54 anni
2) soggetti eterozigoti FH: 195 mg/dl pazienti non in terapia; 115 mg/dl se trattati , età 10-18 anni
3) Soggetti omozigoti FH: 500 mg/dl indipendentemente dall'età

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

Modificato da Zambon A; G ITAL CARDIOL 2016 e Nordestgaard, Eur H Journ 2013

Carico cumulativo iperglicemia e complicanze del diabete



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

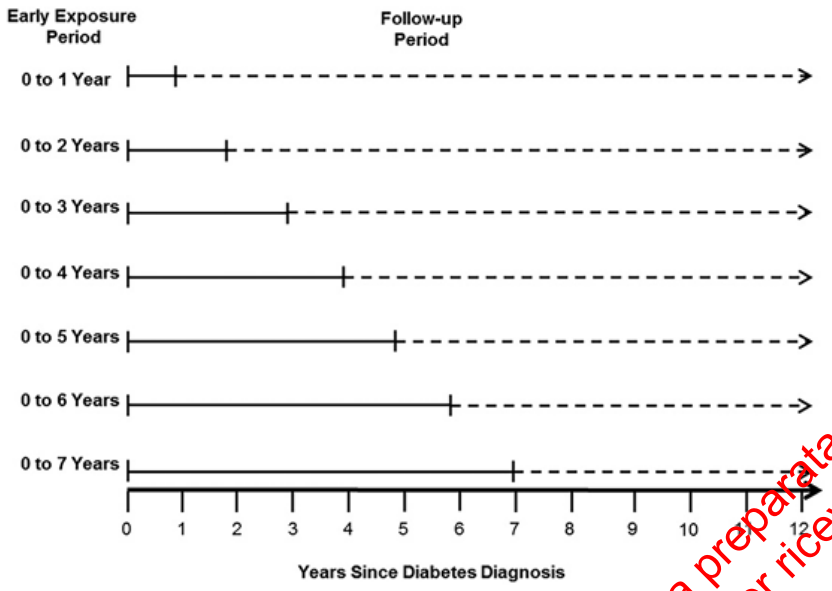
Prima e più a lungo interveniamo sul controllo glicemico e più possiamo ridurre il burden cumualtivo da esposizione glicemica elevata

Created by Morieri, modifed from Zambon A; GIC 2016 e Nordestgaard, EHJ 2013

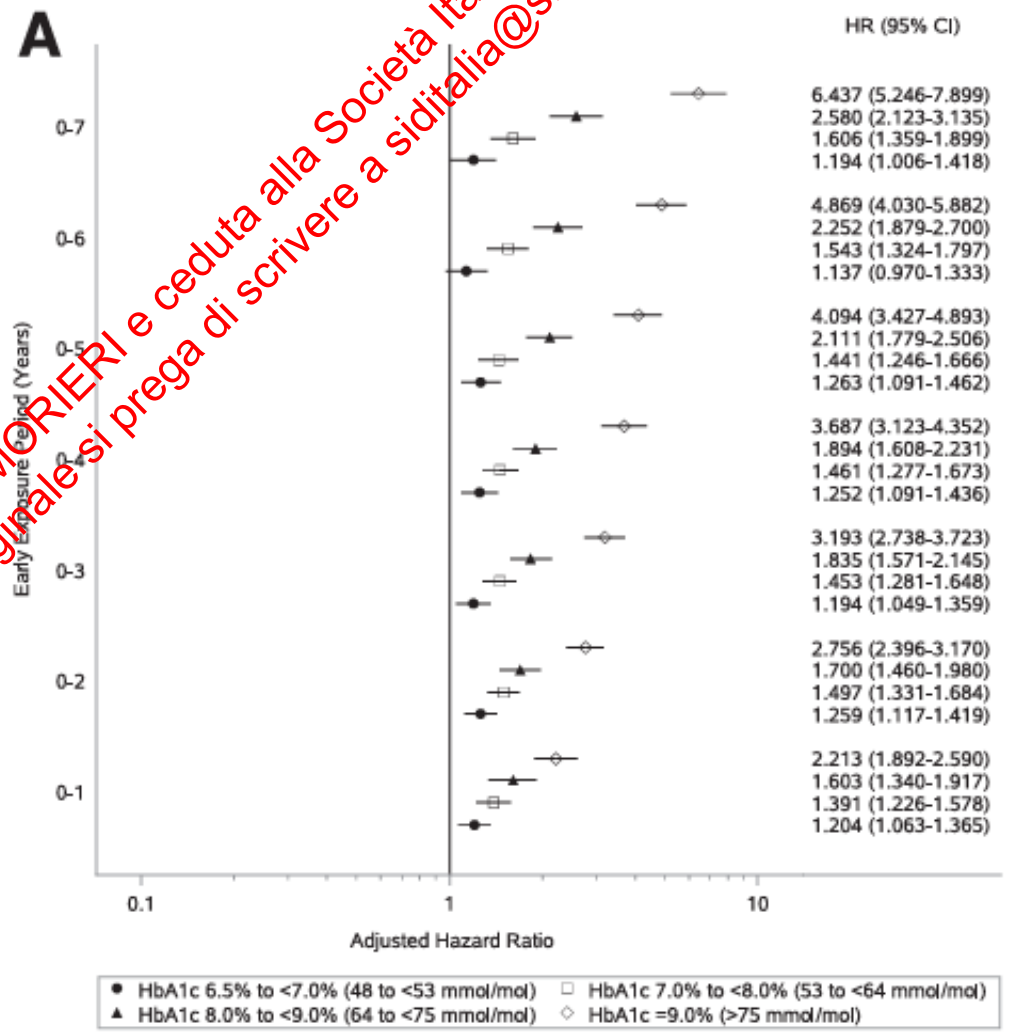
Observational –legacy effect glicemico, micro- e macrovascolare

The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study)

Diabetes Care 2019;42:416–426 | https://doi.org/10.2337/dc17-1144



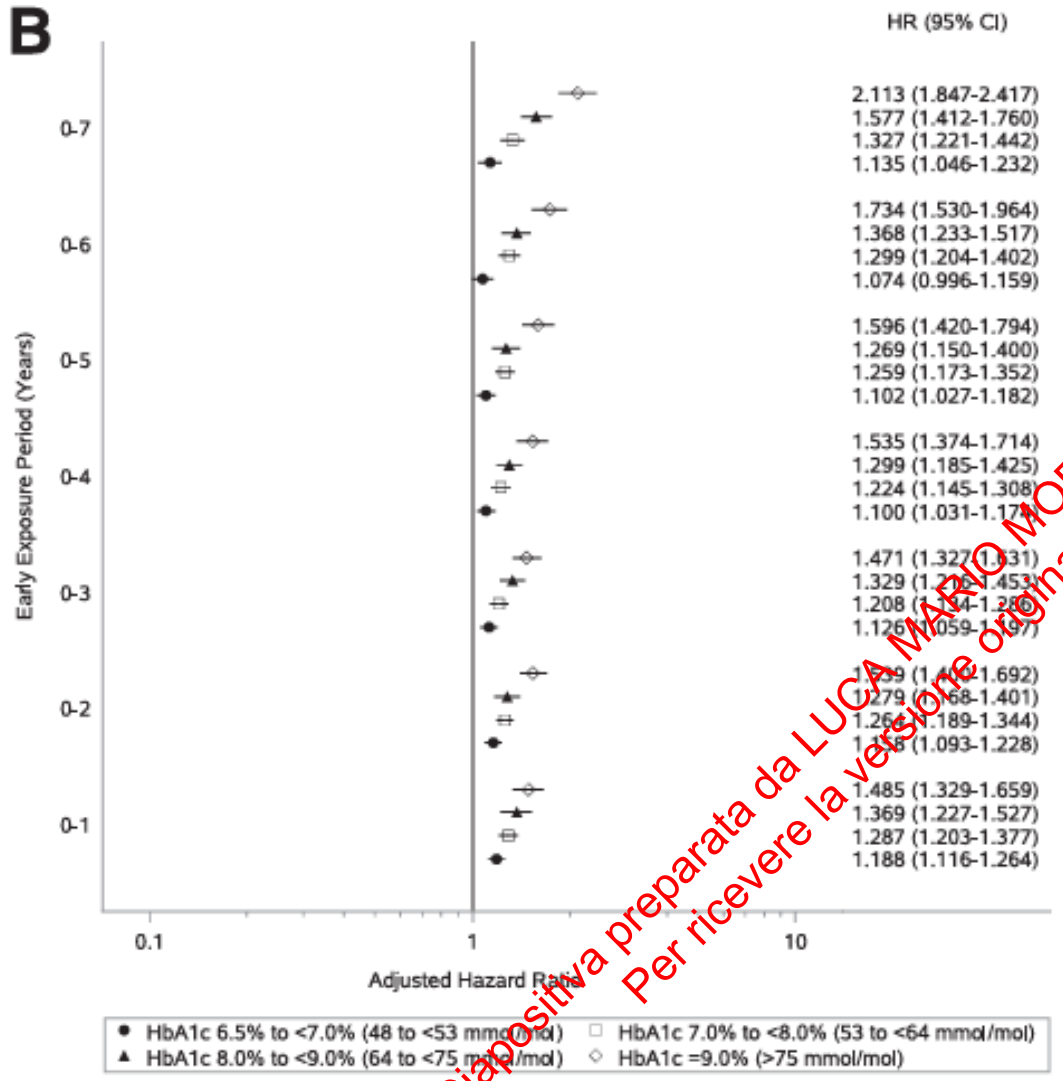
Microvascular disease



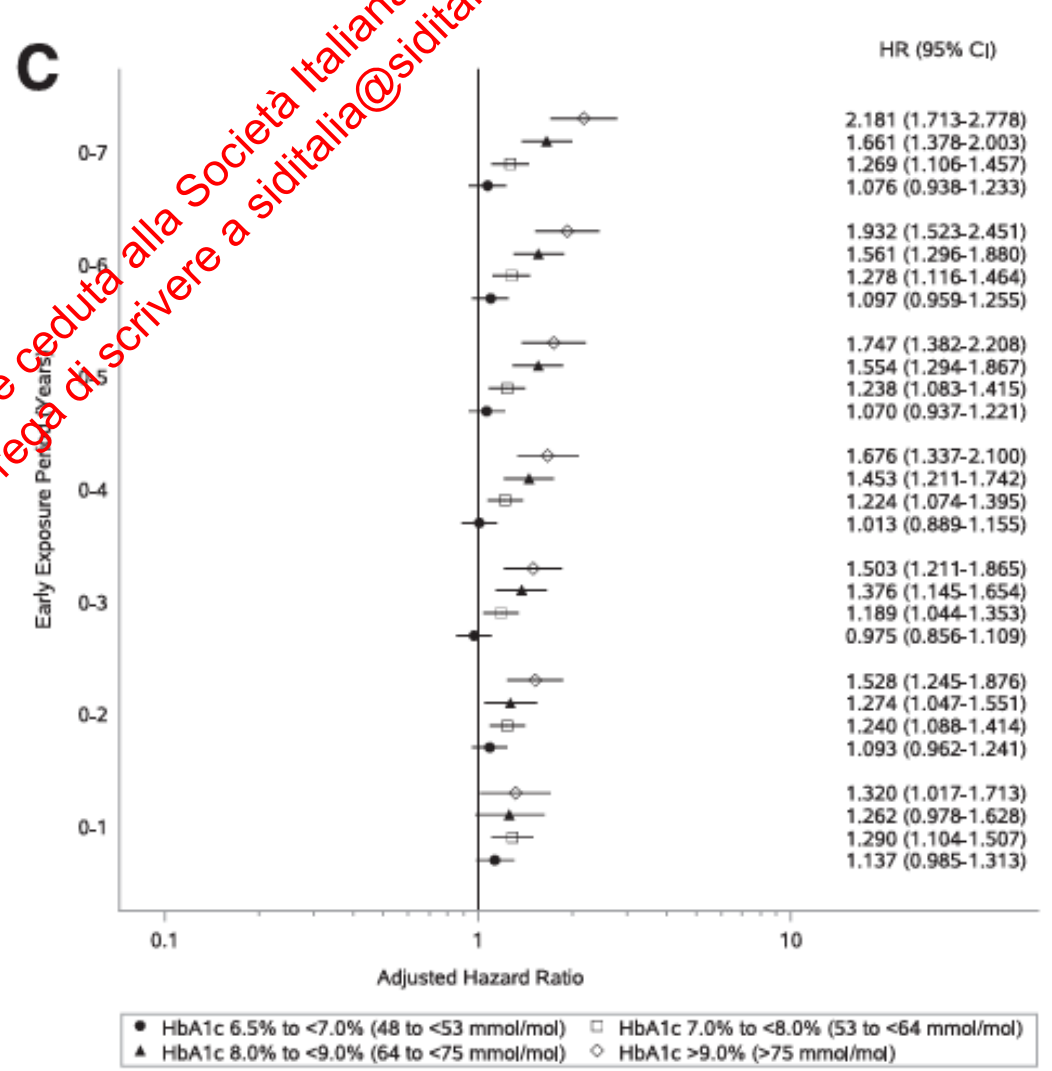
Diapositiva preparata da LUCA MARIO MORIERI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Observational –legacy effect glicemico, micro- e macrovascolare

Macrovascular disease



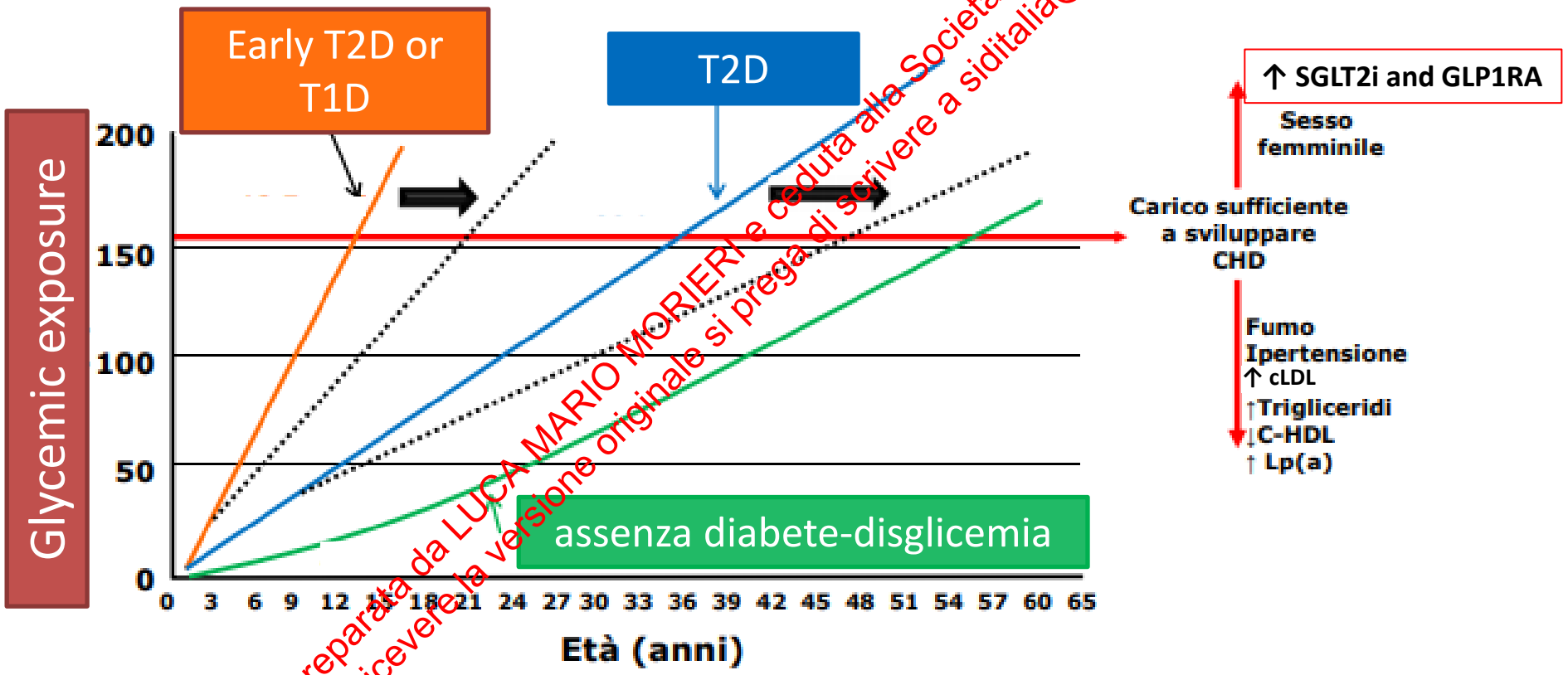
Overall Death



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

Diabetes Care 2019;42:416–426 | https://doi.org/10.2337/dc17-1144

Carico cumulativo iperglicemia e complicanze → ruolo GLP1RA e SGLT2i



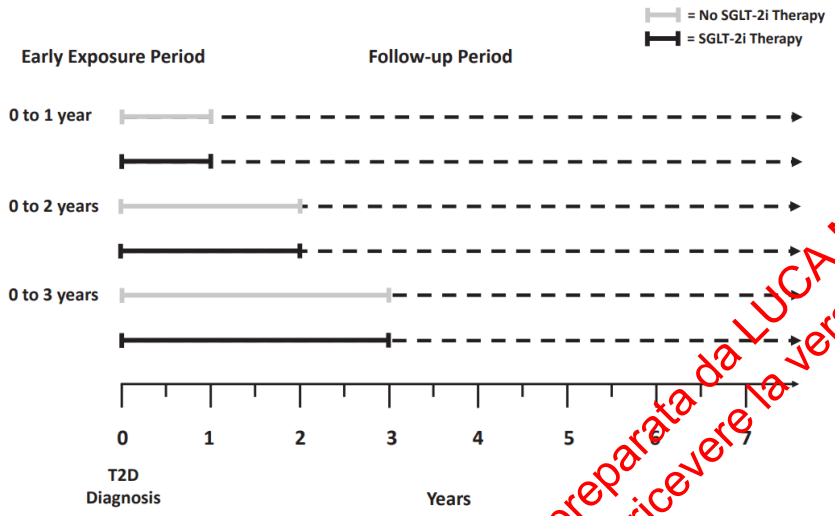
Diapositiva preparata da LUCA MARIO MORIERI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

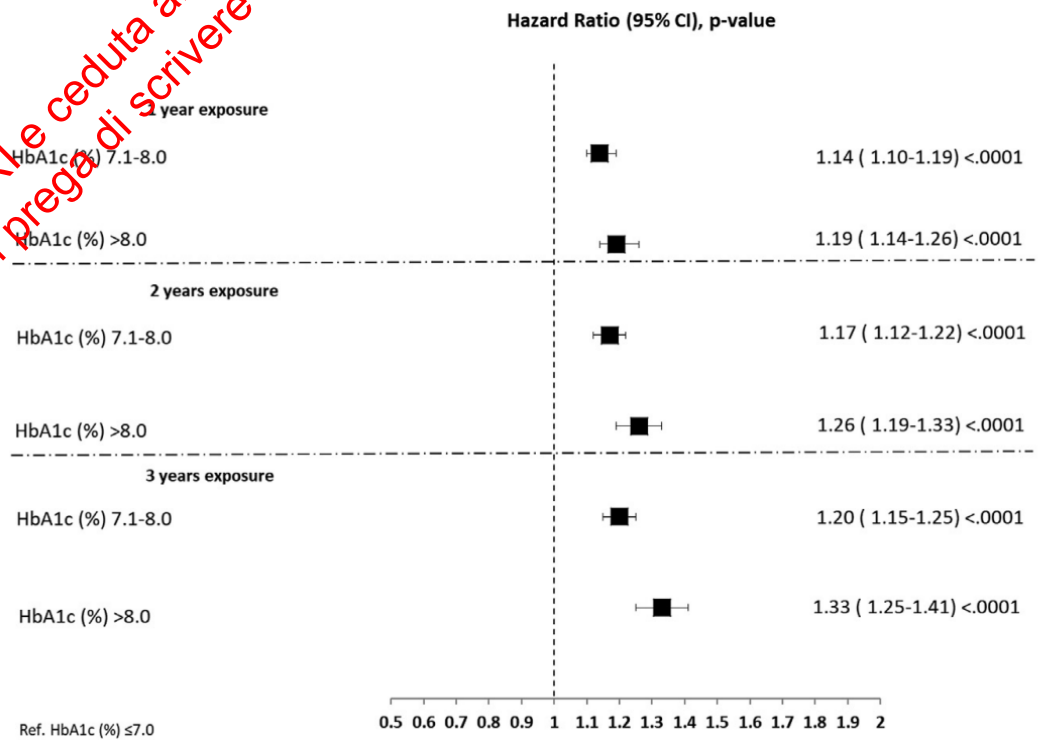
Created by Morieri, modifed from Zambon A; GIC 2016 e Nordestgaard, EHJ 2013

Legacy effect dell'iperglicemia si attenua in chi assume SGLT2i

The legacy effect of hyperglycemia and early use of SGLT-2 inhibitors: a cohort study with newly-diagnosed people with type 2 diabetes

Antonio Ceriello,[a,*] Giuseppe Lucisano,[b] Francesco Prattichizzo,[a,**] Rosalba La Grotta,[a] Chiara Frigé,[a] Salvatore De Cosmo,[c] Paolo Di Bartolo,[d] Graziano Di Cianni,[e] Paola Fioretto,[f] Carlo Bruno Giorda,[g] Roberto Pontremoli,[h] Giuseppina Russo,[i] Francesca Viazzi,[h] and Antonio Nicolucci,[b] AMD Annals study group,[j]





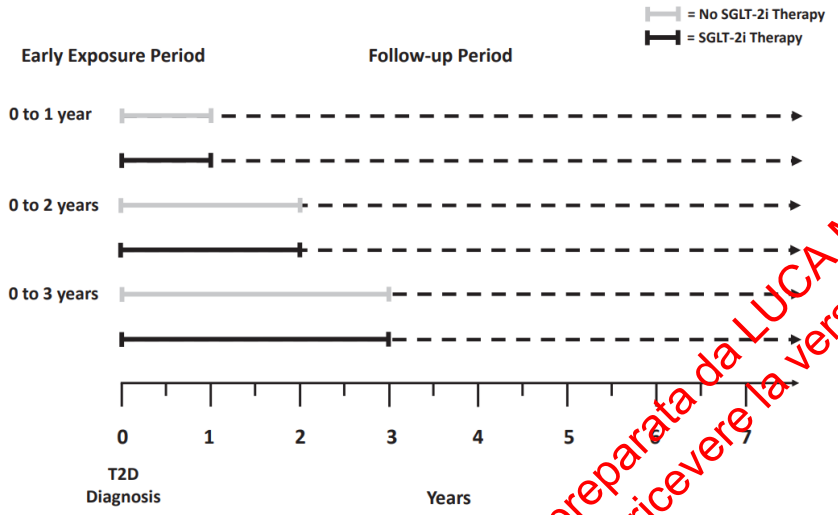
Diapositiva preparata da LUCA MARIO MORIERI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

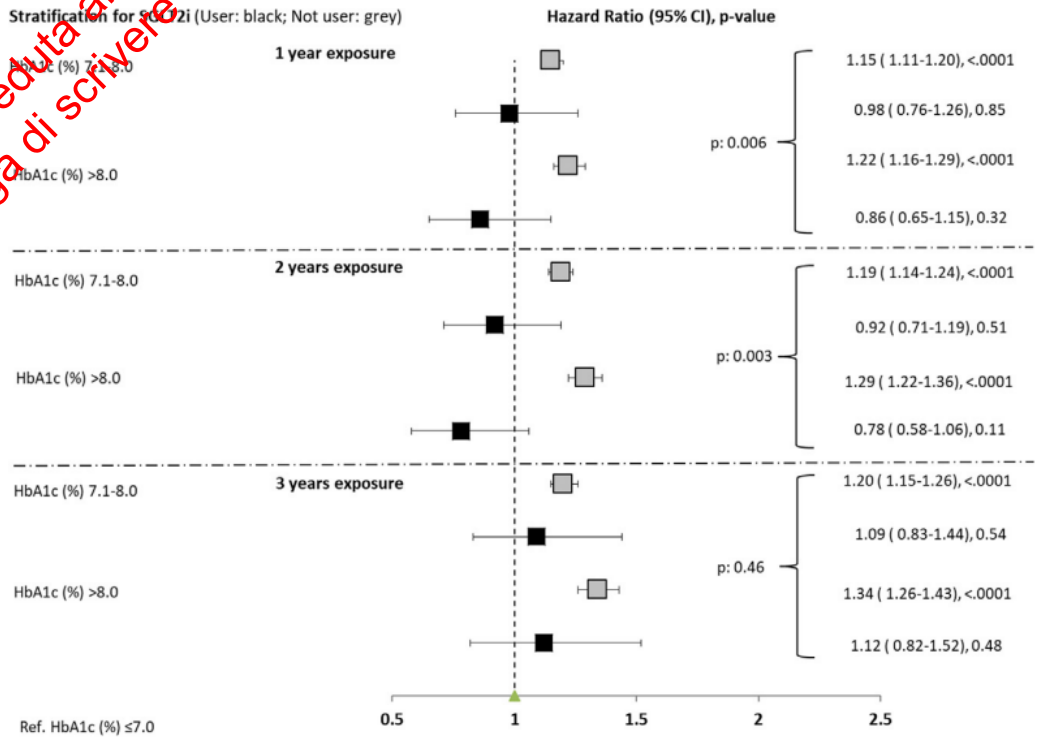
Lancet Reg Health – Europe 2023

Legacy effect dell'iperglicemia si attenua in chi assume SGLT2i

The legacy effect of hyperglycemia and early use of SGLT-2 inhibitors: a cohort study with newly-diagnosed people with type 2 diabetes

Antonio Ceriello,[a,*] Giuseppe Lucisano,[b] Francesco Prattichizzo,[a,**] Rosalba La Grotta,[a] Chiara Frigé,[a] Salvatore De Cosmo,[c] Paolo Di Bartolo,[d] Graziano Di Cianni,[e] Paola Fioretto,[f] Carlo Bruno Giorda,[g] Roberto Pontremoli,[h] Giuseppina Russo,[i] Francesca Viazzi,[h] and Antonio Nicolucci,[b] AMD Annals study group,[j]





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

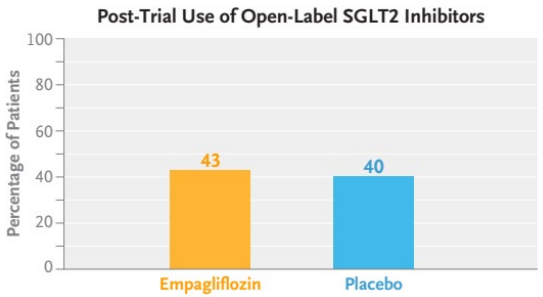
Lancet Reg Health – Europe 2023

SGLT2i legacy effect: CKD e mortalità CV

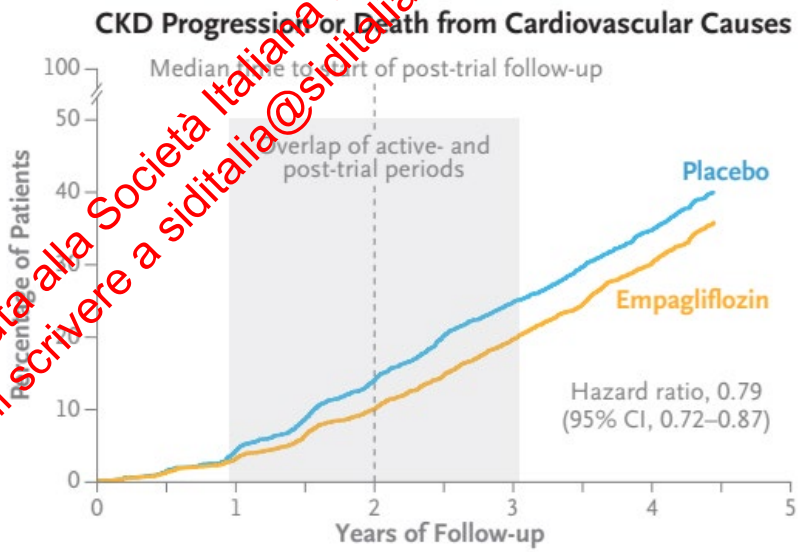
ORIGINAL ARTICLE

Long-Term Effects of Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease

The EMPA-KIDNEY Collaborative Group*

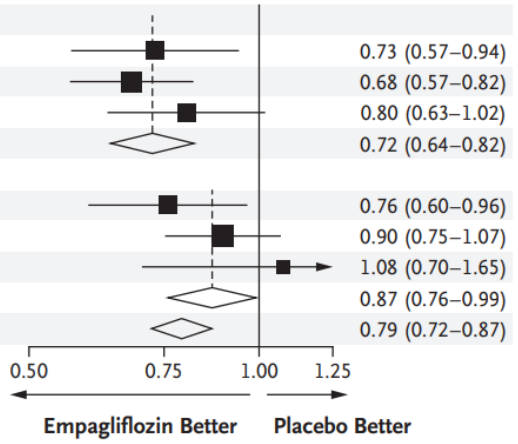


Allineamento uso SGLT2i



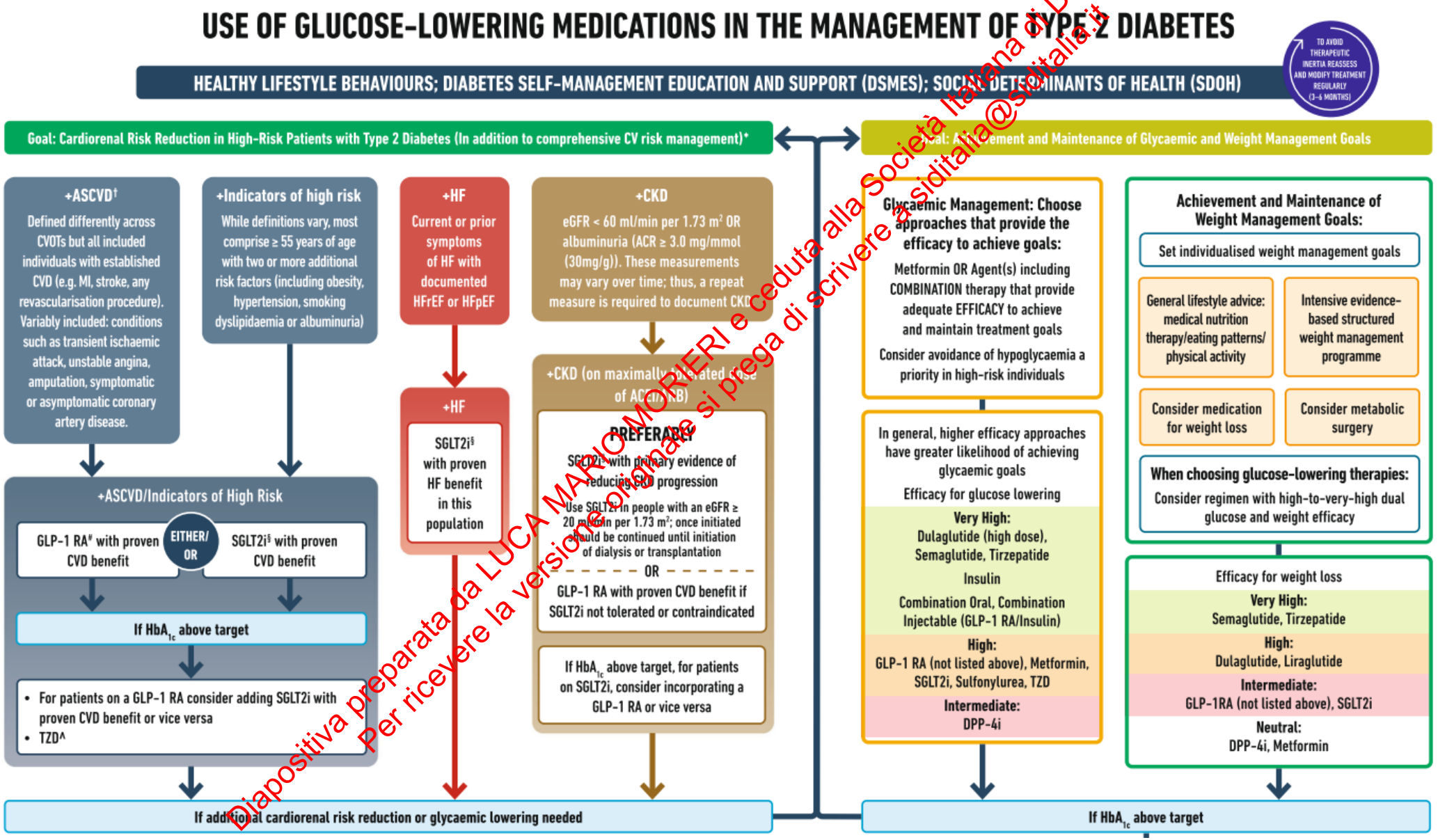
B Combined Active- and Post-Trial Periods, According to Yea

Subgroup	Use of SGLT2 Inhibitor (percent)		Primary Outcome (no. of events/total no. (%))		Hazard Ratio (95% CI)
	Empagliflozin	Placebo	Empagliflozin	Placebo	
Active trial					
Yr 1	92	1	105/3304 (3.2)	144/3305 (4.4)	0.73 (0.57–0.94)
Yr 2	88		194/3163 (6.1)	271/3129 (8.7)	0.68 (0.57–0.82)
Yr ≥3	83	4	133/1543 (8.6)	143/1501 (9.5)	0.80 (0.63–1.02)
All active-trial period	90	2	432/3304 (13.1)	558/3305 (16.9)	0.72 (0.64–0.82)
Post trial					
Yr 1	80	37	125/2184 (5.7)	148/2073 (7.1)	0.76 (0.60–0.96)
Yr 2	45	42	258/2029 (12.7)	258/1899 (13.6)	0.90 (0.75–1.07)
Yr 3 (median, 0.8 mo)	45	42	50/1032 (4.8)	37/912 (4.1)	1.08 (0.70–1.65)
All post-trial period	43	40	433/2184 (19.8)	443/2073 (21.4)	0.87 (0.76–0.99)
All active- and post-trial period	71	16	865/3304 (26.2)	1001/3305 (30.3)	0.79 (0.72–0.87)



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

ADA – EASD raccomandazioni → Treat to benefit and target



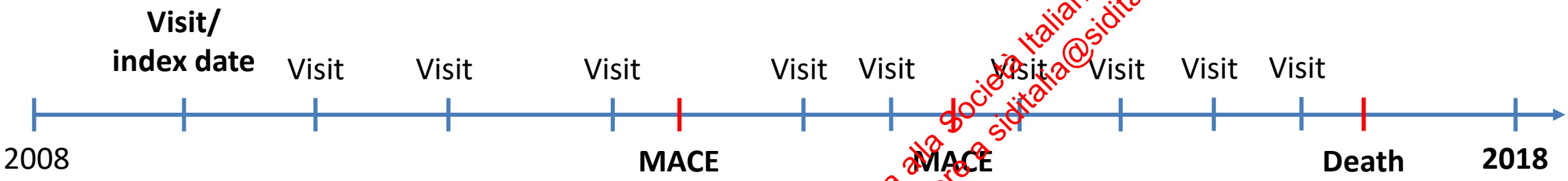
Diapositiva preparata da LUCA MARIO MORIERI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Raccomandazioni EASD/ADA Treat-to-Benefit and to-target (2018) covering any stage of T2D disease

Domain	Inappropriate treatment prescription (ITP)
Domain 1 – Metformin use as first line	A first-line treatment not including metformin OR any other combination of treatment not including metformin
Domain 2 – Treatment intensification	Lack of treatment intensification when HbA1c was above personalized target for two consecutive visits
Domain 3 – Second line treatments	Use of sulfonylureas or insulin as second-line treatments
Domain 4 – Insulin use	Inappropriate use of Insulin (e.g., initiation before GLP1-RAs or with bolus regimen before basal)
Domain 5 – Use of cardioprotective drugs [evaluated from 2015]	Lack of cardio-protective treatments in patients with high cardiovascular risk
Domain 6 – Use of weight beneficial-neutral drugs	Use of weight-increasing drugs (SU or insulin) in obese subjects (BMI>30 kg/m2) prior to weight-neutral or weight-decreasing drugs (metf., GLP1-RAs, SGLT2i, DPP4i)

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

Studio osservazionale sul trattamento secondo le raccomandazioni globali ADA/EASD



- RWS: Patients routinely followed at diabetes clinic of the **University Hospital of Padua 2008-2018**
- **Linked with clinical/administrative database with death-certificates and hospital discharge codes**

- **ADA/EASD appropriate domains evaluated at each visit → Patients were considered with ITP if at least one domain showed a deviation from guidelines recommendation**

- **5419 T2D patients**
- **37,988 person-years of follow-up – Visits per patient: 12 (6-18)**
- **1325 MACE in 1117 subjects (20.6%), Incidence Rate 31.0/1000 p-y**
- **917 deaths, mortality rate 24.1/1000 p-y**

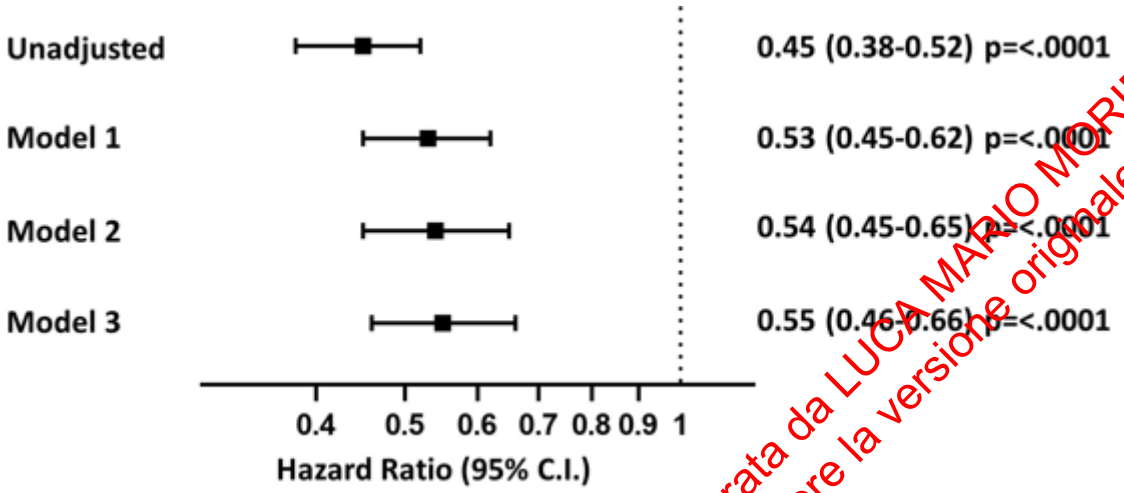
Diapositiva preparata da LUCA MARIO MORIERI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Morieri *et al. Cardiovascular Diabetology 2022*

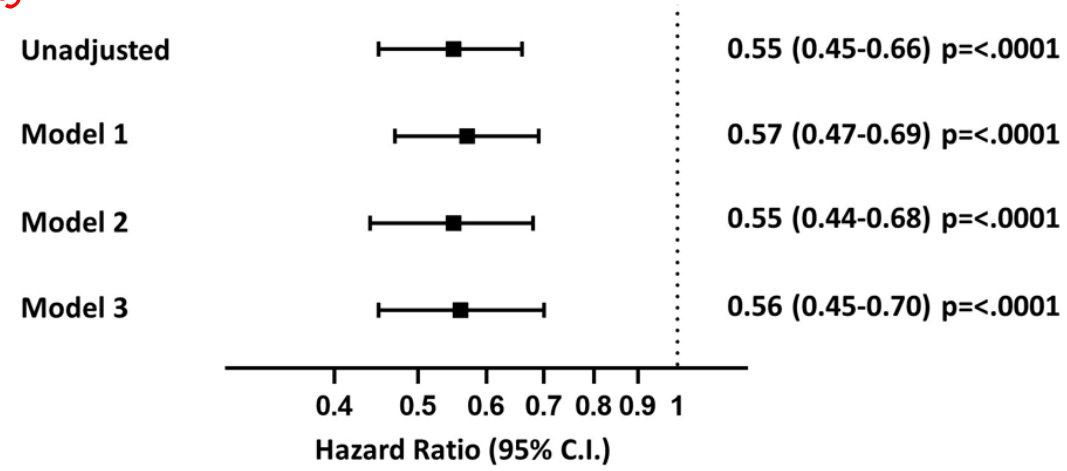
Approccio treat-to-benefit and target → migliora mortalità e CVD

Account for confounding factors (e.g. confounding by indication and healthy-user biases):
Cox proportional hazard models with time-dependent co-variates and Cox marginal structural models.

MACE risk according to cumulative time on "treat to benefit" approach vs Inappropriate



Mortality risk according to cumulative time on "treat to benefit" approach vs Inappropriate



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

Model 1: age, sex, study-entry year, diabetes duration + time-varying covariates: prior CVD, kidney disease, macrovascular and microvascular disease.
Model 2: Model 1 + time-varying variables: line of treatments, BMI, HbA1c, non-diabetic medications (antiplatelet, statins, other lipid lowering treatments, ACEis or ARBs, calcium channel blockers, beta-blockers, diuretics, oral anticoagulants).
Model 3: Model 2 + history of cancer, COPD, systemic inflammatory disease, hepatic steatosis + socioeconomic factors,

Morieri *et al. Cardiovascular Diabetology 2023*

Conclusioni

Legacy effect glicemico E multifattoriale

Treat to benefit and to target

The sooner the better … the longer the better

Early and sustained intervention: the sooner, the longer, the better

Diapositiva preparata dal LUCA MARIO MORIERI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

GRAZIE!!!

Mario Luca Morieri MD PhD

Dipartimento di Medicina – DIMED

Università di Padova, Padova, Italia

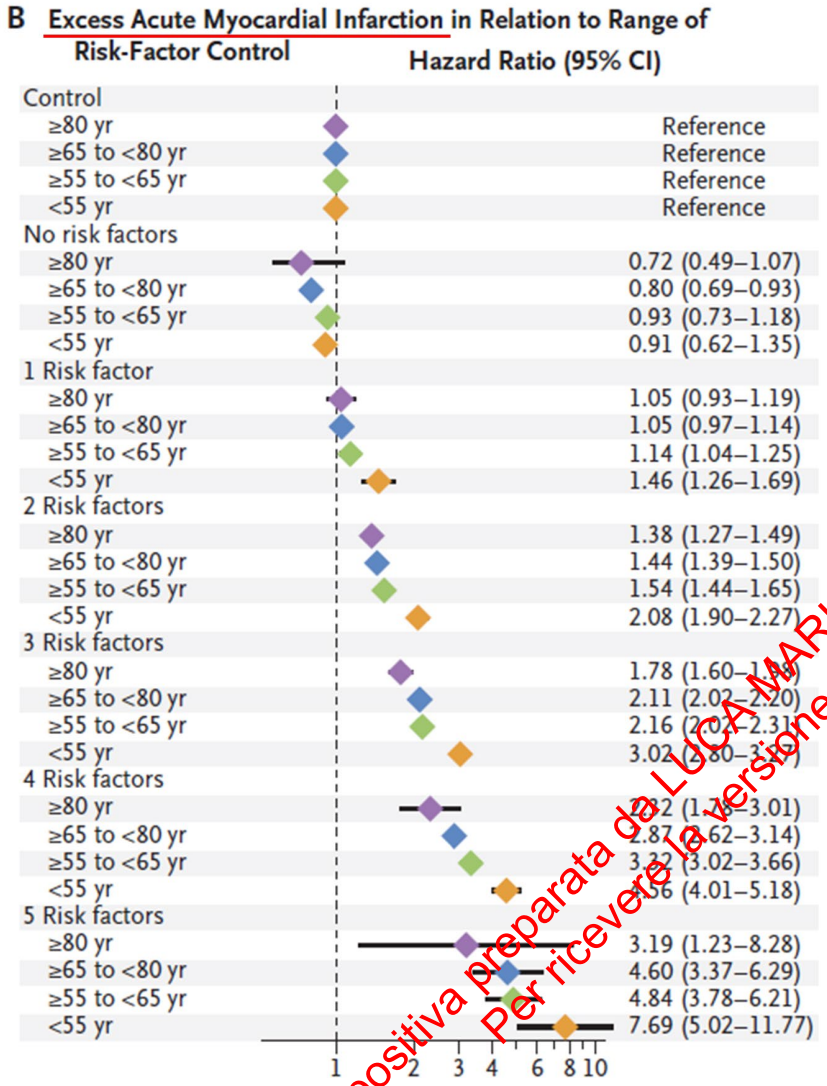
marioluca.morieri@unipd.it

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

Università degli Studi di Padova

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

L'eccessivo aumento di rischio cardiovascolare legato al diabete è molto più ampio nei pazienti più giovani giovani



L'impatto del diabete sul rischio CV è tanto maggiore quanto più il soggetto è giovane

→ ***Quando agire?***

PRESTO!

Non aspettare le complicanze o l'aumento del rischio assoluto a breve termine per intervenire!

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

Rawshani A et al. NEJM379:633; 2018

- Cohort study in 271174 pts with T2DM (Swedish Natinal Diabetes Register)

Real world study on treat to benefit approach and CVD

- **Current ADA/EASD treatment algorithms are only partially evidence-based**
  - **Based on CVOT and real-world studies focused on limited comparison of glucose-lowering medication (1 vs 1 or by classes)**
  - **These studies did not evaluate the overall/global treatment in patients**

- ***<u>Are the overall EASD/ADA treatment recommendations associated with reduced risk of MACE and mortality ?</u>***

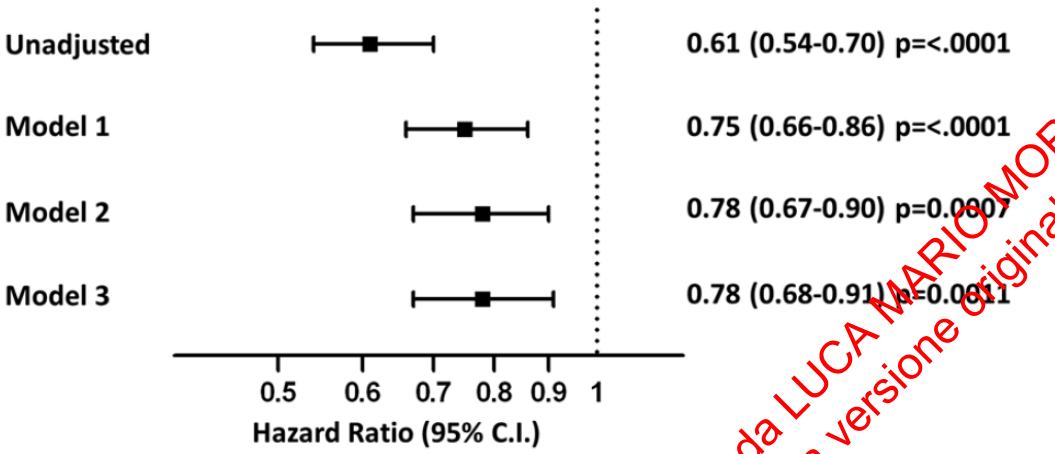
Diapositiva preparata da LUCA MARIO MORIERI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Morieri *et al. Cardiovascular Diabetology 2023*

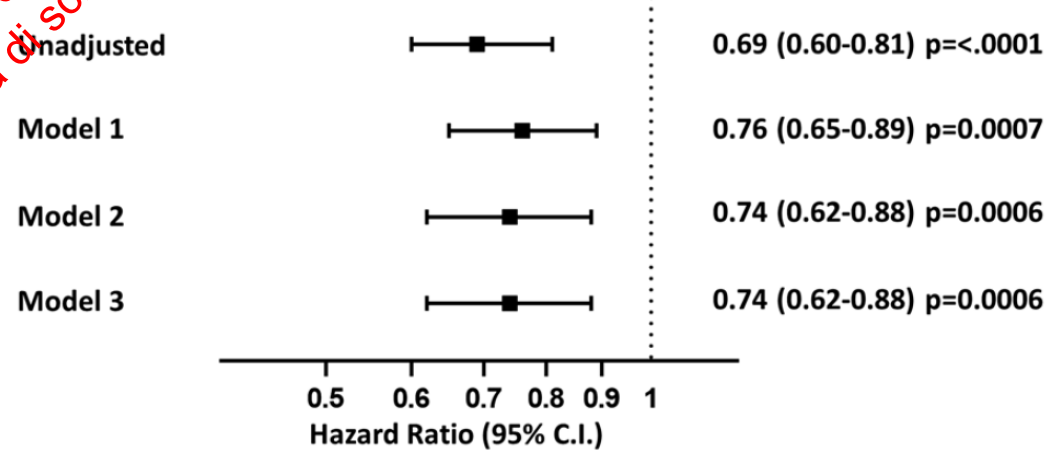
Treat-to-benefit approach improved long-term cardiovascular outcomes under routine care

Account for confounding factors (e.g. confounding by indication and healthy-user biases):
Cox proportional hazard models with time-dependent co-variates and Cox marginal structural models.

MACE risk according to <u>each visit</u> "treat to benefit" approach vs Inappropriate



Mortality risk according to <u>each-visit</u> "treat to benefit" approach vs Inappropriate



Model 1: age, sex, study-entry year, diabetes duration + time-varying covariates: prior CVD, kidney disease, macrovascular and microvascular disease.
Model 2: Model 1 + time-varying variables: line of treatments, BMI, HbA1c, non-diabetic medications (antiplatelet, statins, other lipid lowering treatments, ACEis or ARBs, calcium channel blockers, beta-blockers, diuretics, oral anticoagulants).
Model 3: Model 2 + history of cancer, COPD, systemic inflammatory disease, hepatic steatosis + socioeconomic factors,

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

Morieri *et al. Cardiovascular Diabetology 2023*

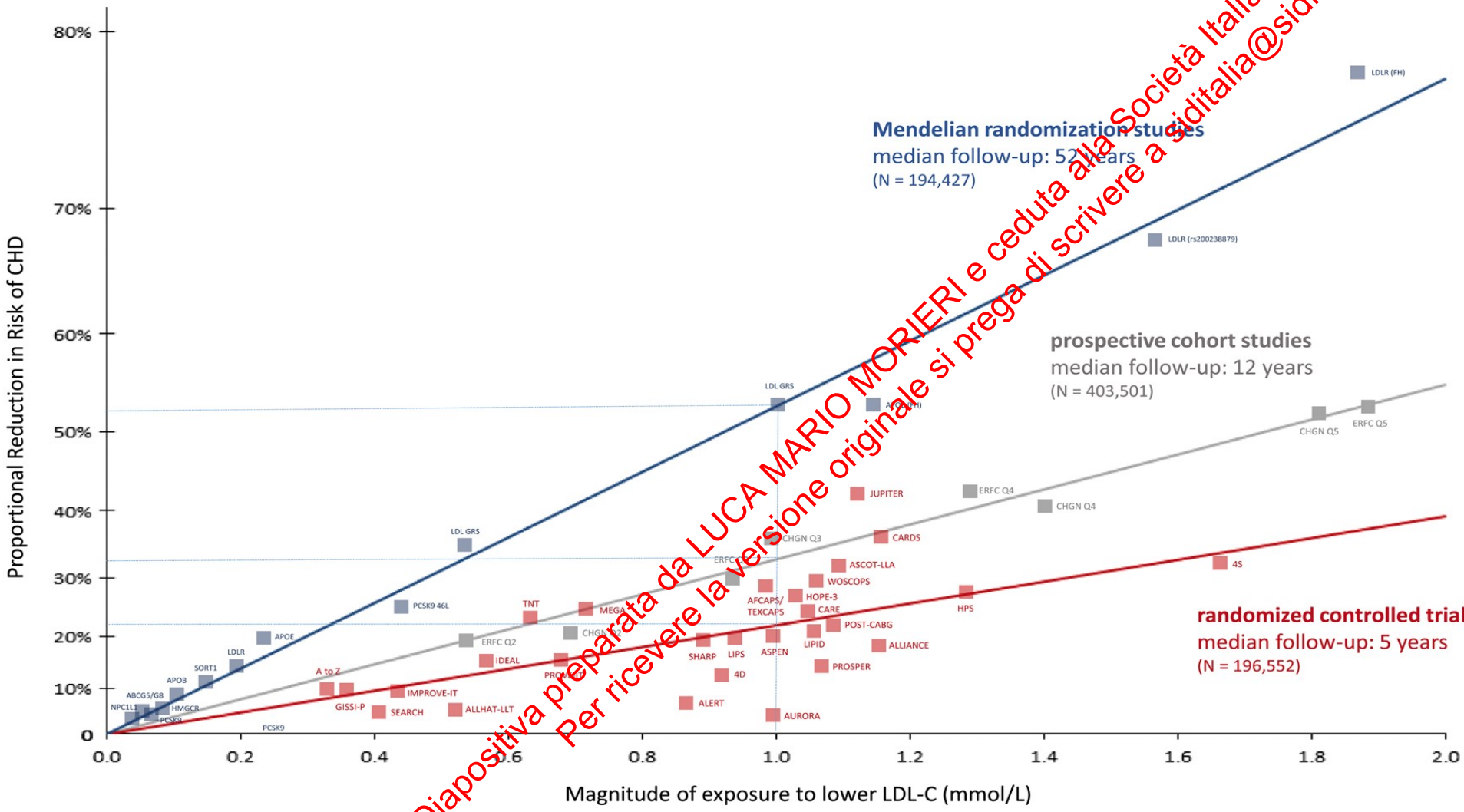
Conclusioni

Legacy effect: glicemico e multifattoriale!

- Benefici Legacy effect: → vantaggi duraturi di un “intervento precoce” vs “intervento tardivo”
- Intervento precoce sul controllo glicemico possono portare a vantaggi “life-long”
- Oltre al controllo glicemico l’effetto, il legacy effect è presente per interventi multifattoriali
- Legacy effect per riduzione del colesterolo LDL: the lower the better! The sooner the better!
- Legacy effect per controllo pressorio: vantaggio svanisce più rapidamente
- Mancano evidenze dirette per legacy effect dei farmaci cardionefroprotettivi → le evidenze già sono tali per cui è raccomandato come da LG un’uso precoce nella storia di malattia per ridurre le complicanze cardio-renali
- → Agire presto per la prevenzione cardio-renale con approccio precoce treat to benefit and target!

Diapositiva preparata da LUCA MARIO MORIERI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si presa di scrivere a siditalia@siditalia.it

LDL-c as a causal risk factor for CHD
log-linear relationship with CHD risk reduction



1 mmol/l LDLc reduction decreases CVD RR by

≈ 22% in 5 years

≈ 32% in 12 years

≈ 52% in 50 years

22% reduction in relative risk:

1 mmol/l for 5 yrs

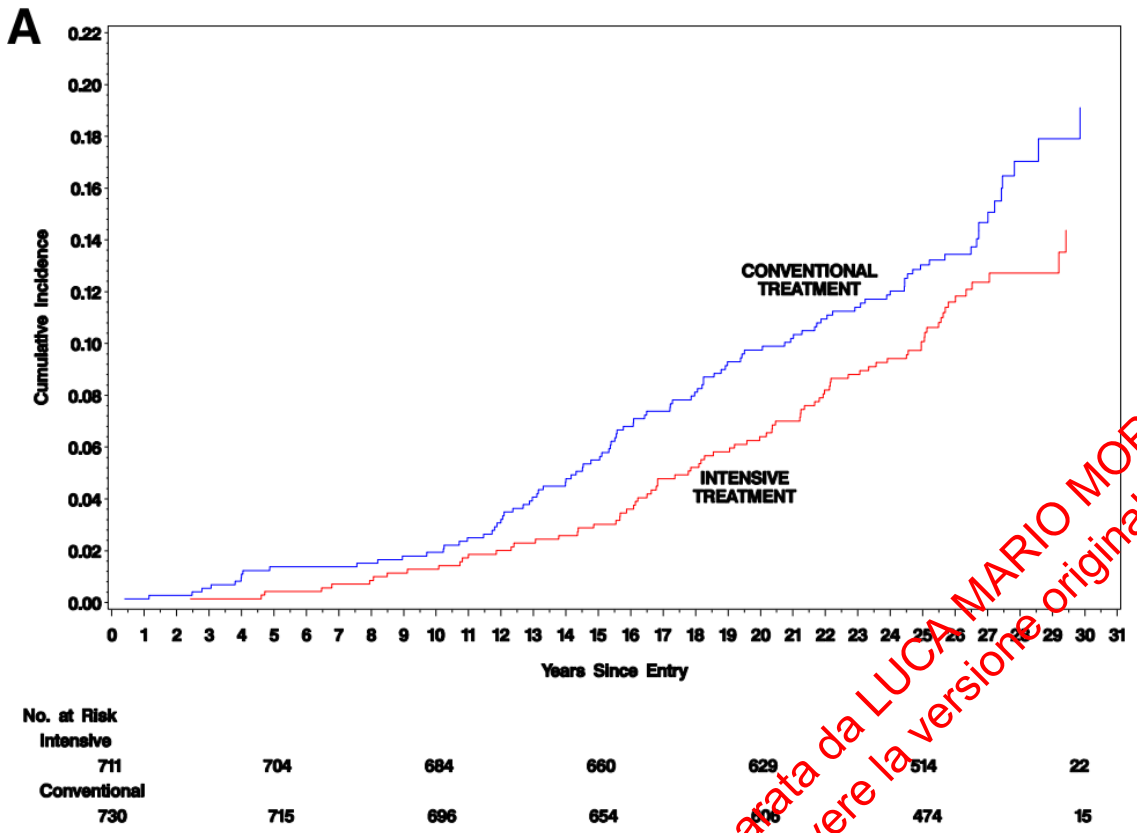
0.62 mmol/l in 12 yrs

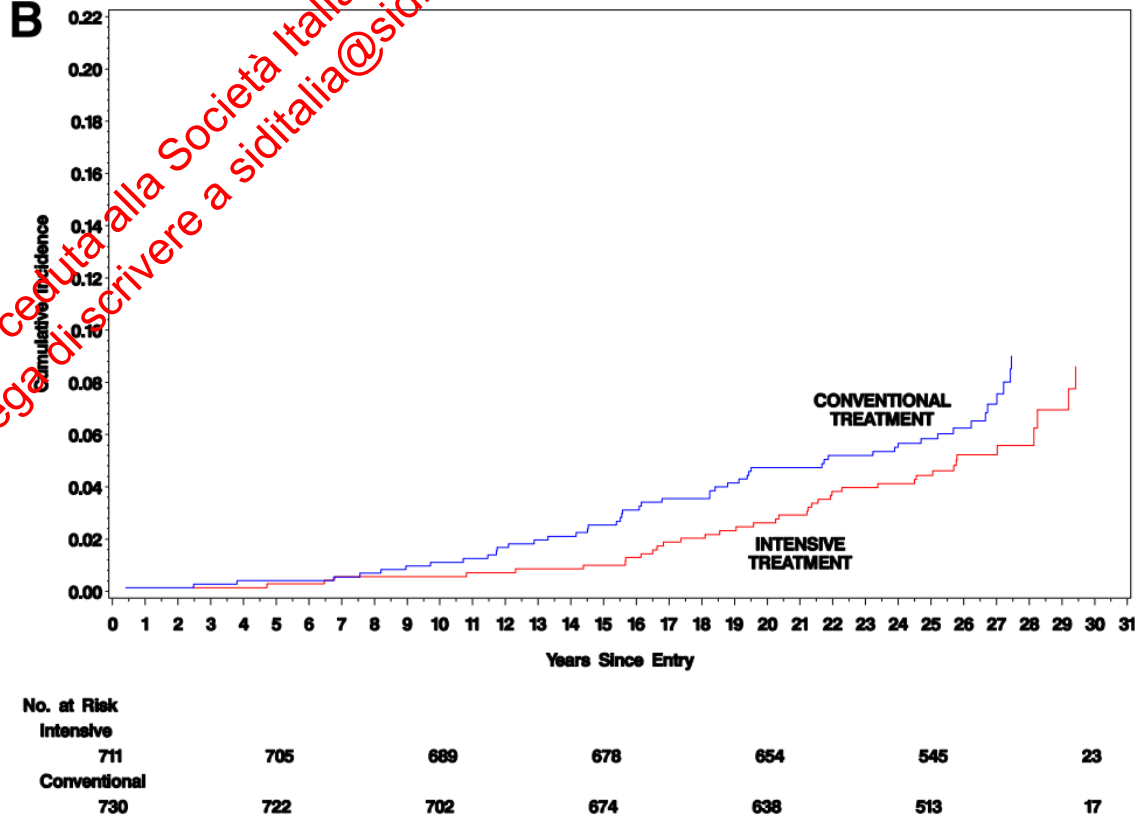
0.35 mmol/l in 52 years

European Heart J. 2017 EAS consensus

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

DCCT/EDIC – 30 years FUP





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

Diabetes Care 2016

Mediation DCCT/EDIC

Table 2—Proportional hazards models of the effect of time-dependent covariates on the risk of CVD and of the effect of the treatment group after adjustment for the time-dependent covariate

	Effect of time-dependent covariate*		Treatment group adjusted for specific time-dependent covariate*	
Time-dependent covariate	HR (95% CI)	*P* value	HR (95% CI)	*P* value
None	—	—	0.70 (0.52, 0.93)	0.0151
Sustained microalbuminuria (yes vs. no)‡	2.28 (1.67, 3.11)	<0.0001	0.78 (0.58, 1.05)	0.1038
Macroalbuminuria (yes vs. no)§	2.22 (1.46, 3.38)	0.0002	0.75 (0.56, 1.01)	0.0594
Kidney failure (yes vs. no)¶	4.84 (1.93, 12.11)	0.0008	0.71 (0.53, 0.95)	0.0199
Mean HbA_{1c} during DCCT/EDIC#				
Per 10% increase	1.35 (1.21, 1.51)	<0.0001	1.00 (0.72, 1.39)	0.9843
Per 10% decrease	0.72 (0.63, 0.81)			

*Each of the above five models was also adjusted for the following DCCT baseline characteristics: HbA_{1c} value, age, cholesterol level, and smoking status. ‡Sustained microalbuminuria was defined by a history of microalbuminuria (AER ≥30 mg/24 h) on at least two consecutive visits, or ESRD (dialysis or transplant). §Macroalbuminuria was defined by a history of albuminuria (AER ≥300 mg/24 h) or ESRD. ¶Kidney failure was defined by a history of eGFR <15 mL/min/1.73 m^2 or ESRD. #The weighted mean HbA_{1c} up to the time of each CVD event was calculated as the weighted mean of the quarterly values during DCCT plus the annual values during EDIC, weighted respectively by ¼ and 1 to reflect the interval between values during the DCCT and EDIC. The log mean HbA_{1c} value was used so that the HR per *c*-fold change in risk is $c^{3.17155}$, where 3.17155 is the estimated regression coefficient; a *c* of 1.1 corresponds to a 10% increase in the mean glycosylated hemoglobin value, and a *c* of 0.9 to a 10% decrease.

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

Diabetes Care 2016

DCCT

- **Studio originale (fase attiva)**

Risultati: significativa **riduzione delle complicanze microvascolari** (retinopatia, nefropatia e neuropatia).

Riferimento:

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.
"The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus."
NEJM. 1993;329(14):977–86.
DOI: 10.1056/NEJM199309303291401

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

DCCT

Follow-up (EDIC) e Legacy Effect

Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), 1994–oggi

Dopo la fase attiva, HbA1c si **riallinea** tra i due gruppi.

Nonostante ciò, a 10–20 anni di follow-up:

- ✅ Persistono **benefici cardiovascolari** nel gruppo intensivo.
- ✅ Mortalità ridotta e meno complicanze microvascolari.

→ **Primo esempio di *metabolic memory* o *legacy effect***

Riferimento:

Nathan DM, Cleary PA, et al.

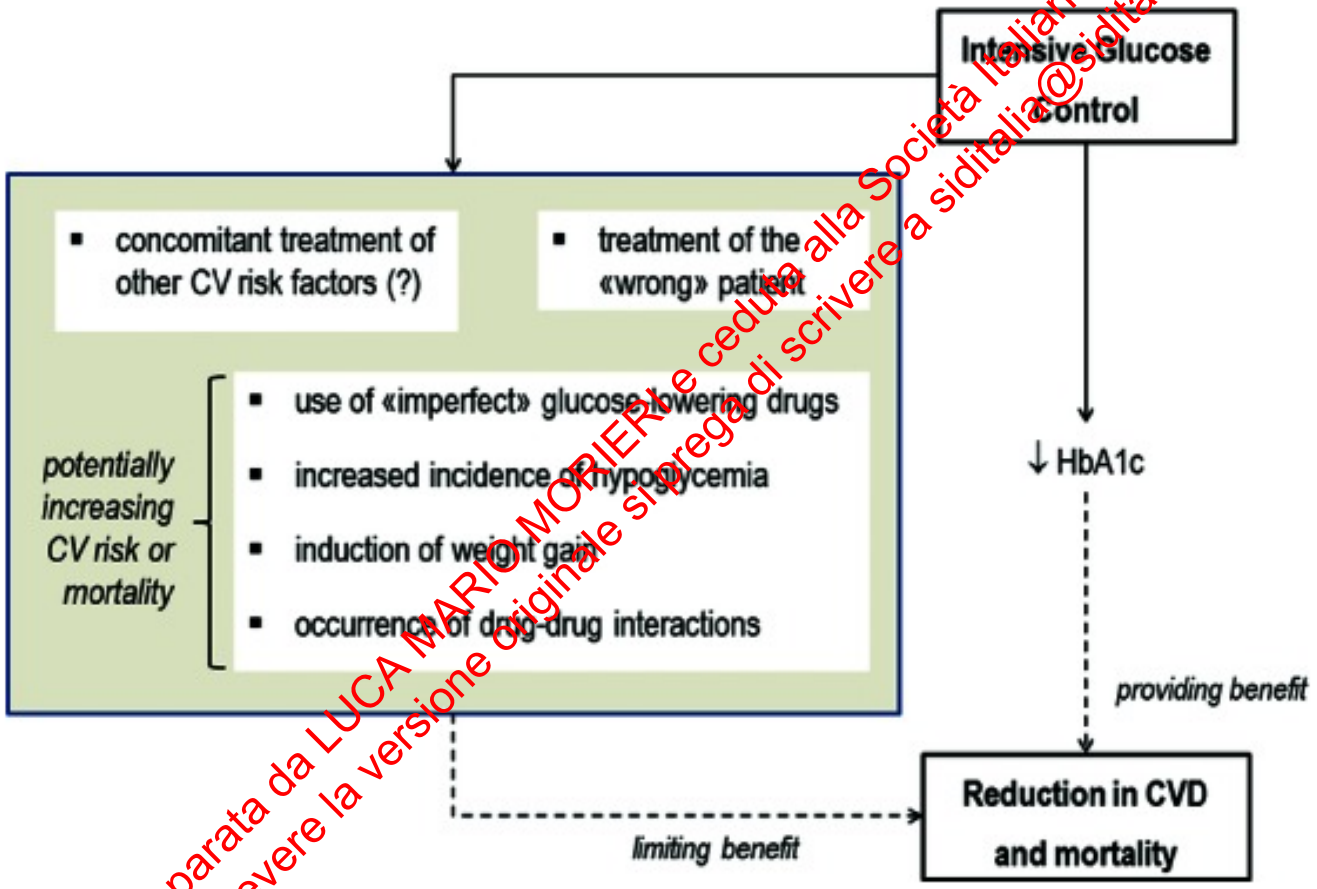
"Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes."

NEJM. 2005;353(25):2643–53.

DOI: 10.1056/NEJMoa052187

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

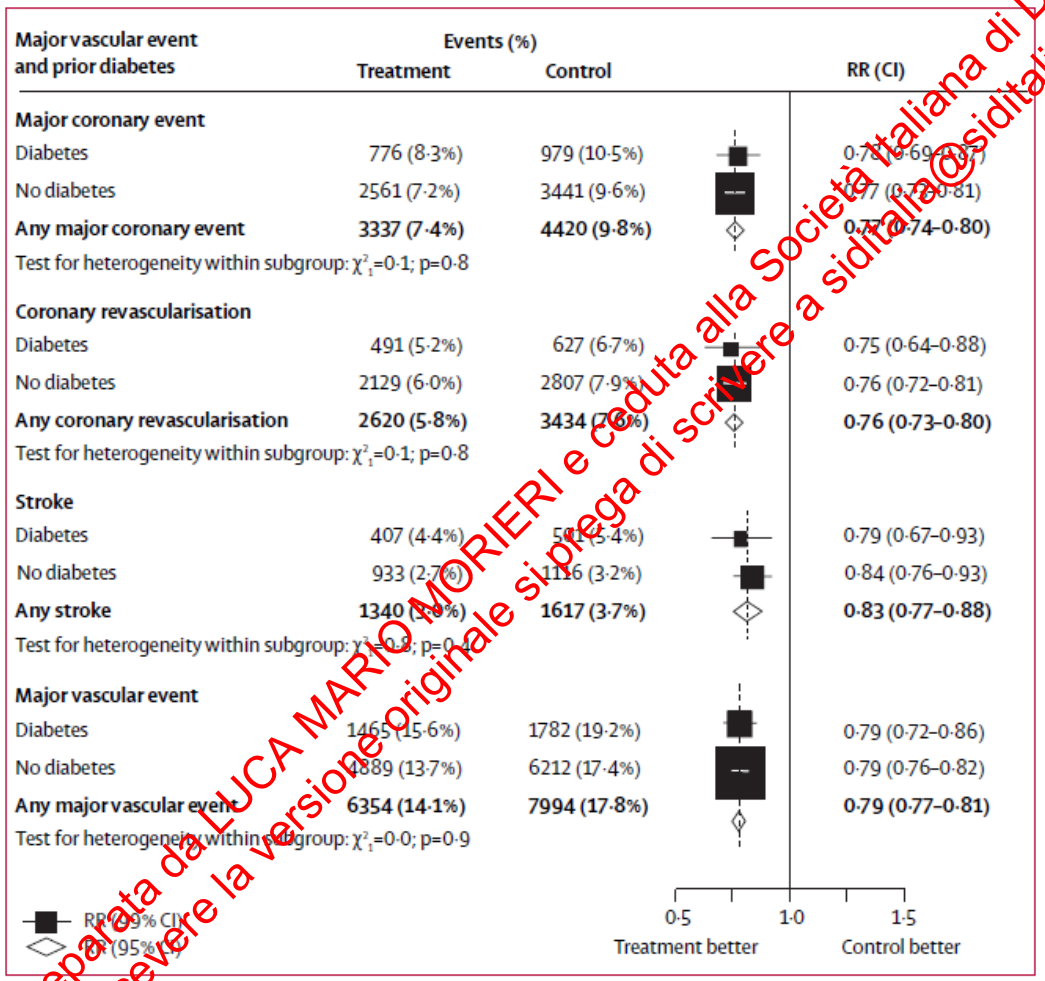
Glucose control and cardiovascular prevention in T2D… a complicated story



Diapositiva preparata da LUCA MARIO MORIERI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale sarà sufficiente scrivere a siditalia@siditalia.it

F. Giorgino Ann N Y Acad Sci. 2013

Effect on CVD by diabetes status for lower LDL-c levels



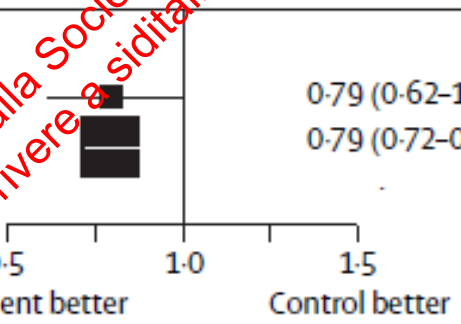
Diapositiva preparata da LUCA MARIO MORIERI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

1 mmol/l (38.7 mg/dl) LDL-c reduction decrease by ≈22% the relative risk of CVD events in 5 years both in patients with and without diabetes

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Lancet 2008

Effect on MACE by type 1 or 2 diabetes

Groups	Events (%) Treatment	Control	RR (CI)	Test for heterogenity or trend
Type of diabetes:				
Type 1 diabetes	147 (20·5%)	196 (26·2%)	0·79 (0·62–1·01)	χ^2_1=0·0; p=1·0
Type 2 diabetes	1318 (15·2%)	1586 (18·5%)	0·79 (0·72–0·87)	



Global test for heterogeneity within subtotals: χ^2_{13}=13·9: p=0·4

RR (99% CI)

1 mmol/l LDL-c reduction decreases by ≈ 22% the CVD events relative risk (in 5 years)

Both in type 1 and type 2 diabetes

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

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Lancet 2008