

I target glicemici nell'anziano

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

Matteo Monami

Careggi Hospital and University of Florence

Conflicts of interests

M. Monami has received fees/grants from:
***AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck,
Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, and Takeda.***



Diabetes and CV risk

A meta-analysis



Type 2 diabetes

Study, Year (Reference)	Events/Persons, n/n*	RR (95% CI)	Covariates in Multivariable Model									
			Age	Duration of DM	Sex	Blood Pressure	Lipids	Smoking	BMI or WHR	DM Medications	Glucose?	
Coronary heart disease (fatal and nonfatal)												
Florkowski et al., 1998 (24)	92/422	1.43 (1.02–2.00)	x	x	x	x	x	x		x	x	
Kuusisto et al., 1994 (36)	33/229	1.29 (0.98–1.70)			x	x	x	x	x			
Mattock et al., 1998 (53)	20/138	1.25 (1.01–1.55)	x		x		x					
Lehto et al., 1997 (32)	256/1059	1.03 (0.96–1.15)	x	x	x		x				x	
Stratton et al., 2000 (40)	606/3642	1.16 (1.09–1.23)		x	x	x	x	x				
Moss et al., 1994 (44)	241/1194	1.10 (1.04–1.17)	x	x	x	x		x				
Pooled	1248/6684	1.19 (1.06–1.20)										

Risk of ischemic heart disease : **13%**
Stroke 14%; AMI : 16%; CV Mortality 15%)

Selvin E, et al. *Ann Intern Med* 2004; 141:421-431

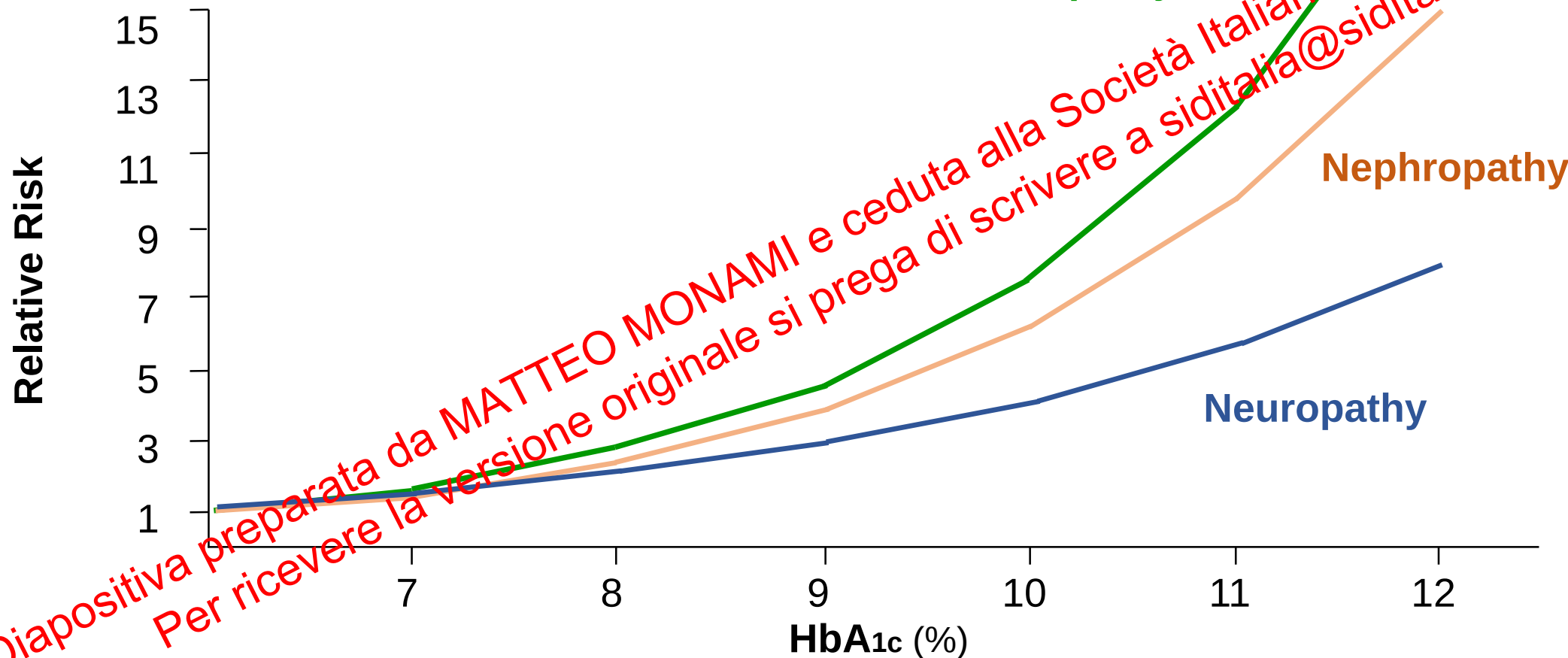


HbA1c and Microvascular Complications



Diabetes Control and Complications (DCCT) Trial

Type 1 (n=726)



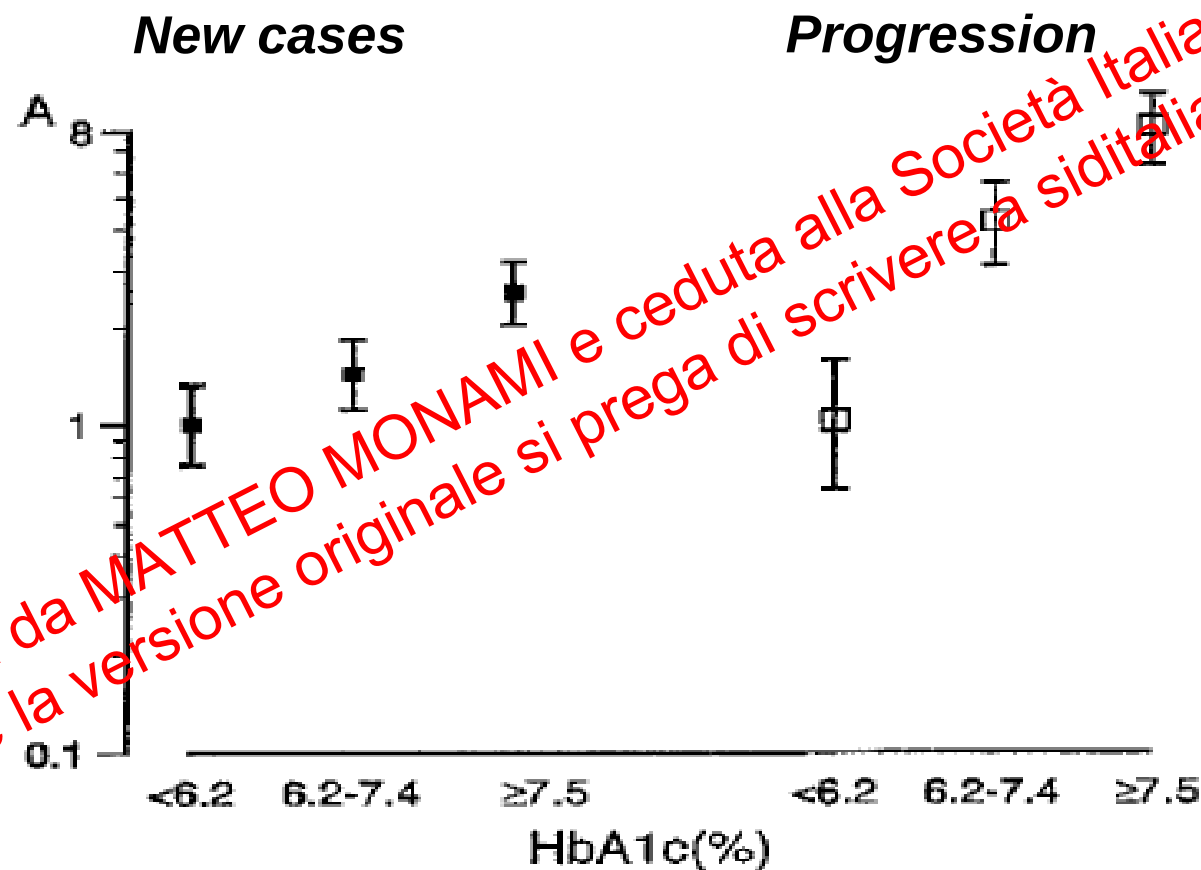
New cases at 5 yrs



Epidemiology of retinopathy

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 50

Type 2 (N=1,216)



Retinopathy at 6 yrs

Stratton IM, et al. *Diabetologia* 2001; 44:156-163.



Epidemiology of nephropathy

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 70

Type 2 (N=4,031)

Variable	Microalbuminuria (N events = 756)			Macroalbuminuria (N events = 219)		
	Order entered	HR (95% CI)	P	Order entered	HR (95% CI)	P
Age at diagnosis (per 5 years)	—	1.01 (0.97–1.06)	0.58	—	1.03 (0.94–1.12)	0.59
Sex (male)	—	1.18 (1.01–1.39)	0.041	—	1.17 (1.06–2.02)	0.020
Ethnicity	—	—	—	—	—	—
White Caucasian	—	1	—	—	1	—
Afro-Caribbean	—	1.21 (0.89–1.65)	0.22	—	1.05 (0.59–1.86)	0.87
Indian Asian	—	2.02 (1.59–2.60)	<0.0001	—	2.07 (1.36–3.15)	0.00066
Urinary albumin (per 20 mg/l)	3	1.004 (1.002–1.007)	0.00066	1	1.009 (1.005–1.012)	<0.0001
Plasma creatinine (per 10 µmol/l)	—	—	—	8	1.087 (1.005–1.175)	0.038
Smoking status (ever)	9	1.20 (1.00–1.42)	0.036	—	—	—
Waist (cm)	7	1.010 (1.004–1.016)	0.00042	4	1.016 (1.006–1.026)	0.0019
Height (cm)	—	—	—	—	—	—
Systolic blood pressure (per 10 mmHg)	1	1.15 (1.11–1.20)	<0.0001	3	1.15 (1.07–1.24)	0.00019
A1C (%)	6	1.08 (1.03–1.12)	0.00031	6	1.10 (1.02–1.18)	0.011
LDL cholesterol (mmol/l)	—	—	—	7	1.17 (1.02–1.33)	0.022
HDL cholesterol (mmol/l)	—	—	—	—	—	—
Plasma triglycerides (mmol/l)*	2	1.09 (1.04–1.14)	<0.0001	2	1.15 (1.09–1.21)	<0.0001
White cell count (10 ⁹ /l)	5	1.06 (1.02–1.10)	0.0012	—	—	—
Previous retinopathy	8	1.25 (1.05–1.49)	0.012	—	—	—
Previous sensory neuropathy	—	—	—	—	—	—
Previous CVD	4	1.46 (1.23–1.73)	<0.0001	5	1.58 (1.16–2.15)	0.0041

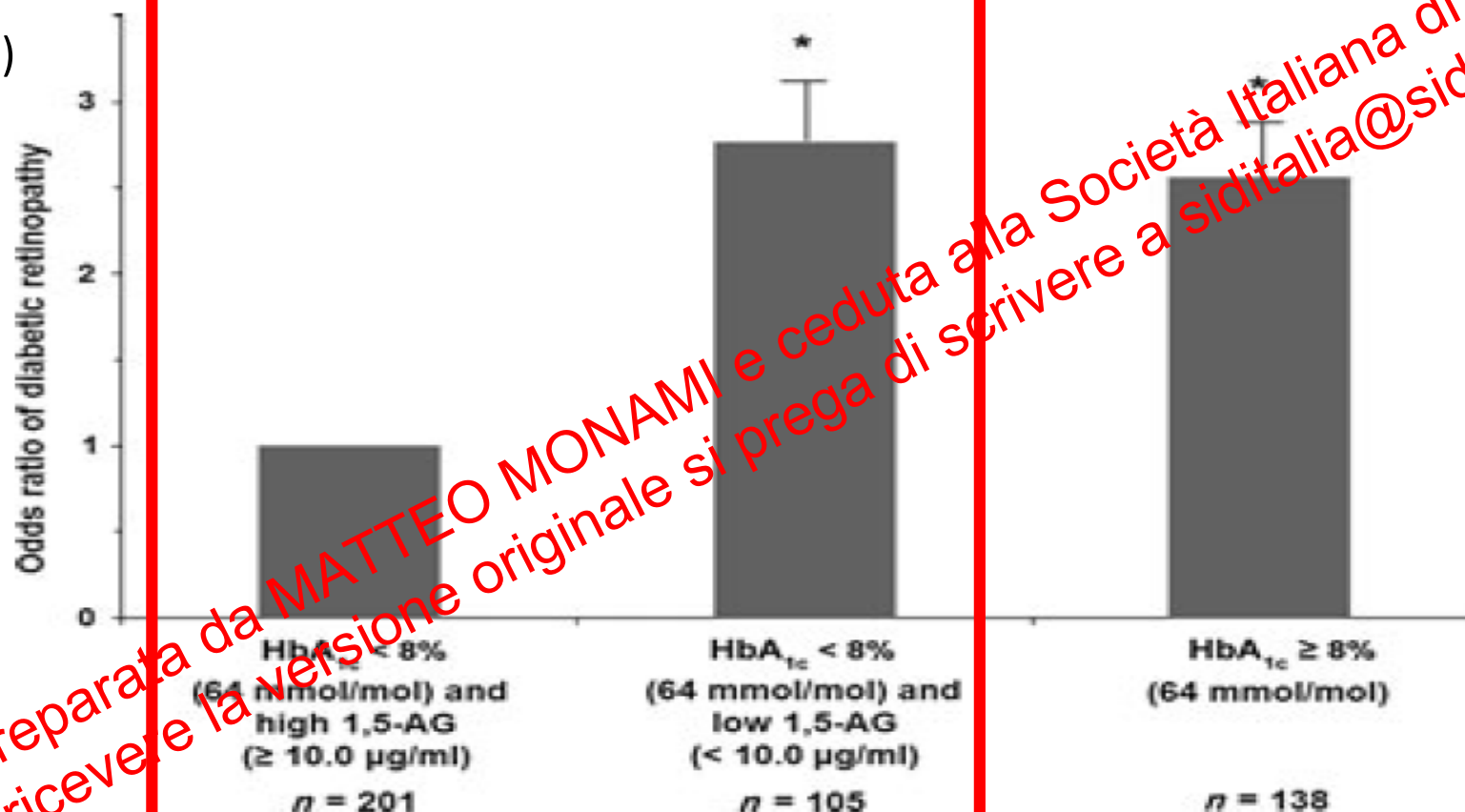
New cases of albuminuria (median FU 15 yrs)

Retnakarakan R, et al. *Diabetes* 2006; 55:1832-1839.

Glucose variability and retinopathy

1,5 AG and incidence of DR in T2DM

Type 2 DM (N=567)



Subjects with low 1,5-anhydroglucitol were more likely to experience diabetic retinopathy than those with high AG



Glucose variability and microalbuminuria



Type 2 DM (N=567)

Table 2 Cox regression models for the development of microalbuminuria

Variable	HR (95% CI)	P value
Age (years)	1.02 (1.00, 1.04)	0.013
Male sex (%)	0.70 (0.47, 1.06)	0.089
Duration of diabetes (years)	1.03 (1.01, 1.05)	0.005
Systolic blood pressure (mmHg)	1.01 (1.00, 1.03)	0.090
Body mass index (kg/m ²)	1.05 (1.01, 1.10)	0.016
Total cholesterol (mmol/l)	0.87 (0.73, 1.03)	0.097
HDL-cholesterol (mmol/l)	0.90 (0.59, 1.40)	0.650
Ever smoker (%)	1.68 (1.13, 2.49)	0.010
Model 1: 1% increment		
Mean HbA _{1c} (%)	1.22 (1.06, 1.40)	0.004
HbA _{1c} variability (%)	1.35 (1.05–1.72)	0.019
Model 2: 1 SD increment		
Mean HbA _{1c}	1.23 (1.07, 1.43)	0.005
HbA _{1c} variability	1.20 (1.03, 1.39)	0.019



Glucose variability and neuropathy



Table 2 Relationships between multiple risk factors and DPN, by univariate and multivariate analysis

Variable	Univariate analysis (OR; 95% CI)	p	Multivariate analysis (OR; 95% CI)	p
Age (year)	1.02 (0.96–1.08)	0.497	–	
Female, n (%)	1.43 (0.62–3.28)	0.400	–	
Diabetic duration (year)	1.05 (0.97–1.15)	0.224	–	
Insulin treatment, n (%)	2.13 (0.84–5.36)	0.111	–	
Lifestyle intervention, n (%)	0.34 (0.11–1.08)	0.067	–	
Hypertension, n (%)	0.58 (0.25–1.35)	0.205	–	
Statin medication, n (%)	1.88 (0.69–5.11)	0.216	–	
Current drinking, n (%)	1.20 (0.52–2.74)	0.673	–	
Current smoking, n (%)	1.32 (0.57–3.06)	0.511	–	
BMI (kg/m ²)	0.82 (0.72–0.94)	0.005	0.85(0.73–0.99)	0.033
Height (m)	0.97 (0.92–1.03)	0.356	–	
TG (mmol/L)	0.80 (0.62–1.04)	0.097	–	
TC (mmol/L)	0.63 (0.42–0.93)	0.020	–	
HDLC (mmol/L)	0.75 (0.06–1.16)	0.078	–	
LDLC (mmol/L)	0.40 (0.20–0.80)	0.009	–	
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	1.00 (0.98–1.01)	0.478	–	
Matsuda ISI	0.04 (0.59–1.85)	0.891	–	
HbA1c (%)	2.45 (0.79–7.64)	0.122	–	
Hypoglycemia, n (%)	2.15 (0.50–9.21)	0.301	–	
SBP (mmol/L)	2.95 (1.55–5.61)	0.001	–	
MBG (mmol/L)	4.28 (1.48–12.02)	0.008	–	
MAGE		2.05[1.36;3.09]	<0.001	0.001

Mean amplitude of glycemic excursions

Xu F. et al., *Diabet & Metab Syndr* 2014; 6:139.



DeepTest

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



Domanda 3_(ct3)

La riduzione della HbA1c, comunque venga ottenuta, è stata in grado di ridurre:

1. Infarto non fatale
2. Mortalità cardiovascolare
3. Il rischio di ipoglicemie
4. Complicanze microvascolari

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



Risposte

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



Domanda 3_(ct3)

La riduzione della HbA1c, comunque venga ottenuta, è stata in grado di ridurre:

1. Infarto non fatale (4 punti)
2. Mortalità cardiovascolare (3 punti)
3. Il rischio di ipoglicemie (0 punti)
4. Complicanze microvascolari (6 punti)

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



HbA1c and diabetic complications



UKPDS

TYPE 2 DIABETES

Risk reduction over 10 years

Any diabetes-related endpoint	12%	$P = 0.029$
Microvascular endpoints	25%	$P = 0.0099$
Myocardial infarction	16%	$P = 0.052$
Cataract extraction	24%	$P = 0.046$
Retinopathy at 12 years	21%	$P = 0.015$
Microalbuminuria at 12 years	33%	$P = 0.000054$

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



HbA1c and diabetic complications



UKPDS

TYPE 2 DIABETES

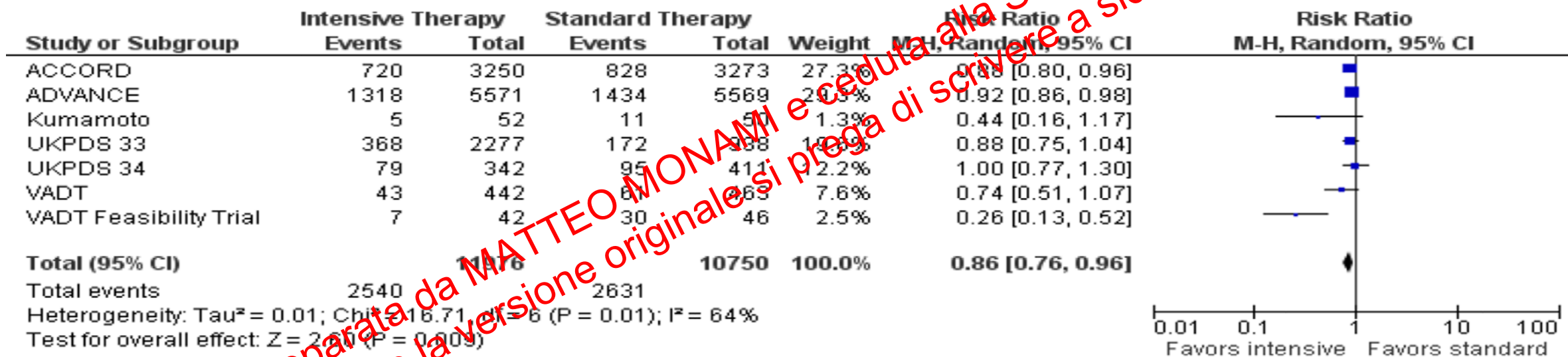
Risk reduction over 10 years

Any diabetes-related endpoint	12%	$P = 0.029$
Microvascular endpoints	25%	$P = 0.0099$
Myocardial infarction	16%	$P = 0.052$
Cataract extraction	24%	$P = 0.046$
Retinopathy at 12 years	21%	$P = 0.015$
Microalbuminuria at 12 years	33%	$P = 0.000054$

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

HbA1c and nephropathy

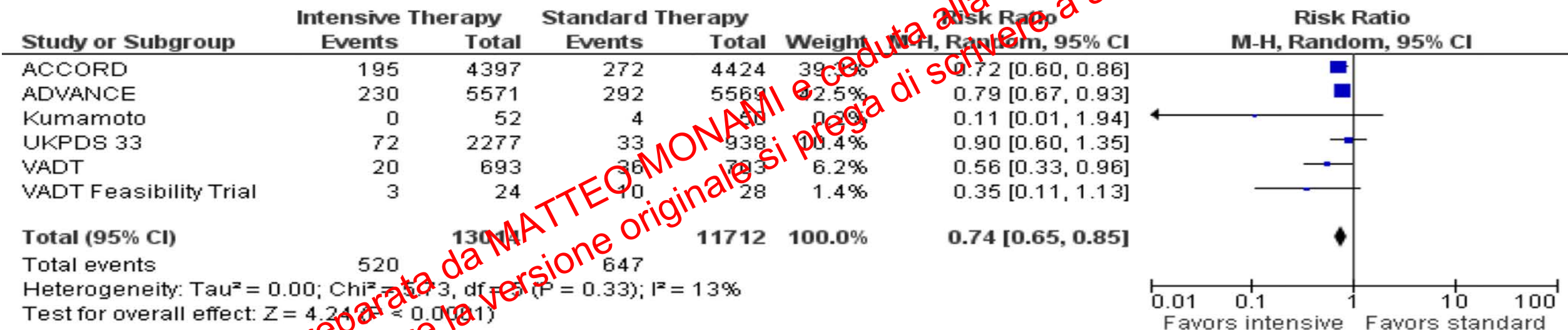
A Meta-analysis



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

HbA1c and retinopathy

A Meta-analysis



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

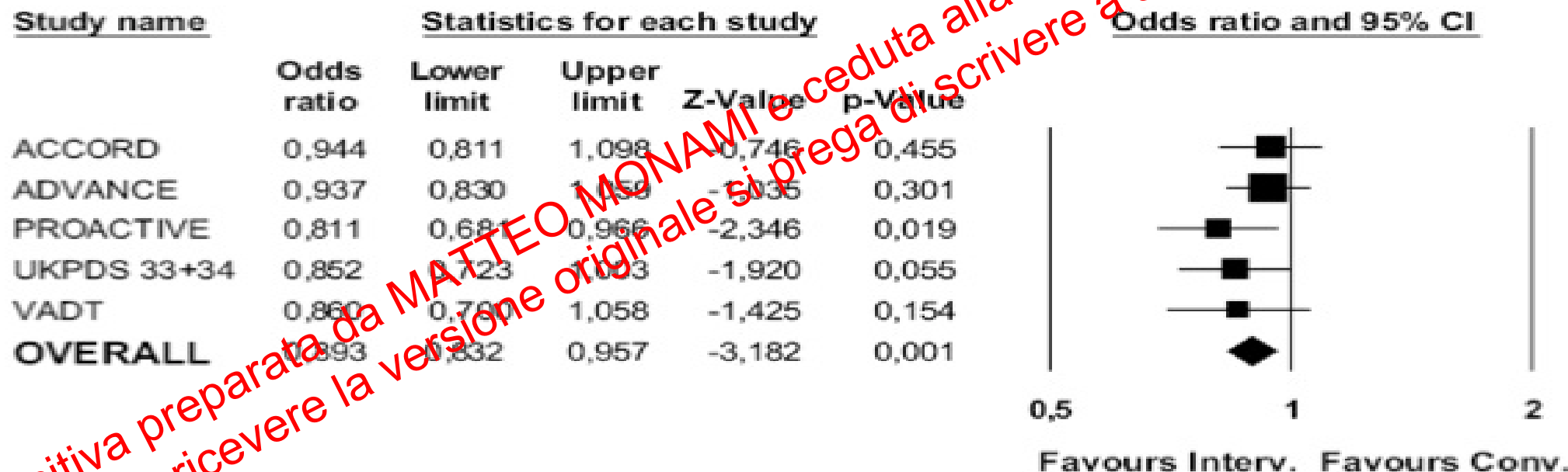


Glycemic control and CVD



Meta-analysis of large-scale RCTs

Cardiovascular events



Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Marchionni N.
Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009;19:604-612.

Glucose Targets in Diabetes Care

(IDF Guidelines, 2005)

HbA1c

≤ 6.5%

Pre-prandial

<110 mg/dl

Post-prandial

Glucose

<145 mg/dl

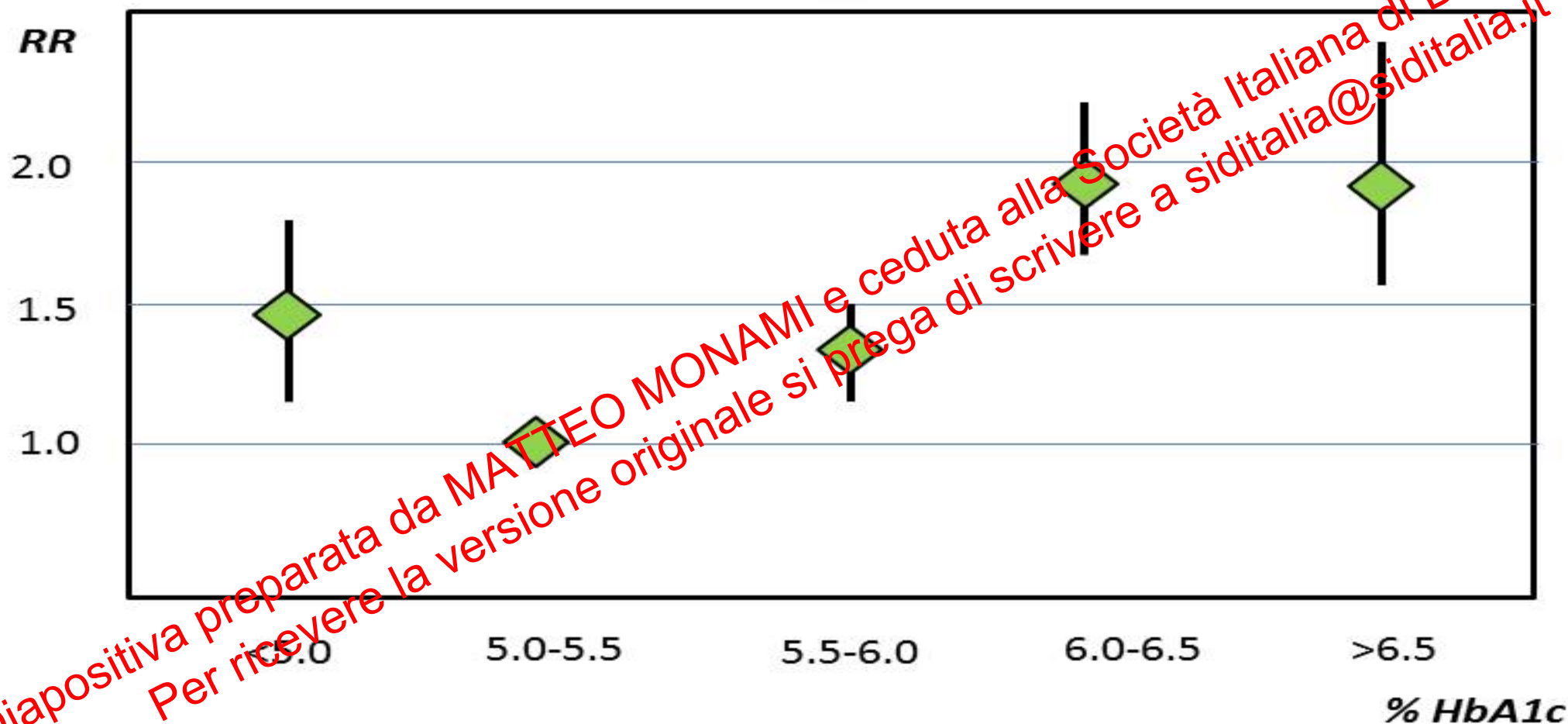
The lower the better

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



All-cause mortality in population

Relationship with HbA1c

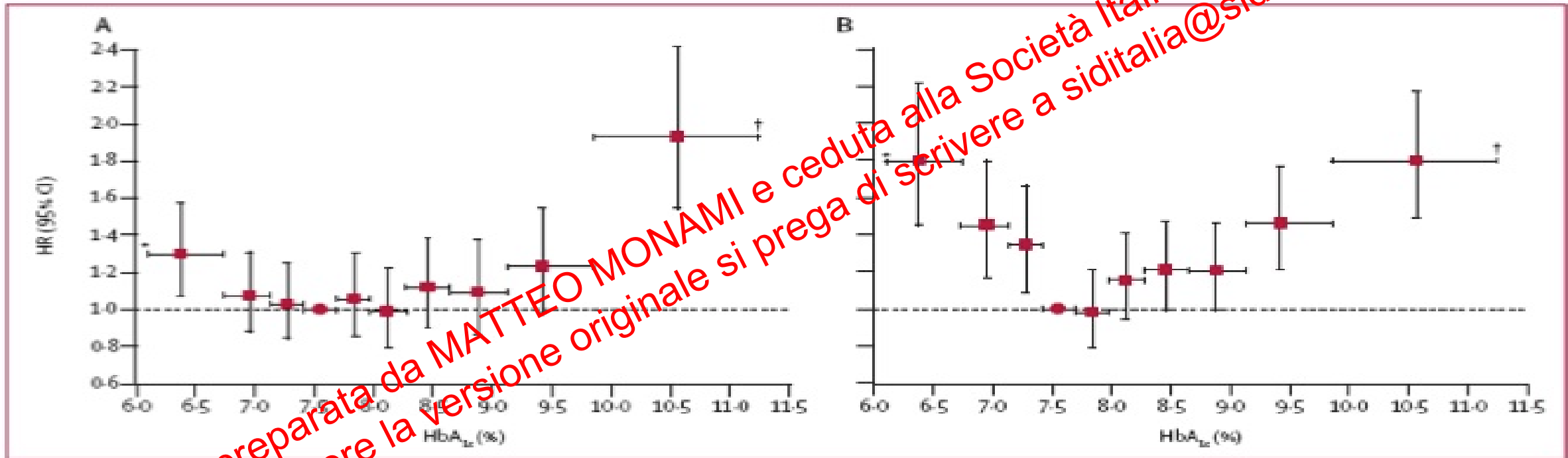


Selvin E et al. *N Engl J Med* 362:800-11, 2012



All-cause mortality in T2DM

Relationship with HbA1c



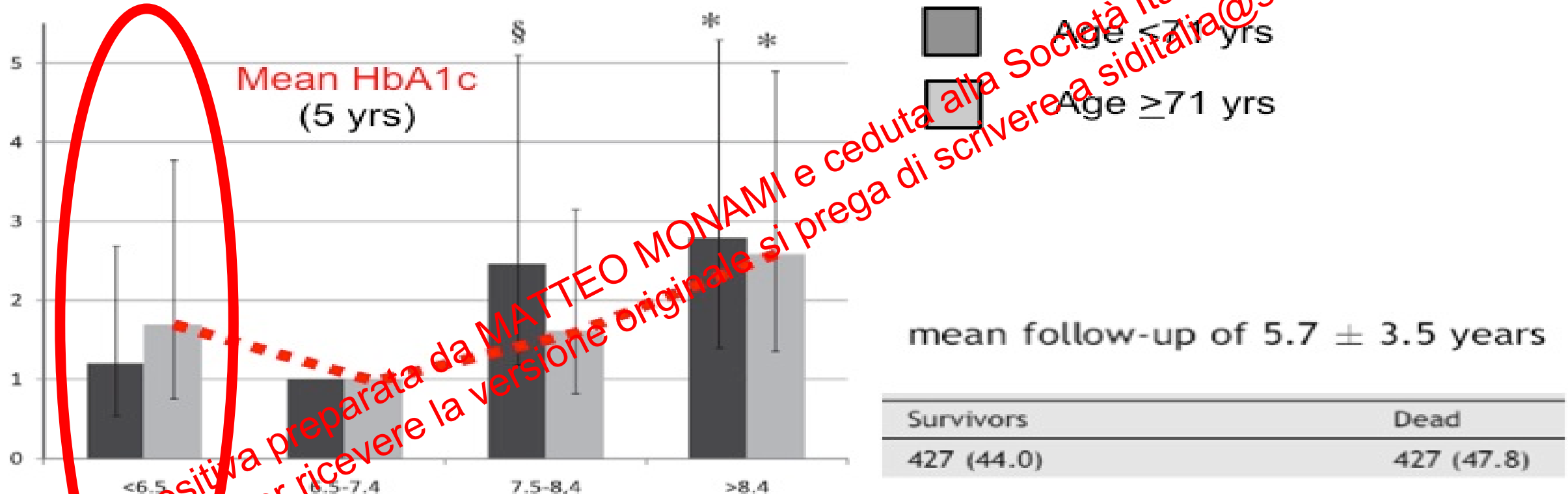
Sulfonylureas

Insulin



All-cause mortality in T2DM

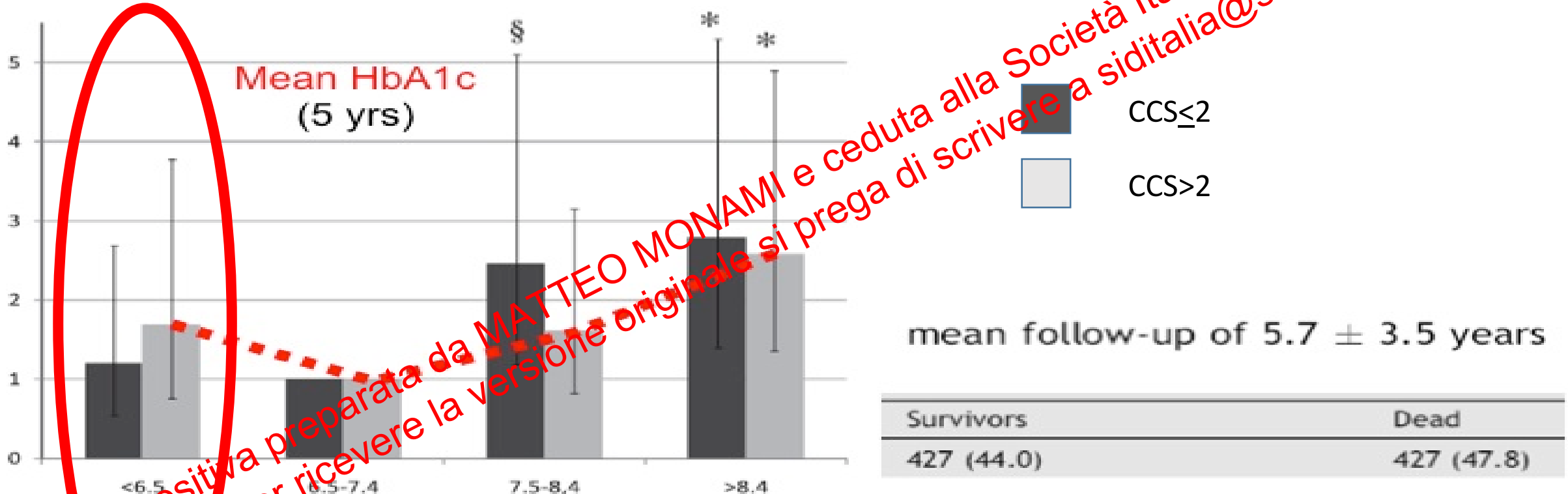
Relationship with HbA1c





All-cause mortality in T2DM

Relationship with HbA1c



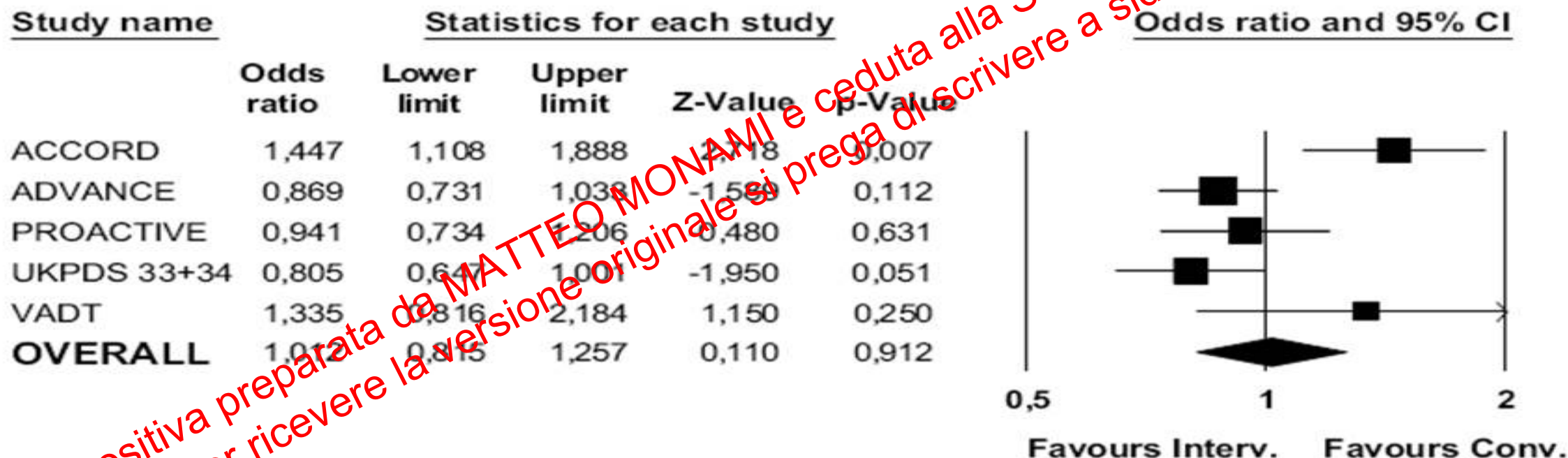


Glycemic control and CVD



Meta-analysis of large-scale RCTs

Cardiovascular mortality



Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Marchionni N.
Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009;19:604-612.



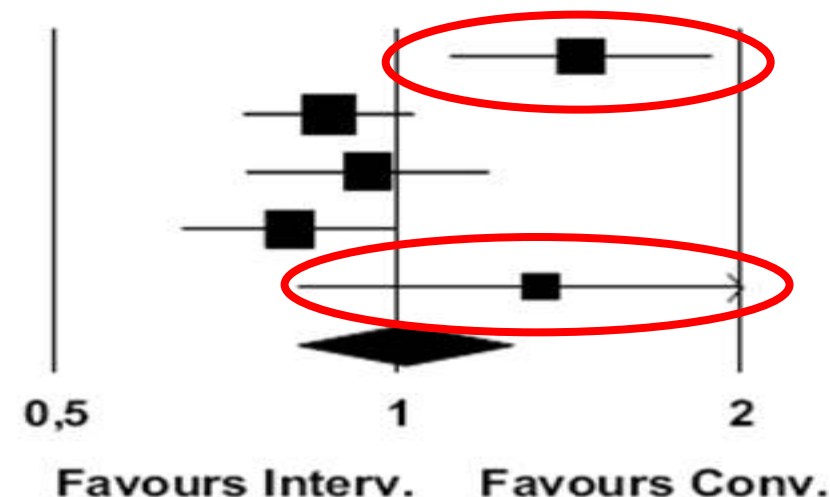
Glycemic control and CVD



Meta-analysis of large-scale RCTs

Cardiovascular mortality

Study name	Statistics for each study					Odds ratio and 95% CI
	Odds ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	
ACCORD	1,447	1,108	1,888	2,718	0,007	
ADVANCE	0,869	0,731	1,038	-1,559	0,112	
PROACTIVE	0,941	0,734	1,206	-0,480	0,631	
UKPDS 33+34	0,805	0,647	1,001	-1,950	0,051	
VADT	1,335	0,816	2,184	1,150	0,250	
OVERALL	1,012	0,815	1,257	0,110	0,912	



Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Marchionni N.
Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009;19:604-612.

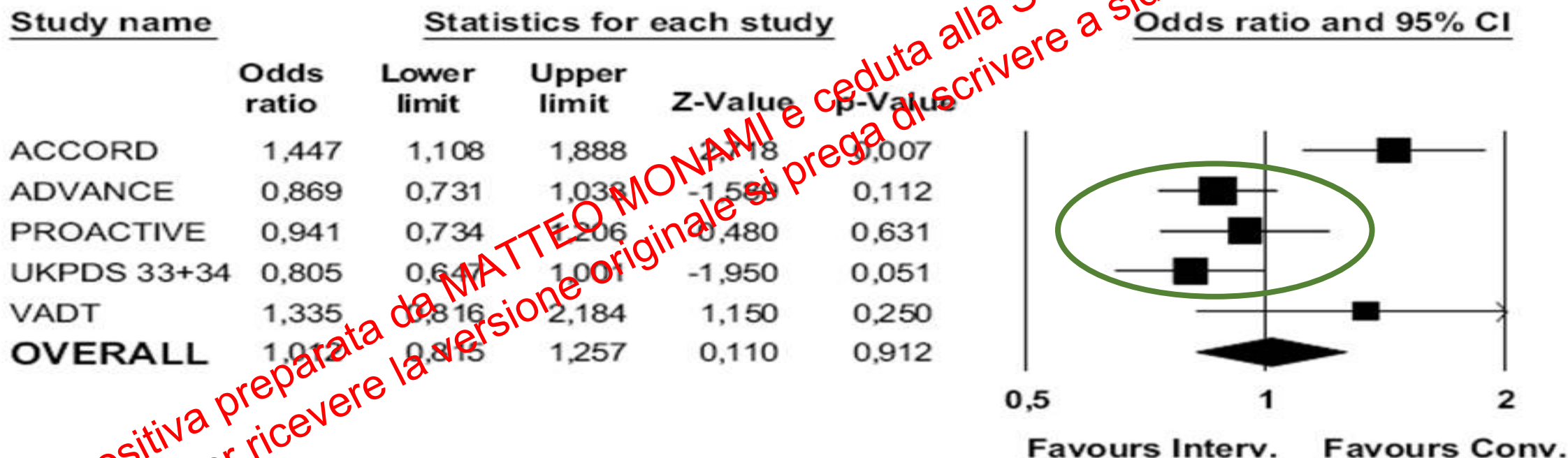


Glycemic control and CVD



Meta-analysis of large-scale RCTs

Cardiovascular mortality



Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Marchionni N.
Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009;19:604-612.

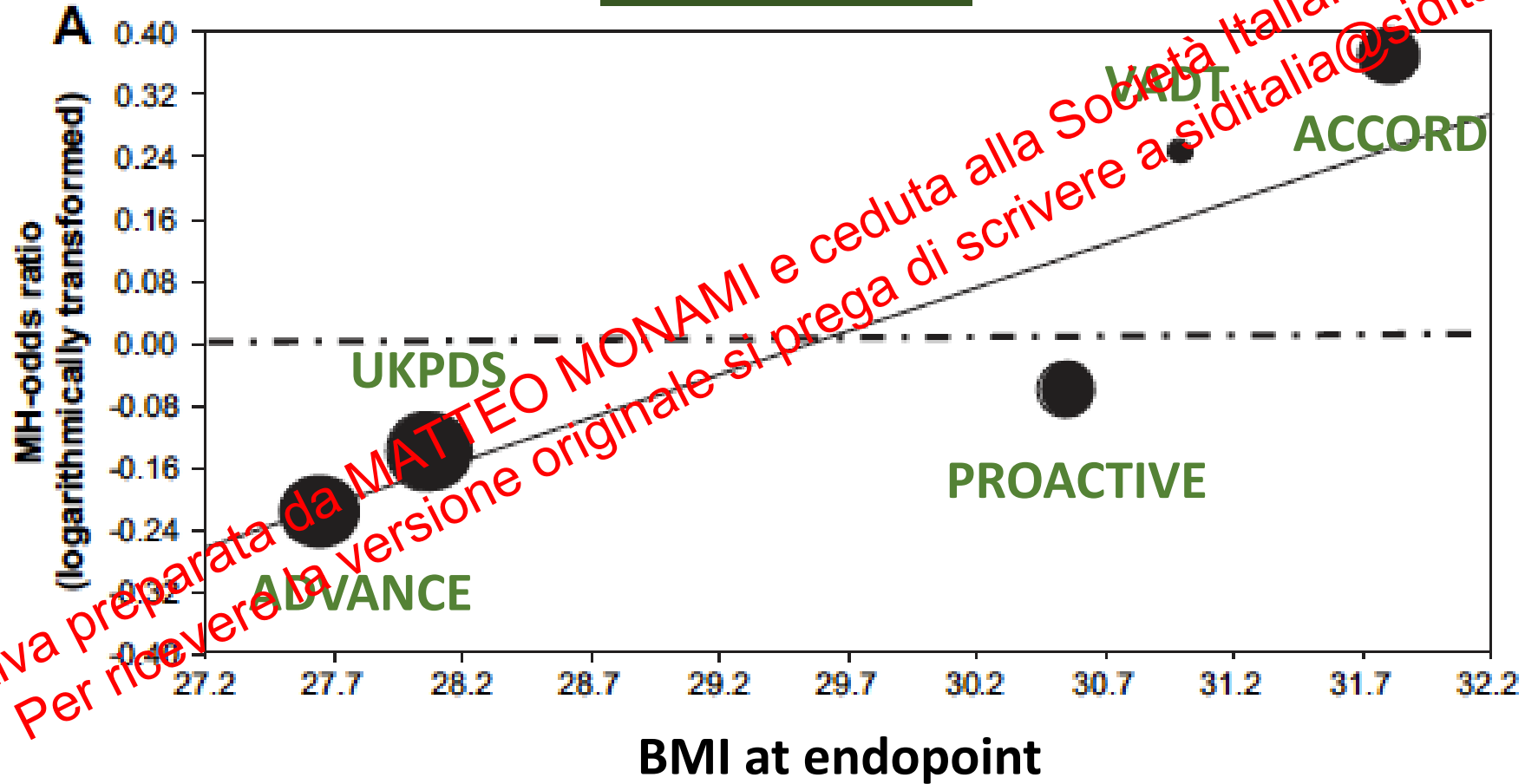


Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes



A meta-analysis of randomized clinical trials

BODY MASS INDEX



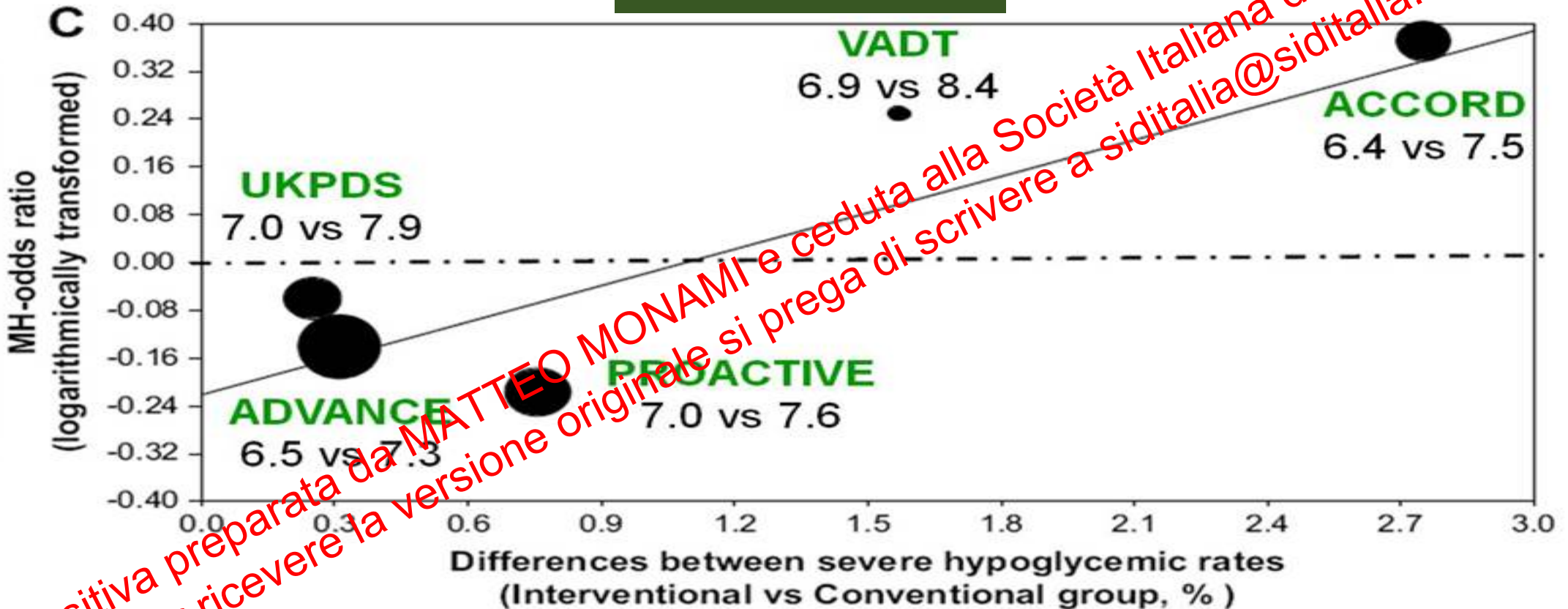
Diapositiva preparata da MATTEO MONAMI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes

A meta-analysis of randomized clinical trials

SEVERE HYPOGLYCEMIA

Cardiovascular mortality

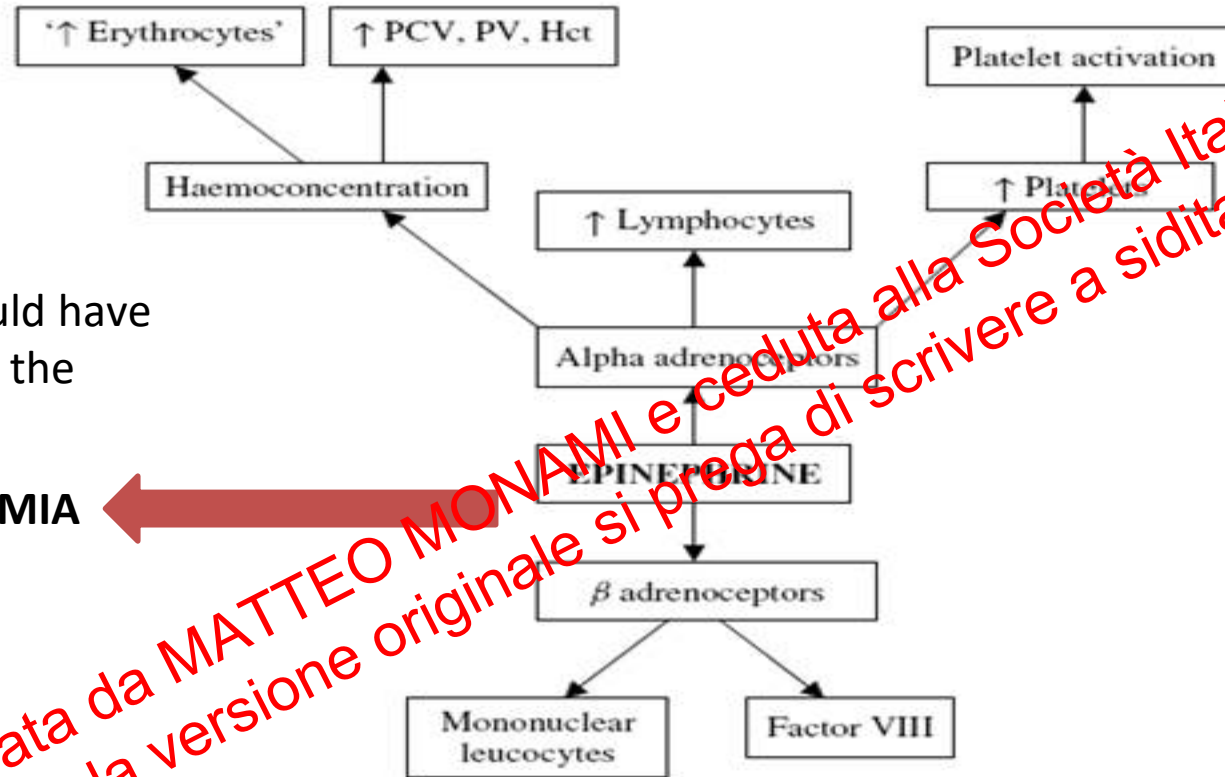


Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N.
NMCD 2009; 19: 604-612

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

Hypoglycemia and CV death

IMMEDIATE RESPONSE:



Adrenergic activation could have a negative impact on the prognosis of

MYOCARDIAL ISCHEMIA

DELAYED RESPONSE:

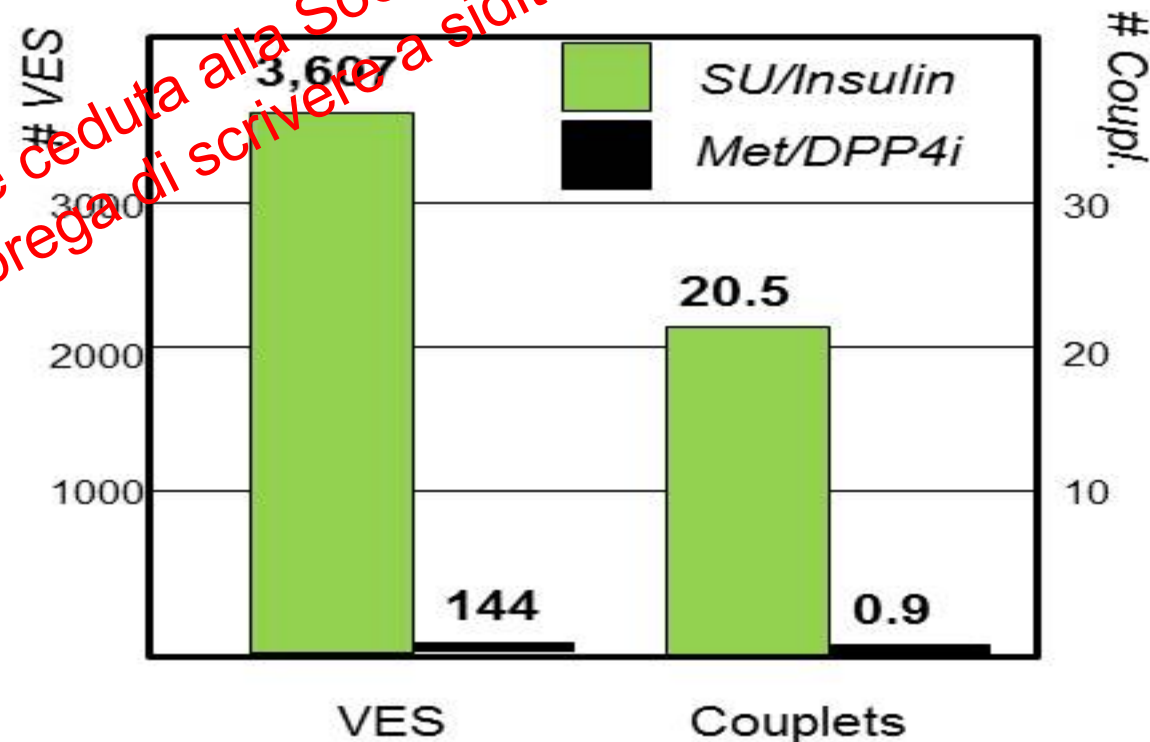
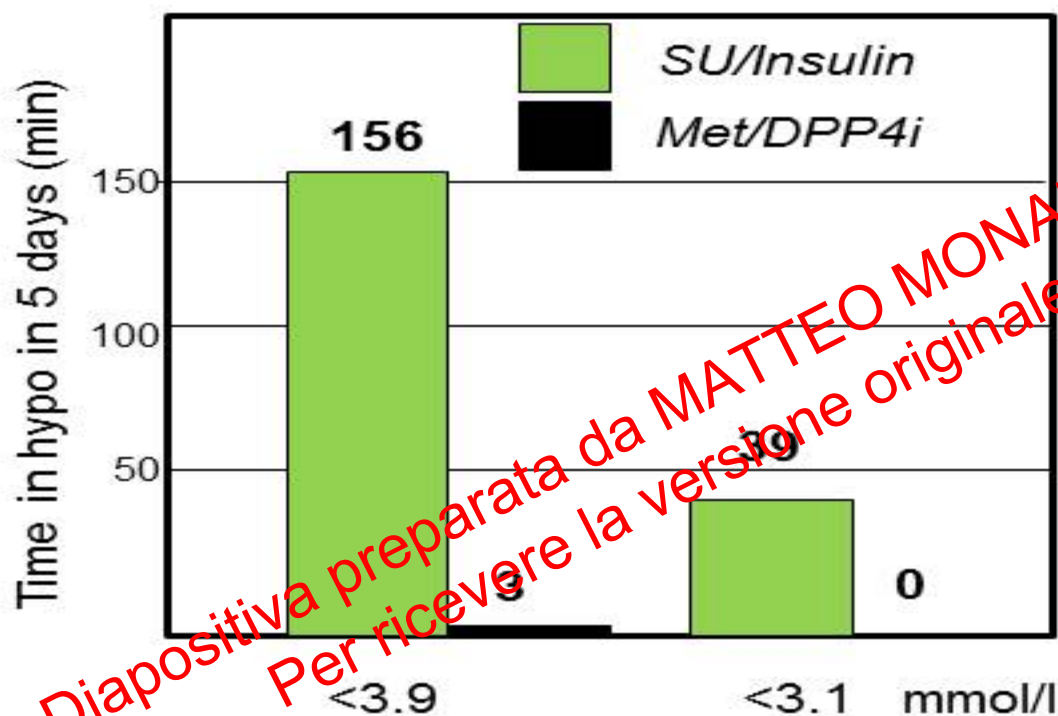




Hypoglycemia and arrhythmia

A matched cohort study

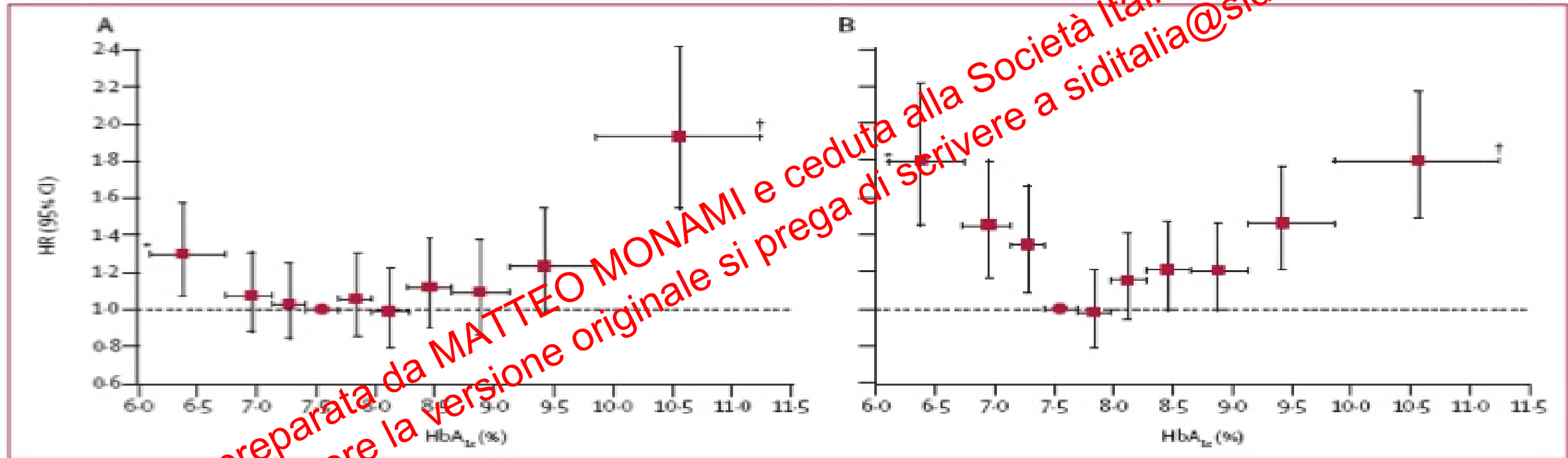
30 patients with T2DM and established CVD on insulin and/or SU
12 matched patients on metformin and/or DPP4 inhibitors.
5-day CGM and Holter-ECG recording





All-cause mortality in T2DM

Relationship with HbA1c



Sulfonylureas

Insulin



Higher risk of hypos (beyond therapy)



ELDERLY

Comorbidity

Renal function

Cognitive function

Duration of diabetes

Autonomy and social support

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



SpeedTest

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





Domanda 1_(ct3)

Quale tra le seguenti caratteristiche non è inclusa nelle raccomandazioni congiunte ADA/EASD per la personalizzazione del target glicemico?

1. Età
2. Durata di malattia
3. Comorbidità
4. Aspettativa di vita

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



Risposte

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



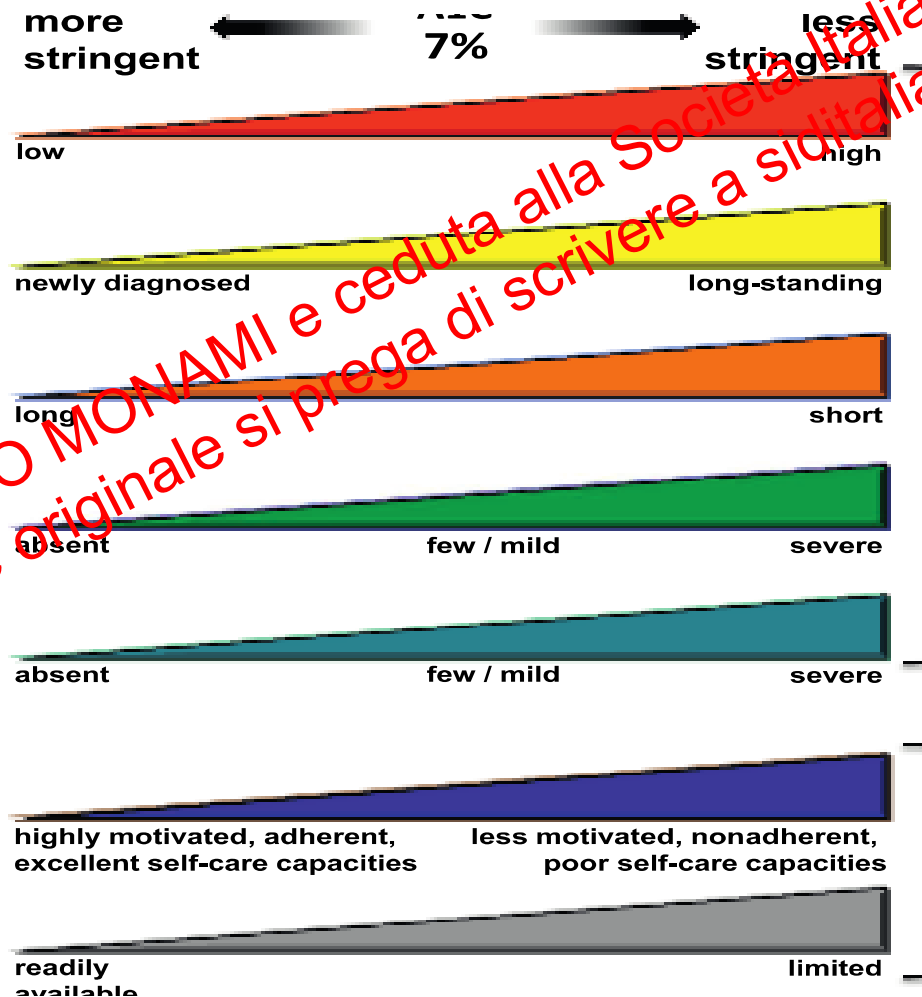
Domanda 1_(ct3)

Quale tra le seguenti caratteristiche non è inclusa nelle raccomandazioni congiunte ADA/EASD per la personalizzazione del target glicemico?

1. Età **(6 punti)**
2. Durata di malattia **(0 punti)**
3. Comorbidità **(0 punti)**
4. Aspettativa di vita **(0 punti)**

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

A1c target: personalization



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



DeepTest

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



Domanda 2_(ct3)

La personalizzazione dei target glicemici (compenso più o meno stringente) deve considerare anche il tipo di terapia ipoglicemizzante utilizzata dal paziente. Per quale classe di farmaci questo è maggiormente vero?

1. Sulfaniluree
2. Insulina
3. Metformina
4. Associazione tra insulina e sulfaniluree

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



Risposte

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



Domanda 2_(ct3)

La personalizzazione dei target glicemici (compenso più o meno stringente) deve considerare anche il tipo di terapia ipoglicemizzante utilizzata dal paziente. Per quale classe di farmaci questo è maggiormente vero?

1. Sulfaniluree (3 punti)
2. Insulina (4 punti)
3. Metformina (0 punti)
4. Associazione tra insulina e sulfaniluree (6 punti)

Adding insulin to SU: hypos



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



Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016



Obiettivi di compenso glicemico meno stringenti ($\text{HbA}_{1c} \leq 84 \text{ mmol/mol}$ [$\leq 8,0\%$]) dovrebbero essere perseguiti in pazienti con diabete di lunga durata (>10 anni) soprattutto con precedenti di malattie cardiovascolari o una lunga storia di inadeguato compenso glicemico o fragili per età e/o comorbidità. Questo è particolarmente appropriato se la terapia consta di farmaci che causano ipoglicemia.

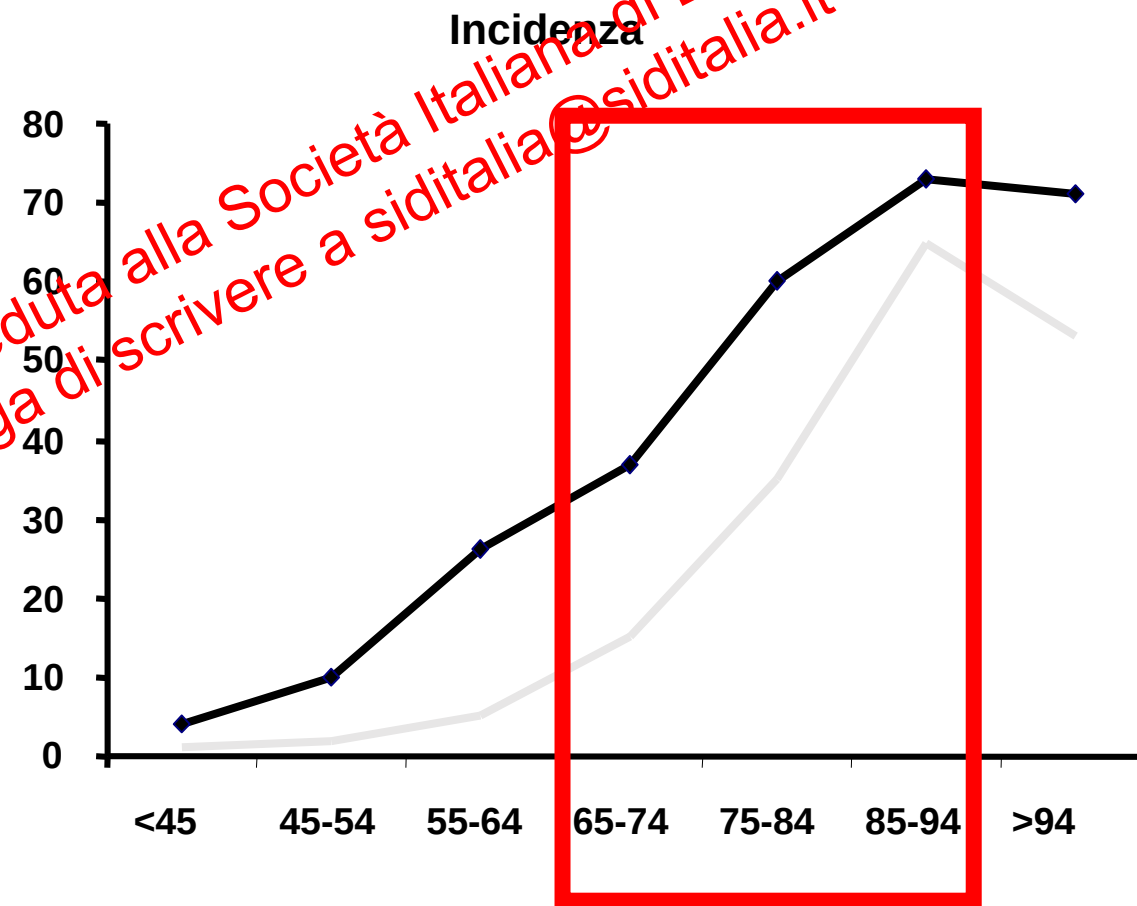
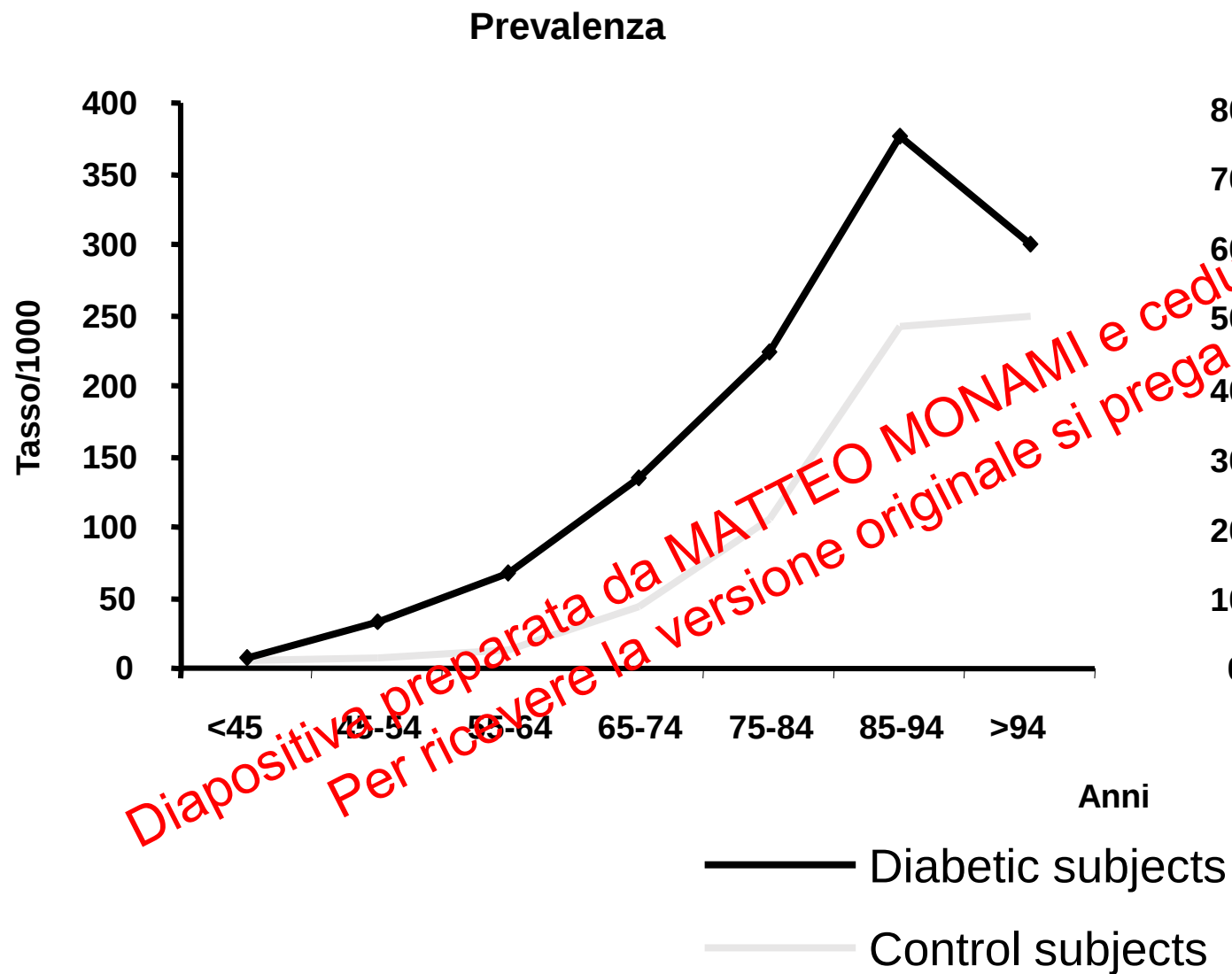
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

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

Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016

Obiettivi di compenso glicemico meno stringenti ($\text{HbA}_{1c} \leq 84 \text{ mmol/mol}$ [$\leq 8,0\%$]) dovrebbero essere perseguiti in pazienti con diabete di lunga durata (>10 anni) soprattutto con precedenti di malattie cardiovascolari o una lunga storia di inadeguato compenso glicemico o fragili per età e/o comorbidità. Questo è particolarmente appropriato se la terapia consta di farmaci che causano ipoglicemia.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

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





SU and CV risk

Meta-analysis of observational studies

	Case-control	Cohort	Total
MI	1.30 [1.09-1.54]	1.10 [0.97-1.38]	1.11 [1.00-1.24]
MACE	1.22 [0.59-2.51]	1.11 [1.05-1.17]	1.11 [1.05-1.18]
CV death	1.26 [1.18-1.34]	---	1.26 [1.18-1.34]

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



SU and MACE



Meta-analysis of available RCTs

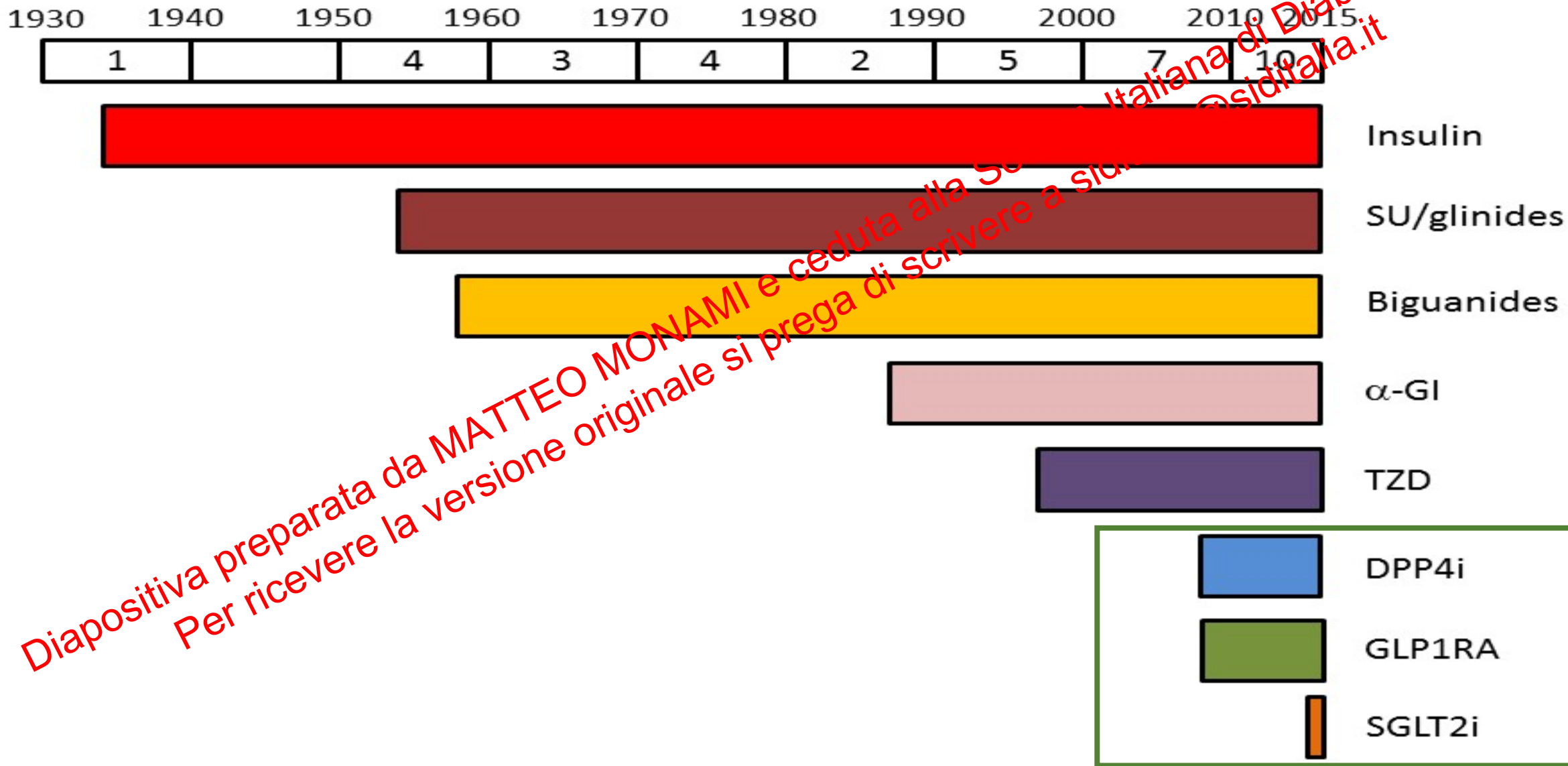
Major CV events:

Comparators	# Trials	MH-OR	LL	UL	P	0.1	1.0	10.0	100.0	Sulfonylureas		Comparator	
										# Events	# Patients	# Events	# Patients
Rosiglitazone	6	0.74	0.50	1.10	0.140					209	3.490	251	3.714
Placebo/No therapy	2	0.87	0.71	1.07	0.190					279	1.306	225	969
Metformin	2	0.95	0.34	2.70	0.93					78	1.589	85	1.610
Insulin	2	0.98	0.80	1.20	0.830					278	1.252	209	929
GLP-1RA	2	1.05	0.39	2.84	0.920					8	380	9	515
Pioglitazone	8	1.05	0.77	1.44	0.740					86	3.173	80	3.195
DPP-4i	5	1.85	1.20	2.87	0.005					61	3.701	32	3.704
AGI	2	2.95	0.50	17.27	0.230					4	140	2	228

All-cause mortality: 1.22 [1.01–1.49] P=0.047



Drugs for T2DM



EMPAREG

Subgroup			Primary Outcome		Death from Cardiovascular Causes	
	Empagliflozin no. in subgroup	Placebo no. in subgroup	Hazard Ratio (95% CI)	P Value for Interaction	Hazard Ratio (95% CI)	P Value for Interaction
All patients	4687	2311		0.01		0.21
Age						
<65 yr	2596	1297				
≥65 yr	1091	1014				

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

CANVAS

Subgroup	No. of Patients	Liraglutide no. of events/no. of patients (%)	Placebo no. of events/no. of patients (%)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value for Interaction
Primary analysis	9340	608/4668 (13.0)	694/4672 (14.9)	0.87 (0.78–0.97)	
Sex					0.84
Female	3337	183/1657 (11.0)	209/1680 (12.4)	0.88 (0.72–1.08)	
Male	6003	425/3011 (14.1)	485/2992 (16.2)	0.86 (0.75–0.98)	
Age					0.27
<60 yr	2321	140/1197 (11.7)	156/1124 (13.9)	0.78 (0.62–0.97)	
≥60 yr	7019	468/3471 (13.5)	528/3548 (14.9)	0.90 (0.79–1.02)	

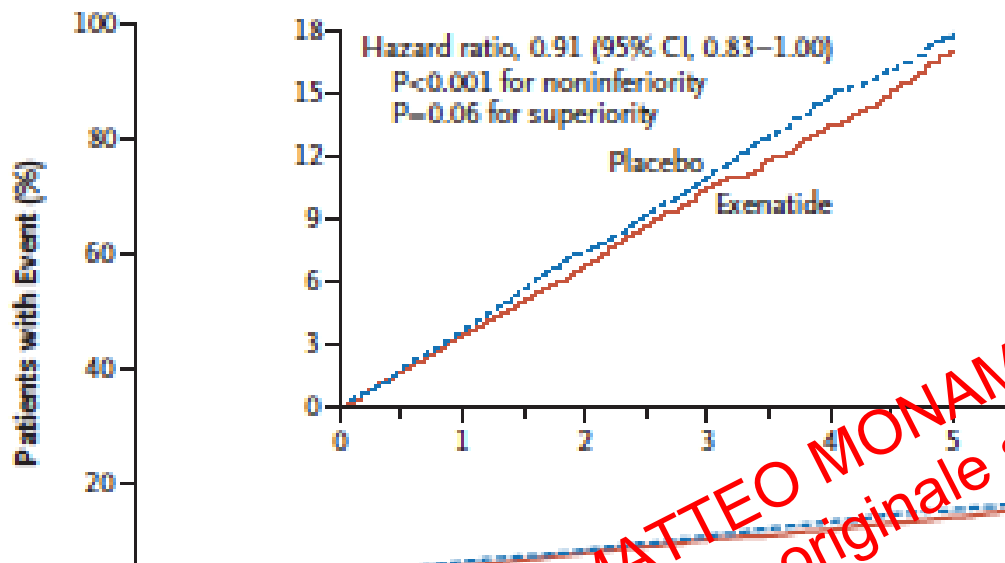
SUSTAIN

Baseline age					
<65 years	169	53/855 (6.2)	70/884 (8.3)	0.74 (0.52–1.05)	0.95
≥65 years	1598	55/793 (6.9)	76/805 (9.4)	0.72 (0.51–1.02)	

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

CVOTs and elderly

A Primary Cardiovascular Outcome



Subgroup	Exenatide no. of events/total no. (%)	Placebo no. of events/total no. (%)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value for Interaction
Age				0.005
<65 yr	413/4392 (9.4)	393/4421 (8.9)	1.05 (0.92-1.21)	
≥65 yr	426/2964 (14.4)	512/2975 (17.2)	0.80 (0.71-0.91)	
<75 yr	719/6747 (10.7)	760/6755 (11.3)	0.93 (0.84-1.03)	0.34
≥75 yr	120/609 (19.7)	145/641 (22.6)	0.82 (0.64-1.05)	

EXSCF

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