

Esiste un diabete dell'anziano?



P. Marnini¹, P.M. Bollati², S. Tondini³
patrizio.marnini@gmail.com

¹ Varese

² Az. Ospedaliera San Carlo Borromeo, Milano

³ U.O. Medicina Interna Ospedale di Castel del Piano, Grosseto

Parole chiave: Anziano diabetico, Demenza, Fragilità, Ipoglicemia

Key words: Diabetes in Elderly, Dementia, Weakness, Hypoglycaemia

Il Giornale di AMD, 2013;16; S1: 5-10

Riassunto

Secondo i dati ISTAT la popolazione anziana è cresciuta di quasi 2 milioni negli ultimi 10 anni; in questa popolazione la prevalenza di diabete varia dal 13 al 20%. Di fatto la popolazione diabetica anziana è estremamente eterogenea in quanto comprende diabetici neo diagnosticati e diabetici noti invecchiati. Nell'anziano il peggioramento del metabolismo glucidico è sostenuto da diversi meccanismi di insulino resistenza e di ridotta secrezione insulinica. La sua presentazione clinica ha aspetti multiformi variando da sintomi aspecifici a quadri acuti come eventi cerebro-cardiovascolari. Il deterioramento cognitivo, la depressione, la disabilità e le cadute sono complicanze peculiari dell'anziano diabetico che rendono il quadro clinico e gestionale di questi pazienti particolarmente complesso e richiedono competenze specifiche degli operatori sanitari per la loro gestione.

Summary

According to ISTAT data the elderly population has grown to almost 2 million in the last 10 years. In this population the prevalence of diabetes varies from 13 to 20%. The elderly diabetic population is very heterogeneous as it includes newly diagnosed diabetics and known diabetics aged. The worsening of glucose metabolism in the elderly is supported by several mechanisms of insulin resistance and reduced insulin secretion. Its clinical presentation has multiform aspects, ranging from paintings to acute nonspecific symptoms such as cerebro-cardiovascular events. Cognitive impairment, depression, disability and falls are peculiar complications that make the clinical picture and management of these patients is particularly complex and require specialized knowledge of health professionals in their management.

Epidemiologia

I dati riportati nell'annuario statistico ISTAT 2011 indicano che la prevalenza del diabete nella popolazione generale italiana è del 4,9 (5,0% delle donne e 4,7% degli uomini). In Italia, quindi, su 60 milioni di individui circa 3 milioni sarebbero diabetici; stima per difetto perché a questi occorre ag-

giungere la quota di persone non diagnosticata. In soli dieci anni (2001-2011) la prevalenza standardizzata del diabete è cresciuta dal 3,9% al 4,5%. In particolare nella popolazione anziana, tra 64 anni e 75 anni, la prevalenza è salita al 13% per arrivare al 19,8% nella fascia di età oltre i 74 anni. Tale quota è destinata in futuro ad aumentare visto il progressivo invecchiamento della popolazione in tutto il territorio nazionale. L'incidenza delle classi di età sopra i 65 anni è aumentata sensibilmente passando dal 18,7% circa nel 2001 al 20,3% circa nel 2010; è aumentato inoltre il peso dei grandi vecchi (80 anni e più) che dal 4,4% del 2001 ha raggiunto il 6% nel 2010. L'alta incidenza di diabete è allarmante anche in considerazione del fatto che questa patologia è associata ad un aumentato rischio di cardiopatia ischemica, aterosclerosi, stroke, Alzheimer, Parkinson, non alcoholic fatty liver disease e tumori. Molti anziani con diabete sono svantaggiati perché un terzo di questi vive solo o in coppia senza figli, in condizioni sociali precarie. Le difficoltà economiche condizionano le loro scelte nutrizionali e comportamentali e questo può essere responsabile di un cattivo controllo metabolico con conseguenze anche molto invalidanti. La mortalità per diabete riflette la distribuzione della malattia sul territorio con i maggiori picchi nelle aree meridionali e insulari⁽¹⁾.

Fisiopatologia

La prevalenza del diabete nell'anziano è correlata al processo d'invecchiamento. La popolazione diabetica anziana è estremamente eterogenea per fisiopatologia, clinica, comorbidità e bisogni assistenziali; comprende i diabetici neo diagnosticati e i diabetici noti invecchiati.

Nell'anziano il peggioramento del metabolismo glucidico è sostenuto da diversi meccanismi patogenetici (Tabella 1), come un aumento dell'insulino-resistenza, predominante in soggetti obesi, e un difetto della secrezione insulinica, predominante nei soggetti magri^(2,38).

È dibattuto se l'insulino-resistenza dell'anziano sia

Tabella 1. Meccanismi etiopatogenetici principali a sostegno dell'aumentata insulino-resistenza prevalente nei soggetti obesi e del difetto di secrezione insulinica prevalente nei soggetti magri.

INSULINORESISTENZA > Soggetti OBESI	RIDOTTA SECREZIONE INSULINICA > Soggetti MAGRI
Stile di vita (sedentarietà)	Effetti dell'età su alfa e beta cellula
Aumento massa adiposa viscerale (deficit Gh , ormoni sessuali, ridotta attività fisica)	Difetto della secrezione pulsatile di insulina (ridotta espressione di Glut2 e inadeguata inibizione canali K*)
Sarcopenia	Ridotta attività incretinica
Deficit Glut 4	Polifarmacoterapia
Invecchiamento cellulare (danni DNA, disfunzione mitocondriale, danni ossidativi, perdita telomeri)	Genetica
Infiammazione	
Alterata secrezione di amilina	

un processo intrinseco all'invecchiamento o sia il risultato di più fattori associati o infine dipenda dal diverso stile di vita legato all'età.

Molti anziani assumono farmaci che possono peggiorare i valori glicemici, sono obesi, hanno una diversa distribuzione del grasso corporeo con incremento della massa adiposa viscerale (per sedentarietà, deficit di GH e ormoni sessuali), presentano sarcopenia e hanno una riduzione dell'attività fisica; questi possono essere tutti motivi responsabili delle modificazioni della composizione corporea e del conseguente peggioramento del metabolismo dei carboidrati⁽³⁾. La riduzione osservata di Glut 4 comporta a sua volta una ridotta utilizzazione del glucosio a livello delle cellule bersaglio. La diversa composizione corporea e l'obesità in particolare correlano a loro volta con uno stato infiammatorio cronico espresso dall'aumento di TNF alfa e PCR responsabili di numerosi outcome avversi⁽⁴⁾. L'infiammazione stessa può accelerare i processi d'invecchiamento e condurre a disfunzione metabolica in un perfetto circolo vizioso. L'invecchiamento porta ad un progressivo declino attraverso diversi meccanismi come i ripetuti danni al DNA, la disfunzione mitocondriale, i danni ossidativi, la perdita di telomeri e una alterata espressione genica. I danni a livello mitocondriale sono responsabili della riduzione della produzione di ATP e del contemporaneo aumento di ROS. Nel paziente insulino-resistente si osserva una riduzione del numero, della morfologia e degli enzimi mitocondriali⁽⁵⁾. È noto da molti anni che una severa disfunzione mitocondriale può essere causa di diabete, in pazienti anziani magri con insulino-resistenza si assiste ad una riduzione della fosforilazione ossidativa fino al 40%; questo conduce a un aumento del contenuto lipidico a livello muscolare e epatico⁽⁶⁾. Studi epidemiologici hanno dimostrato come una dieta ricca in grassi saturi e zuccheri semplici, così come una deficienza in magnesio e zinco, si associ a maggiore incidenza di diabete nel paziente anziano⁽⁷⁾. L'adozione di un diverso stile alimentare potrebbe tuttavia correggere il danno metabolico⁽⁸⁻⁹⁾.

L'insulino-resistenza non è solo periferica, ma si esprime anche a livello del sistema nervoso centrale dove l'insulina gioca un ruolo primario nel regolare il metabolismo complessivo del glucosio. Esiste un forte link tra diabete , Alzheimer e demenza⁽¹⁰⁾. Il deficit cognitivo che si documenta nel diabetico di tipo 2 è dovuto sia all'insulino-resistenza a livello ippocampale, sia alle alterazioni dei processi di memoria legate all'insulina stessa⁽¹¹⁾. Il processo di invecchiamento cerebrale provoca alterazioni al ciclo sonno-veglia; l'alterazione del così detto "orologio biologico", localizzato nel nucleo sovra chiasmatico ipotalamico, è responsabile di un apporto alimentare eccessivo⁽¹²⁾. Anche la disfunzione gonadica sembra essere correlata ad un aumento di incidenza di diabete nell'età senile con elevati livelli di testosterone nella donna e bassi livelli nell'uomo⁽¹³⁻¹⁴⁾.

Tuttavia questi fattori da soli non spiegano l'elevata incidenza di ridotta tolleranza ai carboidrati dell'anziano.

In seguito all'ingestione orale di glucosio nell'anziano si registra un'iperglicemia che dipende sia dal ritardo nella soppressione dell'output di glucosio epatico sia al ritardo dell'uptake di glucosio periferico; vi è un difetto della secrezione pulsatile di insulina e una riduzione della risposta beta cellulare agli ormoni incretinici⁽¹⁵⁻¹⁶⁾. Molti fattori contribuiscono alla riduzione della secrezione insulinica, tra questi la perdita della secrezione insulinica mediata dal glucosio (GSIS) conseguente a ridotta espressione di Glut 2 e ad alterazioni biochimiche complesse che inducono una inadeguata inibizione dei canali del K+, diminuito uptake di calcio e conseguente riduzione dell'esocitosi dei granuli di insulina⁽¹⁷⁾. È noto che dopo l'uptake di glucosio nella beta cellula si innesca una ossidazione che genera ATP, nell'anziano c'è una ridotta ossidazione del glucosio e una aumentata ossidazione lipidica. L'età si associa a una riduzione dell'attività di molti enzimi antiossidanti e di proteine di riparazione cellulare come Sirt1 per cui il maggior stress ossidativo nella beta cellula conduce ad apoptosi⁽¹⁸⁾. L'apoptosi

della beta cellula è anche legata all'ipersecrezione di amilina, secondaria all'insulino-resistenza. La maggiore aggregazione in placche di amiloide determina apoptosi della beta cellula con riduzione del numero delle isole e della funzione beta cellulare.

Esistono evidenze che suggeriscono che negli anziani ci sia una stretta associazione tra genetica e insorgenza di diabete, tuttavia non è stato ancora identificato un gene responsabile. Nei gemelli identici se un fratello risulta affetto da diabete, l'altro fratello ha una elevata probabilità di diventarlo a sua volta. Il difetto di secrezione insulinica e la ridotta sensibilità insulinica, dimostrato in un gruppo di gemelli identici, conduce a malattia diabetica quando si associa a elementi non geneticamente determinati come l'obesità.

Le alterazioni strutturali organiche che si instaurano col progredire del tempo sono responsabili di una ritardata risposta di compenso alle eventuali ipoglicemie.

I pazienti anziani con diabete hanno un'aumentata frequenza di episodi di severa o fatale ipoglicemia. Molti pazienti anziani con una recente insorgenza di malattia non sono stati educati a riconoscere i sintomi di ipoglicemia e, quindi, non li sanno trattare. In alcuni la risposta al glucagone è deficitaria, c'è inoltre una ridotta "awareness" dei sintomi di allarme autonomico, di conseguenza i primi sintomi vengono avvertiti solo in presenza di neuroglicopenia. Infine gli anziani presentano spesso deficit psicomotori per cui non riescono a rispondere in maniera efficace all'ipoglicemia.

Clinica

La presentazione clinica può avere nell'anziano aspetti multiformi⁽³⁸⁾. Può essere asintomatica e aspecifica manifestandosi solo con astenia, calo ponderale, instabilità dell'umore o piuttosto sintomatica presentandosi con i sintomi classici della malattia come sete, poliuria, nicturia, ma anche incontinenza urinaria, insonnia, affaticabilità muscolare, cadute notturne, infezioni ricorrenti e persistenti, prurito, disturbi e deficit cognitivi, depressione, disturbi visivi, sindromi algiche neurologiche, vascolari, artrosiche. Frequenti sono anche i quadri acuti con sindrome iperosmolare, ma anche, sebbene con minore frequenza, con sindrome chetoacidotica o con eventi cerebro-cardio-vascolari che rendono manifesta una patologia diabetica fin allora ignorata. Fra tutti i sintomi descritti nell'anziano appaiono più frequentemente l'astenia e la depressione, mentre con minore frequenza la poliuria e la polidipsia. La disidratazione può costituire un vero pericolo quando, sotto stimata o riferita ad altre cause, non viene riconosciuta e trattata.

Nuove complicanze

L'anziano presenta *aspetti peculiari che complicano notevolmente il quadro clinico e gestionale* di queste persone,

richiedendo un'attenzione specifica da parte di tutti gli operatori sanitari⁽¹⁹⁾.

Deterioramento cognitivo

Studi longitudinali dimostrano l'esistenza di un elevato rischio di demenza e declino cognitivo nel diabetico⁽³⁹⁾. Il diabete mellito può influire negativamente sulla funzione cognitiva attraverso molteplici meccanismi quali le alterazioni vascolari o i meccanismi extravascolari come accumulo di prodotti finali avanzati della glicosilazione, l'infiammazione e la formazione di grovigli neurofibrillari. L'insulina inoltre regola la plasticità delle sinapsi nella corteccia e nell'ippocampo (regioni associate all'apprendimento e alla memoria) ed è un regolatore delle funzioni sinaptiche e di neurotrasmettitori.

Il diabetico anziano è a rischio di declino cognitivo per diretto effetto tossico del glucosio che esercita un insulto osmotico sui neuroni ed è causa di stress ossidativo, ma anche per l'aumento della concentrazione dei prodotti avanzati della glicazione ossidativa che esercitano anch'essi un danno diretto. Al danno contribuiscono inoltre l'aumentato rilascio di citochine pro infiammatorie e la formazione di grovigli neurofibrillari a loro volta meno degradati perché l'insulino-resistenza riduce la sintesi di IDE (insulin degrading enzyme).

Una recente Metaanalisi di Lu F et al del 2009 ha valutato il rischio di demenza, vascolare e non, e di Alzheimer in pazienti diabetici. L'analisi è stata condotta solo su studi prospettici, escludendo quelli che presentavano outcome trasversali, particolare attenzione è stata posta ai criteri di diagnosi di diabete. Nella metaanalisi venivano esclusi gli studi in cui non vi era una valutazione dei fattori confondenti (come le complicanze cardiovascolari) o gli studi in cui fossero selezionate popolazioni particolari (quali i residenti di case di riposo).

La valutazione cognitiva negli studi ritenuti idonei ha evidenziato che il diabete mellito era associato ad un aumento del rischio di demenza per tutte le cause del 47%, del 39% di m. di Alzheimer e del doppio per cause vascolari. L'associazione era indipendente dalle comorbidità cardio-vascolari⁽²⁰⁾.

Particolarmente interessanti sono stati i risultati dell'Hisayama Study dove 1071 anziani sono stati sottoposti ad OGTT e seguiti per 15 anni (1988-2003). Tutti sono stati valutati per m. di Alzheimer, demenza vascolare e non, registrando coloro che, nel tempo, svilupparono diabete mellito. I risultati hanno evidenziato che i soggetti diabetici erano colpiti da demenza (vascolare e non) in maniera doppia rispetto ai non diabetici.

Ciò accadeva anche in coloro che avevano un OGTT indicativo di ridotta tolleranza glucidica, ma con normali valori a digiuno⁽²¹⁾. Questo conferma quanto già noto sul danno neurologico conseguente ad alterati livelli glicemici post-prandiali.

Lo studio Framingham⁽²²⁾ identifica il diabete mel-

lito come fattore di rischio indipendente per m. di Alzheimer quando, anziché considerare globalmente la popolazione studiata, analizza il sottogruppo di soggetti a basso rischio (negatività per l'allele 4 dell'apolipoproteina E e livelli plasmatici di omocisteina non elevati). Il possibile ruolo dell'età è emerso da un recente studio⁽²³⁾ in cui l'aumento del rischio di sviluppare la malattia di Alzheimer e demenza vascolare è particolarmente evidente quando la malattia diabetica esordisce prima dei 65 anni.

Diversi studi trasversali hanno evidenziato che l'iperglicemia, l'iperinsulinemia e l'insulino-resistenza influiscono negativamente sulla funzione cognitiva. Oltre all'Hbglicata, non deve essere trascurato infatti il ruolo dell'iperglicemia postprandiale sulla funzione cognitiva; l'iperglicemia postprandiale può determinare un danno diretto dei neuroni attraverso i prodotti finali della glicosilazione, o attraverso un danno indiretto macrovascolare su base aterosclerotica⁽²⁴⁻²⁵⁾. Un recente studio apparso su *Aging Cell* ha mostrato come nei topi geneticamente modificati un alterato metabolismo glucidico peggiori il fenotipo anziano e contribuisca contemporaneamente a innescare le prime alterazioni neurologiche nei giovani animali. Il team Salk ha dimostrato come un accumulo di beta amiloide e proteina tau negli astrociti sia responsabile dell'attivazione di proteine infiammatorie che insieme ai prodotti finali di glicazione determinano il danno neuronale⁽²⁶⁾.

Particolare importanza va data agli episodi di ipoglicemia. Non vi è evidenza che ripetuti episodi di ipoglicemia conducano a demenza⁽²⁷⁾, anzi alcuni studi dimostrano che ricorrenti e moderati episodi di ipoglicemia risolti hanno addirittura un effetto protettivo⁽²⁸⁾. Tuttavia è vero l'opposto cioè che nei pazienti con deterioramento cognitivo gli episodi di ipoglicemia sono più severi e potenzialmente fatali^(29,38). Le ipoglicemie sono responsabili di costi indiretti e diretti. I costi diretti sono sostenuti principalmente dai ricoveri ospedalieri e variano, in Europa, da un minimo di 1300 a 3200 euro per episodio grave (dati tratti da *Italian Barometer Diabetes Forum 2012*).

Depressione

La relazione tra diabete e depressione è bidirezionale. Le problematiche della malattia diabetica possono indurre verso uno stato depressivo. È vero altresì che la depressione è un fenotipo per una gamma di disturbi correlati allo stress che determinano un'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e del sistema autonomo con rilascio di citochine pro infiammatorie che favoriscono l'insulino-resistenza. La coesistenza della depressione nella persona diabetica peggiora nettamente la prognosi di entrambe rispetto alle singole malattie prese separatamente. Le persone affette da entrambe le patologie infatti presentano una maggiore ridotta percezione di salute rispetto a persone affette da depressione in comorbidità con altre patologie croniche⁽³⁰⁾. La

condizione depressiva deve essere identificata precocemente e trattata adeguatamente in modo che il soggetto diventi responsabile e protagonista all'autogestione della propria malattia con potenziali benefici sul controllo metabolico e migliore qualità di vita⁽³¹⁾.

Disabilità

La maggior parte degli studi condotti su tale argomento suggerisce che il diabete mellito si associ a un alto rischio di disabilità negli anziani. Il WHAS ha dimostrato che durante un periodo di osservazione di 3 anni le donne affette da diabete avevano una declino della performance fisica (38% per anno) e delle comuni attività della vita (ADL) maggiore rispetto alle non diabetiche⁽³²⁾. Anche nello *Study of Osteoporotic Fractures (SOF)*, condotto per 10 anni, i pazienti diabetici anziani presentavano un maggior declino nella velocità del cammino e nell'alzarsi dalla sedia per 5 volte consecutive⁽³³⁾. In egual modo lo studio *SALSA*, riguardante 1.789 anziani messicani americani condotto per 2 anni, ha dimostrato un maggior declino annuale delle abilità nelle attività quotidiane della vita nei soggetti affetti da diabete mellito⁽³⁴⁾, questa relazione rimaneva anche dopo l'analisi delle covariabili. In conclusione questi studi suggeriscono che il diabete risulta associato in modo indipendente al declino funzionale delle abilità negli anziani, compromettendone la qualità di vita. Per questo motivo assume particolare rilevanza la raccomandazione dell'European diabetes working party for older people 2004 (2[^]) che consiglia di effettuare negli anziani diabetici una accurata valutazione funzionale, ogni anno dopo i 65 anni, con test specifici che valutino le comorbidità, lo stato nutrizionale e la condizione sociale in modo da identificare precocemente eventuali limiti nella strategia di cura.

Cadute

È noto che il diabete mellito si associ ad un aumento delle cadute negli anziani, in particolar modo in coloro che fanno uso di insulina per l'aumentato rischio di ipoglicemie. Anche la neuropatia secondaria a deficit di B12 da Metformina o la polineuropatia presente in un terzo dei diabetici^(35,36) possono favorire l'instabilità posturale ed essere responsabili di cadute con le relative conseguenze fratturative. Diventa di particolare rilievo pertanto individuare i soggetti a rischio per turbe sensitive indicative di uno stato neuropatico. In aggiunta la riduzione dell'acuità visiva della percezione della profondità e del contrasto per la presenza di una retinopatia rappresentano comorbidità favorevoli le cadute⁽³⁷⁾.

Take home message

Il Diabete nell'anziano è un tipo di Diabete peculiare per:

- dati epidemiologici;
- elementi fisiopatologici legati all'invecchiamento, ad aspetti genetici e ambientali che condizionano

insulino-resistenza e insulino-deficienza in maniera diversa e anche in associazione;

- aspetti clinici multiformi;
- nuove complicanze;
- presenza in molti casi di fragilità, comorbidità, disabilità, scarsa compliance, situazioni socio-economiche sfavorevoli e difficoltà assistenziali;
- rischio di ipoglicemia e di effetti avversi iatrogeni.

In conclusione possiamo affermare che esiste un **diabete dell'anziano neodiagnosticato** accanto al **diabetico che invecchia** e che entrambi necessitano di un approccio personalizzato diagnostico-terapeutico-assistenziale.

Tutti noi dobbiamo modificare il nostro modo di agire nell'affronto del diabete in queste fasce d'età⁽³⁸⁾ e lavorare in "team" con gli altri operatori sanitari che si interessano dell'anziano.

Occorrono comunque ulteriori studi per tipizzare meglio la fisiopatologia del diabete all'esordio in età senile.

BIBLIOGRAFIA

1. Dati Istat anni 2000-2011 Il diabete in Italia VDAnews-
www.ask.com/Dati.
2. Graydon S Meneilly. Patophysiology of diabetes in The Elderly. In Diabetes in Old Age Third Edition, Edited by Alan J Sinclair, John Wiley e Son Ltd Ch 01 1-12, 2009.
3. Chang AM and Halter JB. Aging and insulin secretion. Am J PhysiolEndocrinolMetab 284 (1): E7-11, 2003.
4. De Rekeneire N, Peila R, Ding J, Colbert LH, Visser M, Shorr RI, Kritchevsky SB, Kuller LH, Strotmeyer ES, Schwartz AV, Vellas B, Harris TB. Diabetes, Hyperglycemia and inflammation in older individuals. Diabetes Care 29:1902-817, 2006.
5. Jeong-a Kim et al. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. Circulation Research 102:401-414, 2008.
6. Saini V. Molecular mechanism of insulin resistance in Type 2 diabetes mellitus. World J of diabetes July 15;1(3):68-75, 2010.
7. Paolisso et al. Changes in glucose turnover parameters and improvement of glucose oxidation after 4 week magnesium administration in elderly non insulin dependent (type II) diabetic patients. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 78:1510-15, 1994.
8. Solerte SB, Gazzaruso C, Bonacasa R, Rondanelli M, Zamboni M, Basso C, Locatelli E, Schifino N, Giustina A, Fioravanti M. Improvement of blood glucose control and insulin sensitivity during a long-term (60 weeks) randomized study with amino acid dietary supplements in elderly subjects with type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol 101(suppl):69E-77E, 2008.
9. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of Type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin N Engl J Med 346:393-403, 2002.
10. Steen E, Terry BM et al. Impaired insulin and insulin like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer disease- is this type 3 diabetes? J of Alzheimer disease vol 7, no 1:124-130, 1996.
11. Ewan C. McNay, Andrew K. Recknagel: Reprint of: 'Brain insulin signaling: A key component of cognitive processes and a potential basis for cognitive impairment in type 2 diabetes' Neurobiology of Learning and Memory 96:517-528, 2011.
12. Kreier F, Kaisbeek A, Sauerwein HP, Fliers E, Romijn JA, Buijs RM. "Diabetes of the elderly" and type 2 diabetes in younger patients: possibile role of the biological clock. Exp Gerontology 42 (1-2): 22-27, 2007.
13. Golden SH et al. Endogenous sex hormones and glucose tolerance status in postmenopausal women Journal of Clin Endocrinol and Metab April 1, vol 92, no4: 1289-1295, 2007.
14. Pelusi C et al. The significance of low testosterone levels in obese men. Current Obesity Report Vol 1 (4): 181-190, 2012;
15. Scheen AJ. Diabetes mellitus in the elderly: insulin resistance and/or impaired insulin secretion? Diabetes Metab Dec 31 spec no2:5S27-5S34, 2005.
16. Zhenwei Gong and Radhika H Muzumdar. Pancreatic Function, Type 2 Diabetes, and Metabolism in Aging. Inter J of Endocrinol art ID 320482 1-13, 2012.
17. Gu Z, Liu Y et al. Effect of aging on islet beta cell function and its mechanisms in Wistar rats Age 2011; 51:7: 2005-2011 epub.
18. Vaag A et al. Insulin secretion, insulin action and hepatic glucose production in identical twins discordant for non insulin dependent diabetes mellitus. J ClinInvest 95: 690-8,1995.
19. Cura del diabete in popolazioni specifiche Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010; www.aem-medi.it.
20. Feng-Ping Lu, Kun-Pei Lin, Hsu-KoKuo, Diabetes and the risk of Multi-System Aging Phenotypes: A Systematic Review and Meta-Analysis PLoS ONE, 2009http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0004144.
21. Ohara T et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community, The Hisayama Study. Neurology 77:1126-1134,2011.
22. Akomalafe a et. Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer Disease Resulte from the Framingham Study Arch Neurol 63(11):1551-1555, 2006.
23. Xu W et al. Mild and late-life diabetes in relation to the risk of dementia. A population s-based twin study. Diabetes 58(1):71 -77, 2009.
24. Abbatecola AM, Rizzo MR, Barbieri M, Gretta R, Arciello A, Laieta MT, Acampora R, Passariello, Cacciapuoti F, Paolisso G. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics - Neurology 67:235-240, 2006.
25. Abbatecola AM, Paolisso G. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Memory in Diabetes (Accord-Mind) trial- response - Diabetes Care 32 (8): e 102, 2009.
26. Currais A, Prior M, Lo D, Jolivald C, Schubert D, Maher P. Diabetes exacerbates amyloid and neurovascular pathology in aging accelerated mice Aging Cell. Dec;11(6):1017-26, 2012.
27. Zubin Punthakeet. Poor Cognitive Function and Risk of Severe Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. Diabetes Care 35:787-793, 2012.
28. Puente EC. Recurrent moderate Hypoglycemia ameliorates brain damage and cognitive dysfunction induced by severe hypoglycemia. Diabetes Apr59(4):1055-1062, 2010.
29. Cole A. Molecular connexions between dementia and diabetes. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 31:1046-1063, 2007.
30. Moussavi et al. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys . Lancet 370:851-858, 2007.

31. Lloyd CE et al. The epidemiology of depression and diabetes. In: Depression and Diabetes W, Maj M, Sartorius N (eds) Lloyd UK. 10.1002/9780470667309.ch1, 2010.
32. Volpato S, Ferrucci L, Blaum C, Ostir G, Coppola Annet, et al. Progression of lower-extremity disability in older women with diabetes: the Women's Health and Aging Study. *Diabetes Care* 26:70-75, 2003.
33. Forrest KY, Zmuda JM, Cauley JA. Correlates of decline in lower extremity performance in older women: A 10 year follow up study. *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 61:1194-1200, 2006.
34. Wu Jh, Haan MN, Liang J, Ghosh D, Gonzalez HM, et al. Diabetes as a predictor of change in functional status among older Mexican Americans: a population-based cohort study. *Diabetes Care* 26: 314-319, 2003.
35. Berlie HD, Garwood CL Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly. *Ann Pharmacother* 44:712-7, 2010.
36. Vinik AI, Strotmeyer ES, Nakave AA, Patel CV. Diabetic neuropathy in older adults; *Clin Geriatr Med* 24: 407-435,2008;
37. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Attebo K. Visual impairment and falls in older adults: the Blue Mountains Eye Study. *J Am Geriatr Soc* 46:58-64, 1998.
38. Marnini P. Invecchiamento e Diabete, 24 Ore Sanità, cap IV, pag. 45-53, Marzo 2010 (Atti II° Report Changing Diabetes Barometer, Roma 25-26 marzo 2010<http://www.changingdiabetesbarometeritaly.com/pdf/aprile-2010/sole-24-ore-2010.pdf>).
39. Allen KV et al. The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations, *Eur J Pharmacol* 19,490,169-75, 2004.