

Dichiarazione di Conflitto di Interessi

Honorarium as a speaker in Scientific Events

Sigma-Tau	Lilly/Boheringer Ingelheim	Abbott
AstraZeneca BMS	Takeda	Janssen
Eli-Lilly	Sanofi-Aventis	Menarini Diag
MSD	Novo Nordisk	Roche Diag
Novartis	Servier	Bayer

Grant support

Novo Nordisk (Investigator-Initiated-Study Grant)
Kellogg (Investigator-Initiated-Study Grant)

AstraZeneca, Lilly, Sanofi, Novo Nordisk, Sigma-Tau, Menarini (Travel grants)

Scientific advisory boards

AstraZeneca, Lilly, Sanofi, Takeda, NovoNordisk



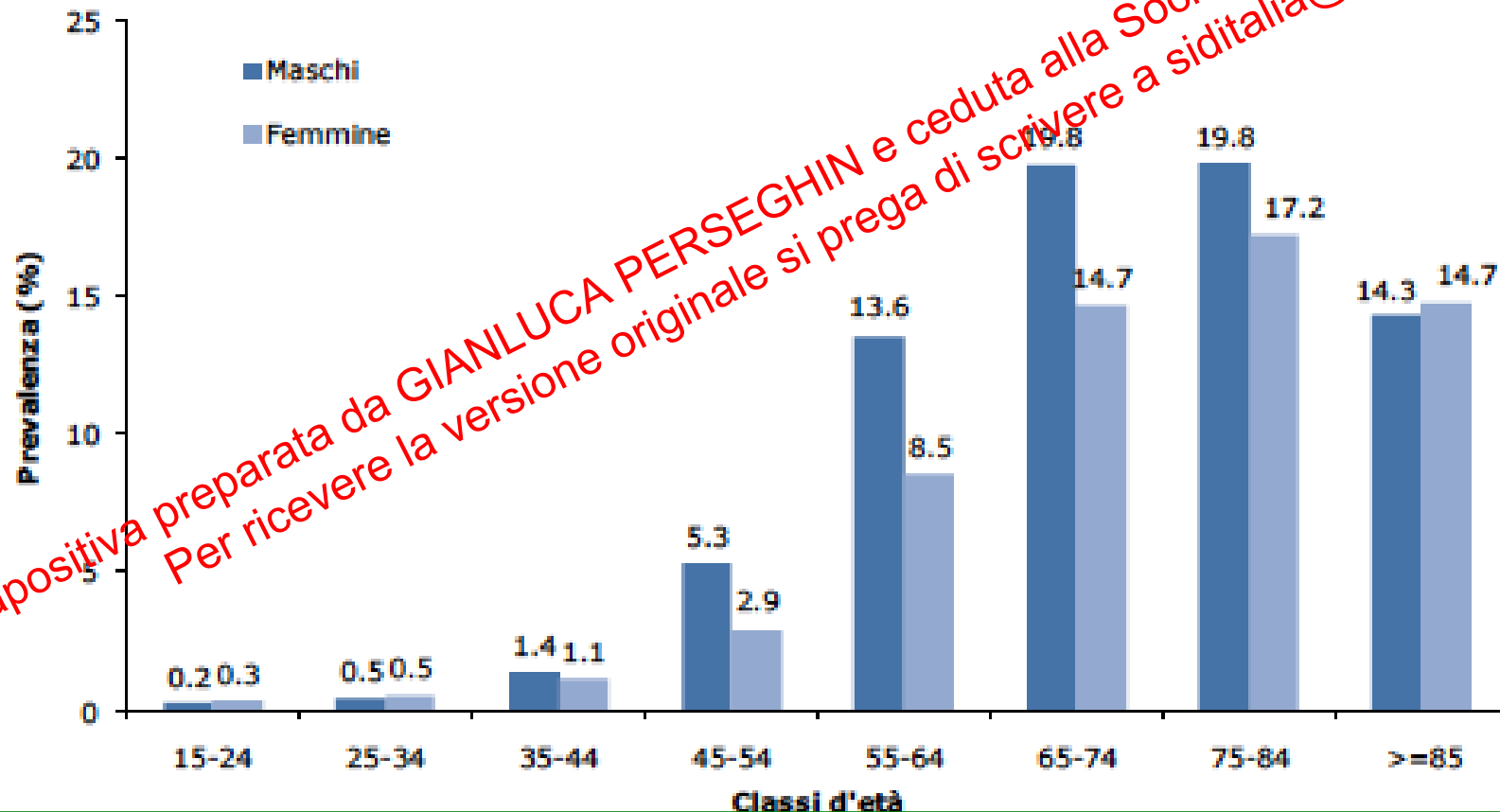
I targets glicemici dell'anziano

Gianluca Perseghin



La malattia è eterogenea, ma è molto diffusa tra gli anziani.

Figura 5.6c Prevalenza (%) di Diabete Mellito di tipo 2 stratificata per sesso e fasce d'età (anno 2009)



Osservatorio ARNO Diabete

Il profilo assistenziale della popolazione con diabete

Classi di età	Maschi		Femmine		Totale	
	N	%	N	%	N	%
0-64	83.799	36,9	66.843	31,0	150.642	34,0
65-69	37.586	16,6	27.672	12,8	65.258	14,7
70-74	34.986	15,4	29.549	13,7	64.526	14,6
75-79	33.353	14,7	33.338	15,5	66.691	15,1
80-84	22.463	9,9	28.285	13,1	50.748	11,5
>=85	14.797	6,5	29.908	13,9	44.705	10,1
Totale	226.984	100,0	215.586	100,0	442.570	100,0
Totale anziani	143.185	63,1	148.743	69,0	291.928	66,0
Prevalenza del diabete negli anziani		19,3		15,2		17,0

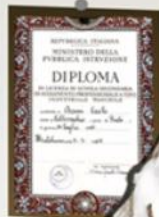
- Grafico 2 – Prevalenza del diabete in funzione del sesso e classi di età ¹



Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016

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

Cosa ci dicono ?



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



Domanda 1_(ct3)

Negli Standard di Cura AMD-SID 2016 come è definito un «obiettivo di Hb glicata ambizioso» per il paziente diabetico anziano?

1. < 7%
2. < 7.0-7.5%
3. < 7.5-8%
4. < 8-8.5%

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



Risposte

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

Domanda 1_(ct3)

Negli Standard di Cura AMD-SID 2016 come è definito un «obiettivo di Hb glicata ambizioso» per il paziente diabetico anziano?

1. < 7% **(0 punti)**
2. < 7.0-7.5% **(6 punti)**
3. < 7.5-8% **(0 punti)**
4. < 8-8.5% **(0 punti)**

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

Obiettivi glicemici

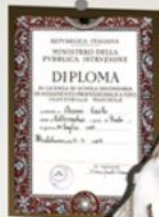
RACCOMANDAZIONI

Il compenso glicemico e il trattamento ipoglicemizzante

Nei diabetici anziani gli obiettivi glicemici dovrebbero essere individualizzati. Gli obiettivi di emoglobina glicata potranno essere ambiziosi ($<7\%$ - $7,5\%$; 53-58 mmol/mol) per pazienti autosufficienti, in condizioni generali buone e aspettativa di vita di almeno 8-10 anni.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

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



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



Domanda 2_(ct3)

Negli Standard di Cura AMD-SID 2016 come è definito l'obiettivo di Hb glicata per il paziente diabetico anziano «fragile»?

1. < 7.0-7.5%
2. < 7.5-8.0%
3. < 8.0-8.5%
4. < 8.5-9.0%

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



Risposte

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

Domanda 2_(ct3)

Negli Standard di Cura AMD-SID 2016 come è definito l'obiettivo di Hb glicata per il paziente diabetico anziano «fragile»?

1. < 7.0-7.5% **(0 punti)**
2. < 7.5-8.0% **(0 punti)**
3. < 8.0-8.5% **(6 punti)**
4. < 8.5-9.0% **(0 punti)**

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

Obiettivi glicemici

RACCOMANDAZIONI

Il compenso glicemico e il trattamento ipoglicemizzante

Nei diabetici anziani gli obiettivi glicemici dovrebbero essere individualizzati. Gli obiettivi di emoglobina glicata potranno essere inferiori ($<7\%$ - 7.5% - $53-58$ mmol/mol) per pazienti autosufficienti, in condizioni generali buone e aspettativa di vita $> 8-10$ anni.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Negli anziani fragili (con complicanze, affetti da demenza, con pluripatologie, nei quali il rischio di ipoglicemia è alto e nei quali i rischi di un controllo glicemico intenso superano i benefici attesi) è appropriato un obiettivo meno restrittivo ($<8.5\%$ - $64-79$ mmol/mol).

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Gli obiettivi metabolici vanno perseguiti in sicurezza, evitando o cercando di ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia. Non è raccomandato il perseguimento di una glicemia a digiuno <108 mg/dl e si sconsiglia di iniziare un trattamento ipoglicemizzante se la glicemia a digiuno non è stabilmente >126 mg/dl.

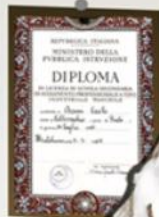
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Non esistono RCTs focalizzati

**Perché ci sono queste
raccomandazioni ?**

I dati negativi

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



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



Domanda 3_(ct3)

Quali sono state secondo te le ragioni che hanno determinato la scelta di questi targets terapeutici?

1. Durata di malattia e aspettativa di vita
2. Rischio di ipoglicemia iatrogena
3. Fragilità
4. Modesto effetto di prevenzione delle complicanze macro-vascolari

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



Risposte

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

Domanda 3_(ct3)

Quali sono state secondo te le ragioni che hanno determinato la scelta di questi targets terapeutici?

1. Durata di malattia e aspettativa di vita **(0 punti)**
2. Rischio di ipoglicemia iatrogena **(6 punti)**
3. Fragilità **(0 punti)**
4. Modesto effetto di prevenzione delle complicanze macro-vascolari **(0 punti)**

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

I risultati dei grandi trials clinici di prevenzione cardiovascolare

Tabella 2

Risultati dei *trial* con controllo glicemico intensivo e *outcome* di mortalità CV

(Mod. da: Sirtori CR, Jansen JH, J Am Coll Cardiol, 2009)⁽²⁹⁾

	ACCORD n=10.251	ADVANCE n=11.140	VADT n=1.791
<i>Outcome</i> Primario	IM non fatale, ictus non fatale, morte per malattia CV	macro-vascolare + micro-vascolare (IM non fatale, ictus non fatale, morte per malattia CV)	IM non fatale, ictus non fatale, morte per malattia CV, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, rivascolarizzazione
<i>Outcome</i> Primario HR (95% IC)	0,90 (0,78-1,04)	0,94 (0,84-1,06)	0,88 (0,74-1,05)
Mortalità per tutte le cause HR (95% IC)	1,22 (1,01-1,46)	0,93 (0,83-1,06)	1,07 (0,81-1,42)
HbA _{1c} (%) raggiunta Intensiva <i>vs</i> Standard	6,4 <i>vs</i> 7,5	6,3 <i>vs</i> 7,0	6,9 <i>vs</i> 8,5

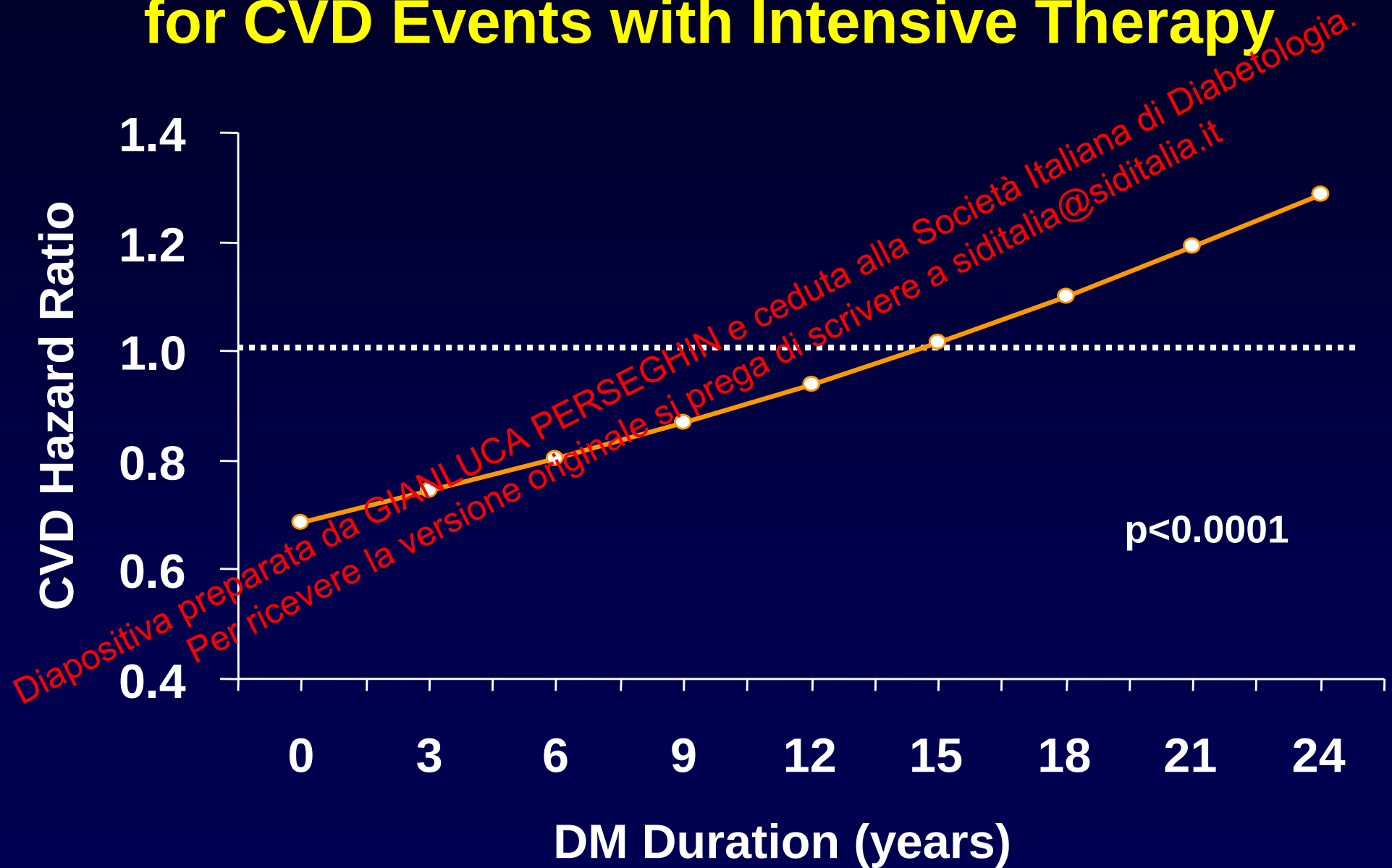
Diapositiva preparata da GIANLUCA PERSECHIN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Effect of Intensive Glucose Control on CVD in T2DM

Baseline data from Recent RCTs

	No.	Mean Follow-up (yrs)	Age (yrs)	Time from diagnosis (yrs)	Prior CVD (%)	BMI	HbA1c (%)
ACCORD	10251	3.5	62	10	35	32	8.3
ADVANCE	11140	5	66	8	32	28	7.5
VADT	1791	6.3	60	11.5	40	31	9.4

VADT - Relationship of DM Duration and HR for CVD Events with Intensive Therapy



Interpretazione del decennio scorso

QUAL È LA RELAZIONE TEMPO/IPERGLICEMIA NEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE?

Messaggi chiave

- *Trial* di durata di 6-10 anni (DCCT, UKPDS) hanno evidenziato un effetto su micro- e macro-angiopatia.
- Il pregresso trattamento intensivo dell'iperglicemia crea un *legacy effect* che può produrre effetti favorevoli sul rischio CV a distanza di molti anni (DCCT/EDIC, UKPDS 40yr FU, VENO-2).
- La relazione iperglicemia/rischio CV sembra influenzata dall'esposizione del paziente alla patologia nel tempo (durata del diabete, preesistenza di malattia CV) (ACCORD, VADT).
- La relazione iperglicemia/rischio CV potrebbe anche risentire della velocità di correzione dell'iperglicemia.

Target Glicemici e Rischio micro- e macro-vascolare nel Diabete

ADVANCE, ACCORD e VADT:

*dobbiamo ancora preoccuparci
del controllo glicemico nel DMT2?*

Tabella 5

Riduzione dell'iperglicemia e complicanze vascolari nel DMT2

	Micro-vascolari	Macro-vascolari
DM Precoce	Beneficio	Beneficio
DM Avanzato	Beneficio	No beneficio Possibile danno

Non esistono RCTs focalizzati

**Perché ci sono queste
raccomandazioni ?**

I dati positivi

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

Meta-Analysis: Glycosylated Hemoglobin and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus

ARTICLE

Elizabeth Selvin, MPH; Spyridon Marinopoulos, MD, MBA; Gail Berkenblit, MD, PhD; Tejal Rami, MPH; Frederick L. Brancati, MD, MHS; Neil R. Powe, MD, MPH, MBA; and Sherita Hill Golden, MD, MHS

Type 2 diabetes

Study, Year (Reference)	Events/Persons, n/n*	RR (95% CI)
-------------------------	----------------------	-------------

Coronary heart disease (fatal and nonfatal)

Florkowski et al., 1998 (24)	92/422	1.43 (1.02–2.00)
Kuusisto et al., 1994 (36)	33/229	1.29 (0.98–1.70)
Mattock et al., 1998 (53)	20/138	1.25 (1.01–1.55)
Lehto et al., 1997 (32)	256/1059	1.03 (0.96–1.15)
Stratton et al., 2000 (40)	606/3642	1.16 (1.09–1.27)
Moss et al., 1994 (44)	241/1194	1.10 (1.04–1.17)
Pooled	1248/6684	1.13 (1.06–1.20)



Covariates in Multivariable Model

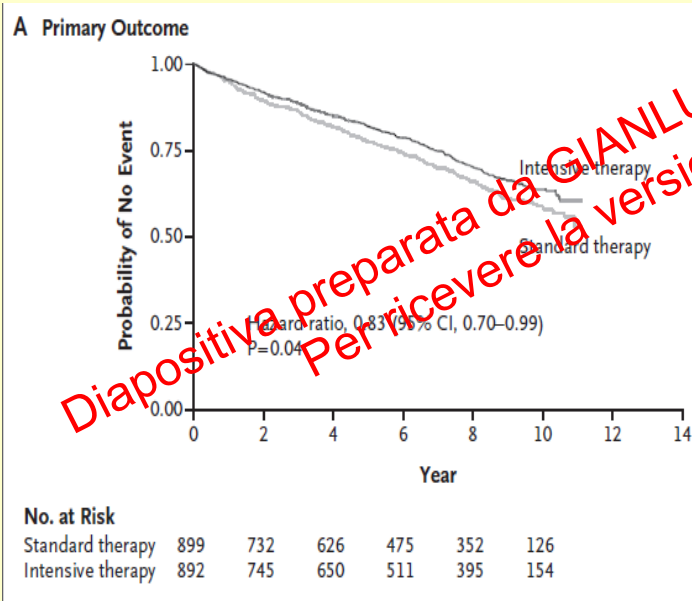
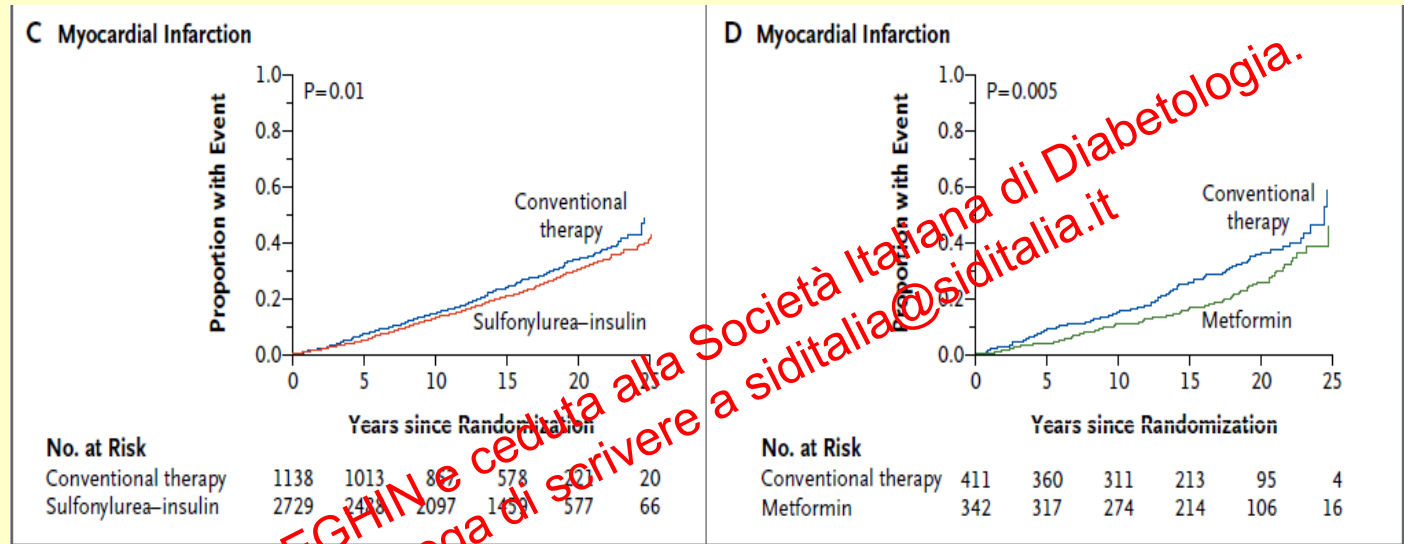
Age	Duration of DM	Sex	Blood Pressure	Lipids	Smoking	BMI or WHR	DM Medications	Glucose†
X	X	X	X	X	X	X	X	X
	X	X	X	X	X	X		
X	X		X					
X	X	X		X				X
	X	X	X	X	X			
X	X	X	X		X			

1.13 (1.06 – 1.20)

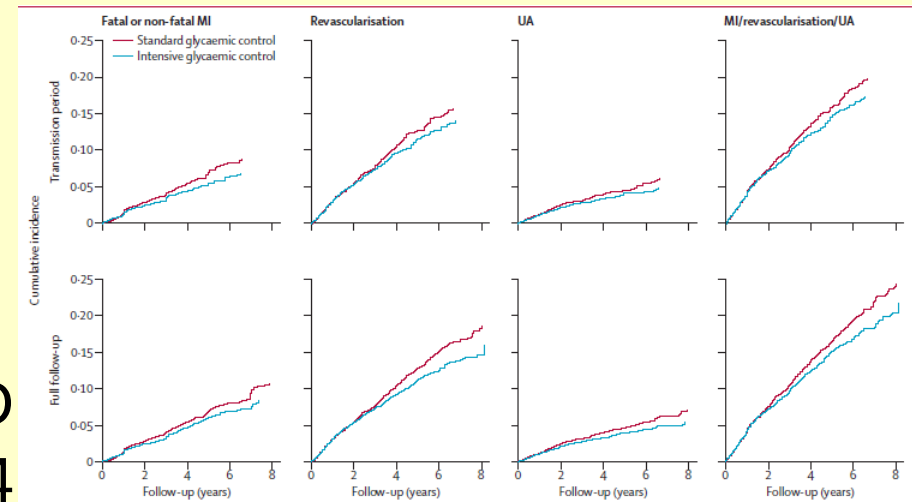
Il follow-up osservazionale

UKPDS
NEJM, 2008

VADT
NEJM, 2014



ACCORD
Lancet, 2014



**« ... buona aspettativa di vita,
almeno 8-10 anni»**

La terapia anti-iperglicemica intensiva vs.
standard riduce il rischio di malattia
cardiovascolare

Bisogna avere pazienza per vedere gli effetti ...

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

Non esistono RCTs focalizzati

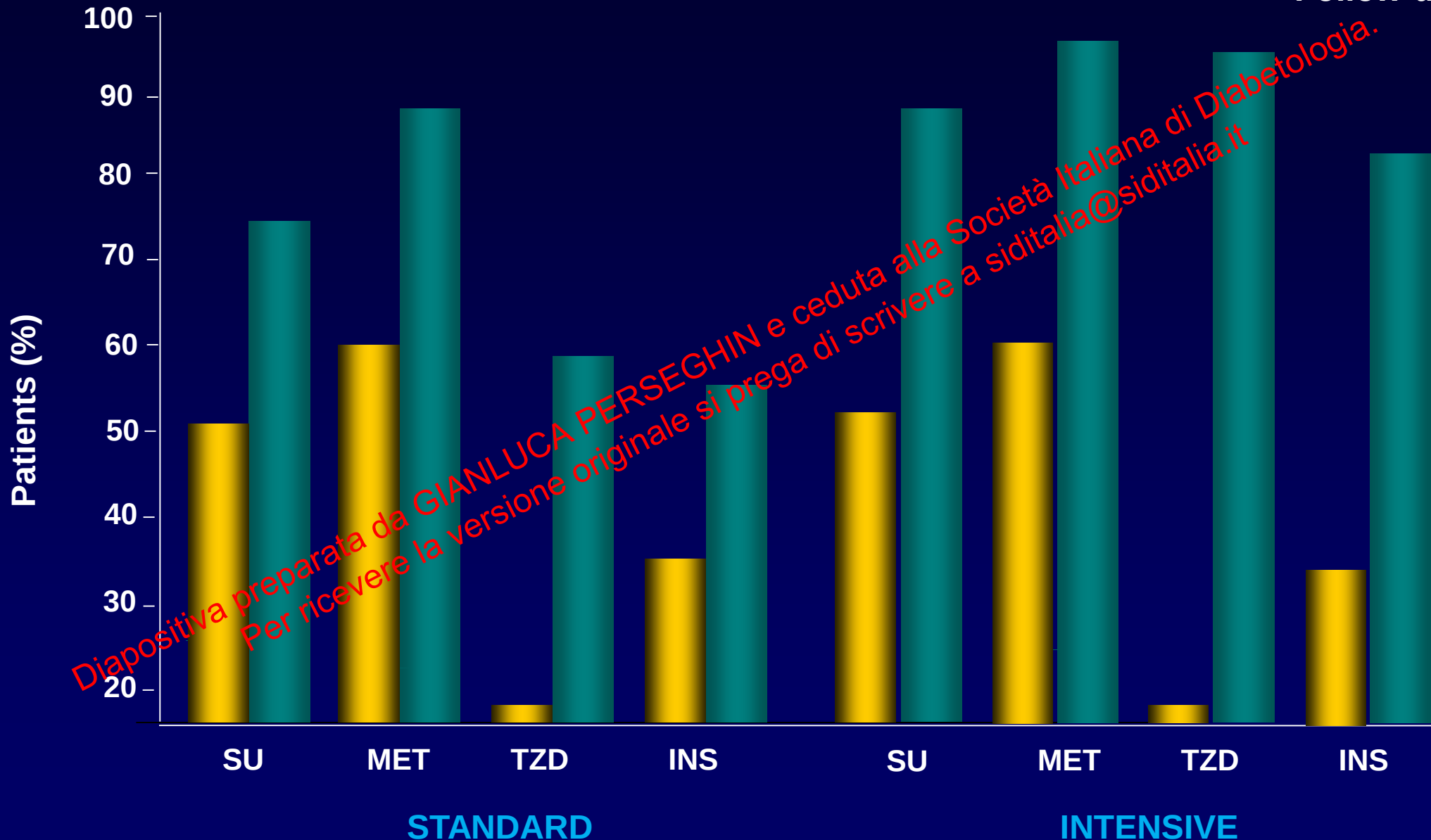
**Perché ci sono queste
raccomandazioni ?**

L'interpretazione dei dati

Dispositiva preparata da GIANLUCA PERSEGHINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

ACCORD – Treatment Strategy

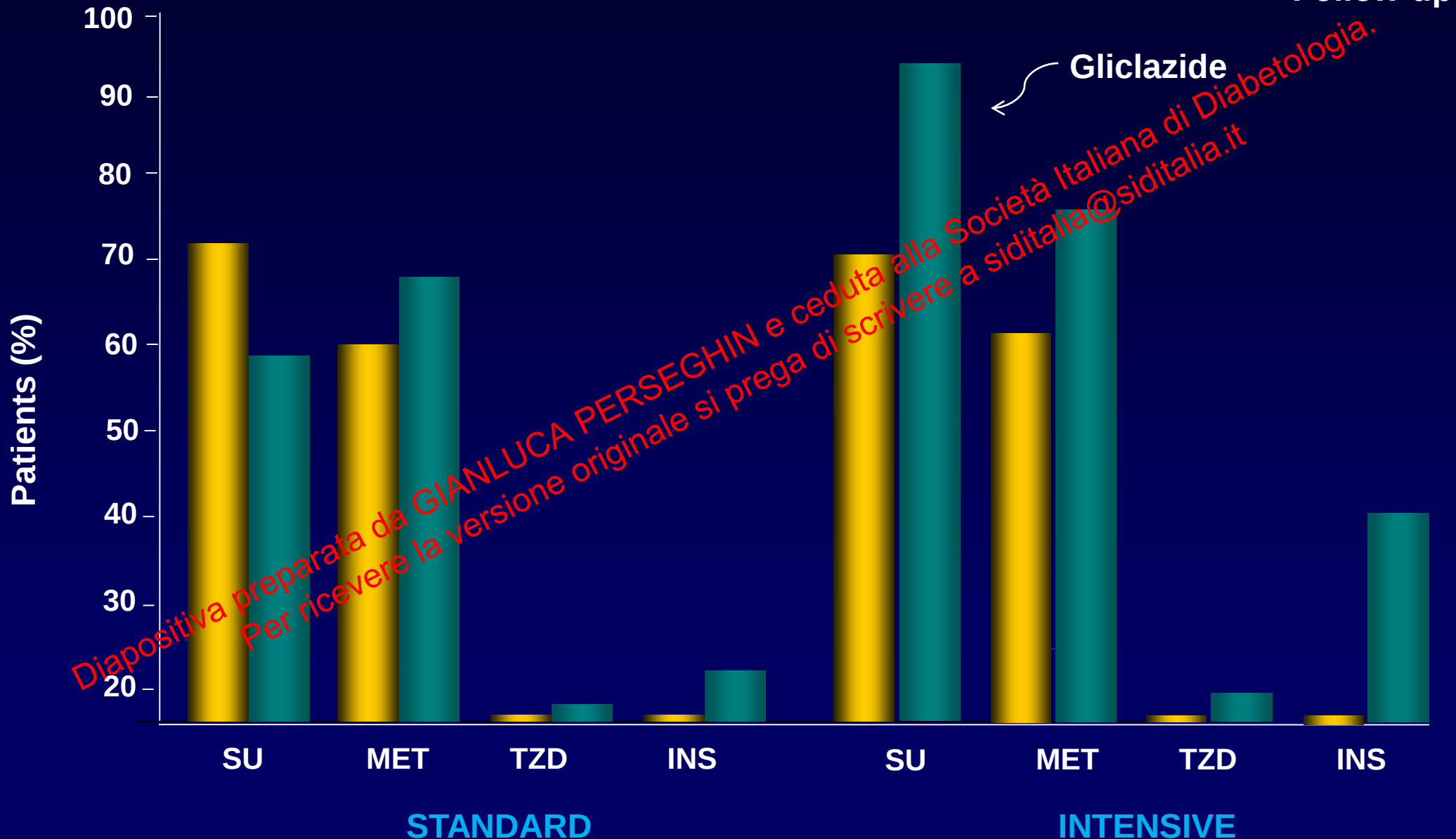
■ Baseline
■ Follow-up



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

ADVANCE – Treatment Strategy

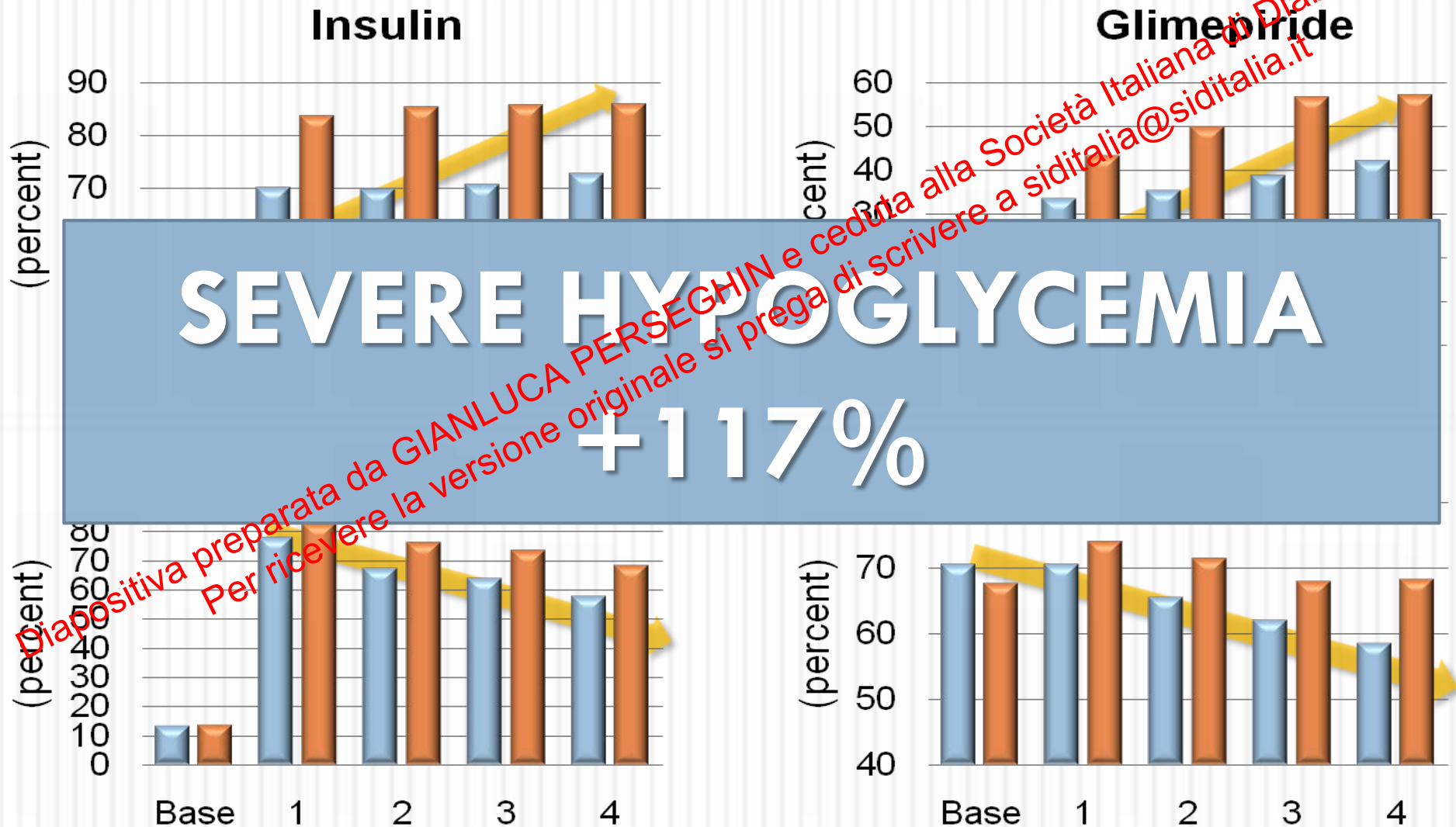
■ Baseline
■ Follow-up



The therapeutic choice - VADT medication usage



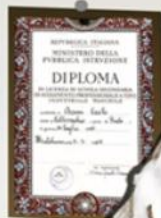
Abraira C et al *Diab Obes Metab* 2008; July 29, E-pub ahead of print



**Attualmente,
ci sono giustificazioni a
modificare gli obiettivi terapeutici**

?

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



DeepTest

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





Domanda 4_(ct3)

Nella disponibilità degli strumenti terapeutici attuali e delle evidenze, modificheresti i targets terapeutici?

1. No
2. Sì, abbasserei il cut-off «ambizioso»
3. Sì, abbasserei il cut-off per l'anziano «fragile»
4. Sì, abbasserei sia il cut-off «ambizioso» che per l'anziano «fragile»

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



Risposte

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



Domanda 4_(ct3)

Nella disponibilità degli strumenti terapeutici attuali e delle evidenze, modificheresti i targets terapeutici?

1. No **(0 punti)**
2. Sì, abbasserei il cut-off «ambizioso» **(0 punti)**
3. Sì, abbasserei il cut-off per l'anziano «fragile» **(0 punti)**
4. Sì, abbasserei sia il cut-off «ambizioso» che per l'anziano «fragile» **(6 punti)**

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

Pioglitazone, Acarbosio

DPP4-in, GLP1-RA, SGLT2-in

NON inducono ipoglicemia !

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



SID

Società Italiana
di Diabetologia

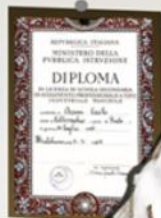


SOCIETÀ ITALIANA
DI GERONTOLOGIA
E GERIATRIA

POSITION STATEMENT

Personalizzazione del trattamento dell'iperglicemia nell'anziano con diabete tipo 2

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



DeepTest

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





Domanda 5_(ct3)

Nella personalizzazione dell'intervento quale criterio adoteresti come principale per stabilire l'obiettivo terapeutico?

1. Durata di malattia e aspettativa di vita
2. Rischio di indurre ipoglicemia iatrogena
3. Fragilità
4. Presenza di complicanze macro- e micro-vascolari

Diapositiva preparata da GIANLUCA PERSEGHIN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Risposte

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



Domanda 5_(ct3)

Nella personalizzazione dell'intervento quale criterio adoteresti come principale per stabilire l'obiettivo terapeutico?

1. Durata di malattia e aspettativa di vita **(0 punti)**
2. Rischio di indurre ipoglicemia iatrogena **(6 punti)**
3. Fragilità **(0 punti)**
4. Presenza di complicanze macro- e micro-vascolari **(0 punti)**

Nuovi obiettivi glicemici ?

- Nei diabetici anziani gli obiettivi glicemici devono essere individualizzati in funzione del farmaco utilizzato e del potenziale rischio di ipoglicemia.
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)

L'ipoglicemia si può evitare

- In caso di utilizzo di farmaci a basso rischio di ipoglicemia (metformina, DPP4 inibitori, pioglitazone, SGLT-2 inibitori, agonisti del recettore del GLP-1 ed acarbosio e loro combinazioni), l'obiettivo di HbA1c $< 7,0\%$ ($< 3 \text{ mmol/mol}$).
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)

Obiettivo più ambizioso: $< 7\%$

- Negli anziani nei quali risulta indispensabile l'utilizzo di farmaci a potenziale rischio di ipoglicemia (sulfoniluree, repaglinide, insulina o suoi analoghi), è appropriato un obiettivo meno restrittivo (HbA1c $7,0 - 7,5\%$; $53 - 58 \text{ mmol/mol}$) che può essere più elevato (HbA1c $7,5 - 8,0\%$; $58 - 64 \text{ mmol/mol}$) in presenza di fragilità, complicanze gravi, decadimento cognitivo, demenza, pluripatologie).
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)

Mai $> 8\%$