

## La terapia farmacologica del diabete mellito nell'anziano



G. Felace<sup>1</sup>, R. Candido<sup>2</sup>

giuseppe.felace@alice.it

<sup>1</sup> Diabetologia Presidio di Spilimbergo - Azienda Ospedaliera S.Maria degli Angeli - Pordenone

<sup>2</sup> S.O.S.Centro Diabetologico Distretto 3 - A.S.S. I Triestina

**Parole chiave:** Anziano diabetico, Trattamento farmacologico, Ipoglicemizzanti orali, Insulina

**Key words:** Diabetes in Elderly, Diabetes Care, Farmacologic Treatment, Oral Antidiabetic Drugs, Insulin

Il Giornale di AMD, 2013;16; S1: 20-28

### Riassunto

Il Diabete mellito è molto frequente nella popolazione anziana come documentato anche dagli Annali AMD in cui oltre la metà dei pazienti assistiti dai Centri Diabetologici Italiani ha un'età > a 65 anni.

L'eterogeneità clinica con la quale la malattia diabetica si presenta in questa tipologia di popolazione, unitamente al contesto culturale, economico e sociale impongono una attenta valutazione multidimensionale del paziente al fine di disegnare gli obiettivi e la strategia terapeutica più appropriati.

La migliore qualità della vita possibile, il controllo dell'iperglicemia e dei suoi sintomi, il mantenimento di un buono stato di salute e la prevenzione delle complicanze micro e macrovascolari rappresentano gli obiettivi generali del trattamento.

Gli obiettivi metabolici possono essere ambiziosi per pazienti in buone condizioni generali e lunga aspettativa di vita, meno restrittivi per pazienti fragili e/o con gravi comorbidità.

La scelta terapeutica privilegerà i farmaci che non provocano ipoglicemia, evento particolarmente temibile nell'anziano, ed in questa ottica Metformina, DPP4-i e Acarbose rappresentano le opzioni migliori. Quando si renda necessario l'uso dell'insulina andrà valutata con molta attenzione la capacità di gestione da parte del paziente di tale terapia. Gli Analoghi dell'insulina sembrano essere più vantaggiosi rispetto all'insulina umana per il minor rischio ipoglicemico e per la maggior maneggevolezza.

### Summary

Diabetes Mellitus is highly prevalent in the elderly, and in AMD Annals almost 60% of patients followed by Italian Diabetic Clinics are aged 65 years or older.

A Comprehensive Geriatric Assessment is very important to identify comorbidities, functional status, cognitive impairment, nutritional assessment and social/economic environment and therefore to plan the most suitable therapeutic targets and strategies.

The best quality of life, control of hyperglycemia and its symptoms, good health status and prevention of micro and macrovascular complications are the general aims of the treatment. The metabolic goals are variable in function of life

expectancy, comorbidities, cognitive status, frailty, ability to self-manage: for older patients with single system involvement (free of other major comorbidities), a target HbA1c range of 7-7.5% should be aimed for; instead for frail patients where the hypoglycaemia risk is high and symptom control and avoidance of metabolic decompensation is the goal, the target HbA1c range should be 7.6-8.5%.

Metformin, DPP4 inhibitors and Acarbose are the drugs to prefer in order to their feature to avoid hypoglycemia. When oral agents fail to lower glucose levels adequately, Insulin Analogues rather human insulin represent a good choice for their easy handling and minor risk of hypoglycemia.

### Introduzione

Il diabete mellito è una patologia molto frequente nell'anziano con percentuali di prevalenza che possono essere anche superiori al 20% in persone ultrasessantenni<sup>(1)</sup>. Negli Annali AMD<sup>(2)</sup> i pazienti affetti da diabete mellito con età > a 65 anni rappresentano ben oltre la metà dei pazienti assistiti dai Centri Diabetologici italiani.

In Italia viene definita "anziana" la persona di età compresa tra 65 e 75 anni, "vecchia" quella con un'età superiore a 75 anni e fino a 85 anni, grande vecchio è la persona con più di 85 anni.

A prescindere da questi criteri anagrafici, il termine "Anziano con diabete mellito" è, comunque, un termine generico che sottintende una grande varietà di situazioni: la malattia diabetica può essere di nuova insorgenza in età senile oppure può essere stata diagnosticata molti anni prima; possono essere presenti o meno complicanze micro- e macrovascolari; possono coesistere comorbidità, disabilità o fragilità che condizionano diverse aspettative di vita; il contesto culturale, economico e sociale del paziente, non da meno, può influenzare in maniera significativa gli obiettivi e la strategia terapeutica.

Alla luce di queste considerazioni e prima di approntare una strategia terapeutica il paziente anziano con diabete mellito dovrebbe ricevere una valutazione

multidimensionale geriatrica, intesa nella sua accezione più ampia, che valuti: salute fisica, stato cognitivo, stato psico-emozionale, stato funzionale, condizione socio-economica, ambiente di vita

## Gli obiettivi strategici della terapia

Gli obiettivi "generali" della terapia del diabete nel paziente anziano dovrebbero comprendere<sup>(3)</sup>:

- il controllo dell'iperglicemia e dei suoi sintomi
- il mantenimento di un buono stato di salute
- la migliore qualità di vita possibile
- la prevenzione ed il trattamento delle complicanze micro- e macrovascolari

Esiste un certo grado di incertezza sul fatto che un intervento efficace sul controllo glico-metabolico possa tradursi in un sicuro beneficio sulla prevenzione delle complicanze (micro e macro) in queste fasce di età, perché non esistono trial che abbiano testato gli effetti di un buon controllo glicemico in pazienti con età > a 70-75 anni.

Inoltre I trial clinici di intervento<sup>(4,5)</sup> hanno dimostrato che sono necessari almeno 8-10 anni di buon controllo glicemico per ridurre le complicanze microvascolari (retinopatia e nefropatia) mentre 2-3 anni di un migliore controllo dei valori pressori<sup>(6,7)</sup> e dell'assetto lipidico<sup>(8,9)</sup> sono sufficienti per i benefici sull'incidenza di eventi cardiovascolari (CV), anche nei pazienti anziani<sup>(10-12)</sup>.

Può succedere, evenienza non infrequente, che il paziente diabetico anziano presenti una o più comorbidità e debba assumere una politerapia; condizioni, entrambe, che rendono il paziente anziano più fragile e pronò all'ipoglicemia, agli effetti collaterali e alle interazioni tra farmaci. Il rischio di grave ipoglicemia, potenzialmente fatale, raddoppia nel grande anziano che assume farmaci per il diabete e politerapie<sup>(13,14)</sup>.

Una indagine statunitense<sup>(15)</sup> ha rilevato che 4 classi di farmaci (warfarin, insulina, antiaggreganti e ipoglicemizzanti orali) determinano, a causa dei loro effetti avversi (spesso sovradosaggio non intenzionale), oltre 2/3 dei ricoveri in dipartimento di emergenza in una popolazione anziana di età superiore ai 65 anni.

È evidente, alla luce di tutte queste considerazioni, che il paziente anziano con diabete rappresenta l'esempio paradigmatico di un "patient-centered-approach" nella strategia terapeutica della malattia diabetica, messaggio recentemente lanciato in un position statement congiunto di ADA e EASD<sup>(16)</sup>.

Perciò schematicamente potremo perseguire obiettivi di emoglobina glicata ambiziosi (< 7%-7,5%) per pazienti autosufficienti, con condizioni generali buone e aspettativa di vita di almeno 8-10 anni; obiettivi meno restrittivi (< 8,0-8,5%) per pazienti più fragili con importanti comorbidità o con una aspettativa di vita breve<sup>(17,18)</sup>.

Gli obiettivi metabolici vanno perseguiti in sicurezza, evitando o cercando di ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia; in questa ottica il recente Position Statement congiunto di IAGG (International Association of Gerontology and Geriatrics), EDWOP (European

Diabetes Working Party Older People) e ITFED (International Task Force of Experts in Diabetes)<sup>(19)</sup> sconsiglia il perseguimento di una glicemia a digiuno < a 6,0 mmol/L (**Not below 6** - 108 mg/dl) e di non iniziare un trattamento ipoglicemizzante se la glicemia a digiuno non è stabilmente > 7,0 mmol/L (**NOT before 7** - 126 mg/dl). Andranno, perciò, privilegiati i farmaci che non provocano ipoglicemia.

## Quali farmaci usare?

### Metformina

La **Metformina** è un'opzione terapeutica fondamentale nel trattamento del Diabete, in tutte le fasi della malattia diabetica, anche nei pazienti anziani<sup>(20)</sup>. Il suo meccanismo d'azione predominante è la riduzione della produzione epatica di glucosio<sup>(21,22)</sup>, agendo così nel migliorare la glicemia a digiuno. Il farmaco, oltre a migliorare il controllo glico-metabolico, sembra avere effetti sul metabolismo lipidico, sulla funzione endoteliale e su altri fattori di rischio CV<sup>(23-26)</sup>. È un farmaco che non provoca ipoglicemia e ha dimostrato di ridurre l'incidenza di eventi CV in trial clinici randomizzati<sup>(4)</sup>. È generalmente ben tollerata se la titolazione del farmaco avviene con gradualità.

La Metformina e gli insulino-sensibilizzanti in generale sembrerebbero, inoltre, attenuare la perdita di massa muscolare magra (sarcopenia)<sup>(27)</sup>, fenomeno estremamente frequente nella popolazione anziana

L'AIFA<sup>(28)</sup> in un comunicato del luglio 2011 sconsiglia l'uso del farmaco per valori di Volume del Filtrato Glomerulare (GFR) < 60 ml/min e nelle condizioni cliniche di ipossia tissutale per il rischio di acidosi lattica. Peraltro, in antitesi con quanto suggerito dall'AIFA, alcuni trial clinici hanno dimostrato un beneficio dell'uso della Metformina nel ridurre l'incidenza di eventi CV e la mortalità in pazienti con GFR compreso fra 30 e 60 ml/min<sup>(29)</sup>; una revisione sistematica della Cochrane<sup>(30)</sup> non avrebbe evidenziato per la metformina un rischio maggiore di acidosi lattica rispetto ad altri farmaci ipoglicemizzanti e secondo alcuni Autori è la condizione stessa di diabete mellito a predisporre ad un rischio maggiore di acidosi lattica<sup>(31)</sup>. Infine sempre più numerosi trials evidenziano un uso sicuro e vantaggioso (in termini di hard end-point) della metformina nei pazienti affetti da scompenso cardiaco<sup>(32-34)</sup>.

In una recente review sull'uso della Metformina in corso di funzionalità renale ridotta, Lipska et Al<sup>(35)</sup> consigliano di continuare l'uso del farmaco per valori di GFR compresi fra 60 e 45 ml/min con un monitoraggio della creatinemia ogni 3-6 mesi; un dimezzamento del dosaggio per valori di GFR compreso fra 45 e 30 ml/min con monitoraggio della creatinemia ogni 3 mesi; la sospensione del farmaco per valori di GFR < a 30 ml/min. Gli stessi autori suggeriscono, inoltre, particolare cautela in pazienti con significative fluttuazioni della funzionalità renale in anamnesi, in pazienti a rischio consistente di brusco deterioramento della funzionalità renale; in pazienti già in trattamento con potenti diuretici o farmaci nefrotossici.

Anche le Linee Guida NICE 2009 consentono l'uso della Metformina fino a 30 ml/min di GFR<sup>(36)</sup>.

Un altro aspetto recentemente venuto alla ribalta (sebbene noto da molti anni) riguarda il possibile deficit nell'assorbimento di vitamina B12 (vitB12) connesso all'uso della Metformina<sup>(37)</sup>.

Tale deficit può essere responsabile di insorgenza di anemia megaloblastica e/o degenerazione assonale.

Mentre l'anemia è reversibile con la supplementazione farmacologica di vitB12, i disturbi neurologici sembrano essere irreversibili, anche dopo correzione del deficit. Resta evidente come questo aspetto possa essere di particolare interesse per i pazienti anziani, già prони in taluni casi al rischio di malnutrizione.

Una recente review<sup>(38)</sup> consiglia il dosaggio di folati e vit B12 prima di iniziare la terapia con Metformina e ad intervalli successivi di 1-2 anni; ed una supplementazione annuale di 1.000 mcg di Cianocobalamina al fine di prevenire il deficit.

Nell'evenienza di una diagnosi di anemia macrocitica e/o neuropatia da deficit di vitB12 relata ad uso di Metformina, il farmaco va sospeso e va instaurato trattamento con Cianocobalamina preferibilmente per via parenterale.

### Farmaci che agiscono sul sistema delle Incretine

Le Incretine (GLP-1 e GIP) sono ormoni peptidici prodotti dal piccolo intestino (digiuno e ileo) in risposta al pasto e che sono in grado di regolare l'omeostasi del glucosio attraverso vari meccanismi: stimolando la biosintesi e la secrezione di insulina (in modo glucosio dipendente, minimizzando pertanto il rischio di ipoglicemia), inibendo la secrezione di glucagone e rallentando lo svuotamento gastrico. La loro azione viene esplicata attraverso l'interazione con uno specifico recettore; la durata d'azione è breve (minuti) perché vengono rapidamente inattivati da un enzima, la dipeptidilpeptidasi-4 (DDP-4)<sup>(39)</sup>.

Possiedono altri effetti: riducono l'introito alimentare provocando calo di peso; in modelli sperimentali avrebbero dimostrato un effetto trofico/rigenerativo sulle beta cellule.

Molto interessanti, inoltre, gli effetti sul sistema cardiovascolare: GLP-1 ha dimostrato di indurre natriuresi<sup>(40)</sup> in persone sane e pazienti obesi insulino-resistenti; di migliorare la funzione endoteliale in pazienti diabetici con coronaropatia stabile<sup>(41)</sup>; di ridurre l'area infartuale in modelli animali<sup>(42)</sup>; di ridurre la produzione di piruvato e lattato durante ischemia e riperfusione in modelli animali<sup>(43)</sup>; di migliorare la funzione ventricolare in animali e pazienti<sup>(44-46)</sup>.

Il sistema incretinico è disfunzionante nel paziente affetto da diabete mellito tipo 2<sup>(47,48)</sup> e nel paziente diabetico anziano sono particolarmente espressi il deficit di secrezione insulinica e l'iperglicemia<sup>(49,50)</sup>.

Per la sua breve emivita il GLP-1 "nativo" dovrebbe essere somministrato in infusione continua; per sopperire a questo limite la ricerca farmacologica ha sviluppato due approcci terapeutici:

- Farmaci Analoghi/Agonisti del GLP-1 che non vengono inattivati dalla DPP-4
- Inibitori della DPP-4 che prolungano l'emivita del GLP-1 endogeno

### Gli Analoghi/Agonisti del GLP-1

Al momento attuale in Italia sono disponibili Exenatide e Liraglutide, entrambi da somministrare per via sottocutanea.

L'Exenatide è un peptide di 39 aminoacidi che per la sua emivita deve essere somministrato 2 volte al giorno, 30 - 60' prima del pasto. Ha dimostrato la sua efficacia in aggiunta a Metformina<sup>(51-53)</sup>, alle Sulfoniluree<sup>(54)</sup>, a Glitazone<sup>(55)</sup> o a terapia di combinazione<sup>(56,57)</sup>; con effetti sul controllo glico-metabolico pari a quelli ottenuti con Insulina Glargine<sup>(58)</sup> o analoghi rapidi premiscelati<sup>(59)</sup>.

La Liraglutide è un analogo del GLP-1 che ha una lunga emivita e può essere somministrato una volta al giorno, indipendentemente dal pasto. Anche la Liraglutide ha dimostrato la sua efficacia sul controllo glico-metabolico in aggiunta o in confronto a Sulfonilurea<sup>(60,61)</sup>, in confronto a Glitazone<sup>(60)</sup>, in aggiunta a Metformina<sup>(62)</sup>, oppure a Metformina + Glitazone<sup>(63)</sup>, in confronto a Insulina Glargine<sup>(64)</sup> o in confronto a Exenatide<sup>(65)</sup>.

Una revisione sistematica della Cochrane ha confermato l'efficacia della terapia a base di Analoghi/Agonisti del GLP-1, pur sottolineando che al momento mancano dati a lungo termine sulla prevenzione delle complicanze<sup>(66)</sup>. L'effetto sulla omeostasi glicemica è prevalente sulla glicemia post-prandiale, con un abbassamento della emoglobina glicata di circa 1-1,5%; il calo può essere più consistente se il trattamento viene iniziato a valori elevati di emoglobina glicata<sup>(66-68)</sup>.

Gli effetti collaterali (più frequenti nelle prime settimane di trattamento) sono rappresentati da nausea, vomito e diarrea e si manifestano nel 10-20% dei casi, costituendo spesso motivo di interruzione del trattamento.

L'uso degli Analoghi del GLP-1 consente di minimizzare il rischio di ipoglicemia e di ottenere spesso un calo di peso, ambedue fattori di sicuro interesse; inoltre potrebbe influire favorevolmente sull'incidenza di eventi cardiovascolari come suggerito da studi retrospettivi<sup>(69)</sup> o metanalisi<sup>(70)</sup>.

Tuttavia l'esperienza clinica di trattamento farmacologico con Analoghi/Agonisti del GLP-1 in persone diabetiche anziane è limitata e la stessa scheda tecnica delle 2 molecole presenti in Italia sottolinea questo concetto, consigliando particolare cautela per i soggetti ultrasettantenni. In questi pazienti, inoltre, il calo di peso che spesso si associa all'uso di questi farmaci non è un obiettivo primario della terapia né sicuramente sempre vantaggioso<sup>(71,72)</sup>.

### Gli Inibitori della DPP-4

Sono molecole che inibendo la degradazione dell'enzima DPP-4 prolungano l'emivita plasmatica del GLP1 endogeno<sup>(73)</sup>.

Al momento attuale, in Italia sono presenti in commercio Sitagliptin, Vildagliptin e Saxagliptin, tutti farmaci somministrabili per os.

I dati più recenti evidenziano una efficacia sul controllo glico-metabolico leggermente inferiore rispetto agli altri ipoglicemizzanti orali<sup>(68,74)</sup> (calo della emoglobina glicata intorno allo 0,8% in monoterapia) agendo

prevalentemente sulla glicemia post-prandiale, senza provocare ipoglicemia.

Altri dati particolarmente interessanti riguardano la neutralità sul peso corporeo<sup>(74,75)</sup>, il "risparmio" sulla beta-cellula (dato finora dimostrato esclusivamente in dati sperimentali)<sup>(76)</sup> e la maggiore efficacia clinica nei pazienti anziani<sup>(77)</sup>, presumibilmente per le peculiari caratteristiche fisiopatologiche del diabete di questi pazienti in cui sono maggiormente espressi il deficit secretivo di insulina e l'iperglucagonemia<sup>(49,50)</sup>. Anche in Italia il monitoraggio AIFA ha rilevato come fossero proprio i pazienti ultrasettantenni a giovare di questo trattamento.

Probabilmente sono i soli farmaci ipoglicemizzanti a poter vantare dei trial di intervento su pazienti di età superiore ai 65 e nel caso del vildagliptin, anche nei pazienti con più di 75 anni<sup>(78-80)</sup>.

I DDP-4 inibitori sono farmaci che possono essere usati, a dosaggio ridotto, con un buon profilo di sicurezza, fino a gradi estremi di insufficienza renale<sup>(81-84)</sup>, anche in emodialisi<sup>(85)</sup>.

Recenti metanalisi hanno dimostrato, inoltre, possibili effetti benefici sull'assetto lipidico<sup>(86)</sup>, sul rischio cardiovascolare<sup>(87)</sup> e sulla incidenza di fratture<sup>(88)</sup>.

Oltre quattro anni di uso nella pratica clinica quotidiana hanno permesso di documentare un eccellente profilo di sicurezza, escludendo aumentato rischio di morte per tutte le cause, di neoplasie, di pancreatiti e di importanti seri eventi avversi<sup>(74,89)</sup>.

Tutte queste caratteristiche ne fanno una classe da considerare di prima linea nel trattamento del paziente diabetico anziano, in aggiunta o in alternativa alla Metformina.

## Glitazoni

I **Glitazoni** (o Tiazolidinedioni) sono farmaci che agiscono come agonisti del recettore PPAR- $\gamma$  esplicando una azione insulino-sensibilizzante<sup>(90)</sup>. Al momento attuale l'unico Tiazolidinedione rimasto in commercio è il Pioglitazone; infatti il Rosiglitazone è stato sospeso in Europa e soggetto a severe restrizioni negli USA a causa dell'aumentato rischio di incorrere in eventi cardiovascolari<sup>(91)</sup>.

Il Pioglitazone dimostra una efficacia simile alle altre terapie orali, sia in monoterapia che in associazione<sup>(67)</sup>. Richiede una monosomministrazione giornaliera, non provoca ipoglicemie ed il suo massimo effetto viene raggiunto in un arco di 4-6 settimane; inoltre il suo uso è consentito fino ad estreme riduzioni del volume del filtrato glomerulare<sup>(92)</sup>: tutte caratteristiche di particolare interesse nella gestione del diabete del paziente anziano.

L'uso del Pioglitazone, oltre a non provocare ipoglicemia, sembrerebbe apportare benefici sul profilo di rischio cardiovascolare, aumentando il colesterolo HDL e abbassando i trigliceridi<sup>(90)</sup> e riducendo la progressione delle placche aterosclerotiche<sup>(93)</sup>. Un ampio Studio (PROACTIVE)<sup>(94-96)</sup> ha evidenziato una riduzione di alcuni eventi CV (IMA non fatale, ictus, mortalità generale) in un arco di 3 anni con l'uso di Pioglitazone in pazienti diabetici ad elevato rischio cardiovascolare.

Gli eventi avversi sono rappresentati da: aumento ponderale, ritenzione idrica e scompenso cardiaco<sup>97</sup>, riduzione della densità ossea e aumentato rischio di fratture

(donne)<sup>(98)</sup>, aumentato rischio per carcinoma vescicale (maschi)<sup>(99)</sup> e aumentato rischio di edema maculare<sup>(100)</sup>.

L'età non modifica sostanzialmente la farmacocinetica del pioglitazone che quindi può essere un'alternativa alla metformina. D'altra parte, gli eventi avversi sopra menzionati suggeriscono una attenta valutazione clinica ed anamnestica ed una certa prudenza soprattutto nei pazienti con età > 75 anni.

## Acarbosio

L'**Acarbosio**, inibendo l'alfaglucosidasi, ritarda l'assorbimento gastrointestinale dei carboidrati, agendo, così, sulle escursioni glicemiche post-prandiali. L'efficacia sulla emoglobina glicata è minore rispetto ad altri farmaci, potendosi quantificare intorno al 0,6-0,7%<sup>(67)</sup>. Non provoca ipoglicemie ed è neutro sul peso corporeo.

Richiede somministrazioni giornaliere multiple e particolare attenzione nella progressione del dosaggio farmacologico che va iniziato partendo da dosaggi molto bassi e progredendo gradualmente, al fine di limitare i frequenti e fastidiosi effetti collaterali (flatulenza e diarrea) che sovente limitano l'adesione alla terapia. Tutti questi fattori possono limitare la scelta terapeutica dell'Acarbosio nel paziente anziano.

Può essere utilizzato in pazienti con insufficienza epatica e renale (fino a 30 ml/min di GFR)<sup>(92)</sup>.

Una discussa metanalisi<sup>(101)</sup> avrebbe evidenziato un beneficio sugli eventi cardiovascolari nei pazienti che assumevano l'Acarbosio (età media 61  $\pm$  10 anni), ma una più recente revisione sistematica<sup>(102)</sup> non ha confermato questo beneficio.

## Sulfoniluree

Le **Sulfoniluree** agiscono stimolando la secrezione insulinica, in maniera glucosio indipendente, da parte delle beta cellule. Si tratta di una classe eterogenea di molecole con diversa emivita e metabolismo.

Rappresentano una classe farmacologica molto prescritta nel panorama diabetologico italiano, da sole o in associazione alla Metformina, anche nelle fasce di pazienti più anziani. Negli Annali AMD Anziani 2012 tra i pazienti di età > a 75 anni che hanno una emoglobina glicata < 6,5% e sono in monoterapia, oltre il 30% sono trattati con una Sulfonilurea<sup>2</sup>.

Le Sulfoniluree determinano un aumento del peso corporeo e accentuano il fenomeno dell'esaurimento delle beta cellule, probabilmente legato ad una aumentata apoptosi cellulare<sup>(103)</sup>, conducendo più velocemente al fallimento terapeutico rispetto ad altre classi di farmaci<sup>(104)</sup>.

Possono provocare ipoglicemia e questo aspetto le penalizza alquanto nella strategia terapeutica del paziente anziano, nel quale un evento ipoglicemico può avere conseguenze importanti (crisi anginose, aritmie, cadute). La probabilità di incorrere in ipoglicemie e ipoglicemie severe è diversa a seconda della Sulfonilurea usata, essendo massima per la glibenclamide e minima per gliacizide<sup>(105,106)</sup>.

Diverse Linee Guida<sup>(20,107)</sup> sconsigliano nel paziente diabetico anziano l'uso della Glibenclamide per la sua lunga durata d'azione e quindi per il maggior rischio di

ipoglicemia; un altro aspetto negativo di questa molecola riguarda il suo effetto sul preconditionamento ischemico<sup>(108)</sup> che potrebbe aumentare il rischio di incorrere in eventi coronarici. Questa ultima questione rimane molto dibattuta con alcuni studi retrospettivi che dimostrano un rischio aumentato<sup>(109,110)</sup>, mentre altri (sempre retrospettivi) evidenzerebbero un rischio pari a quello di altre sulfoniluree<sup>(111)</sup>, quando associate alla Metformina. L'unico trial di intervento in cui la Glibenclamide è stata associata alla Metformina (UKPDS)<sup>(4)</sup> ha mostrato un aumento degli eventi CV nei pazienti trattati con tale associazione, anche se l'esiguità numerica dei pazienti arruolati lascia margini di incertezza nelle conclusioni.

Nello studio ADVANCE<sup>(112)</sup>, trial drug-based con un consistente numero di pazienti arruolati (età media 66 anni ± 6), l'incidenza di ipoglicemie nel braccio di intervento (che prevedeva l'uso di Gliclazide) è stata molto bassa confrontata con quella avvenuta in altri grossi trials, l'aumento di peso non è stato significativo e, soprattutto, non si sono visti incrementi sulla mortalità e sugli eventi cardiovascolari: tutti questi dati rendono, probabilmente, la gliclazide la sulfonilurea di prima scelta nel paziente anziano.

## Metiglinidi

Le **Glinidi** (Repaglinide e Nateglinide) sono farmaci insulino-secretori, strutturalmente differenti dalle sulfoniluree, che agiscono su recettori beta-cellulari differenti. L'azione ipoglicemizzante delle glinidi è rapida e transitoria e ciò le rende particolarmente utili, in alternativa alle sulfoniluree, nei pazienti anziani in cui si vogliono controllare le iperglicemie post-prandiali e nel contempo limitare il rischio di eventi ipoglicemici inter-prandiali. La possibilità di assumere le Glinidi subito prima del pasto e di ometterne la somministrazione se il pasto viene saltato, ne fanno il farmaco secretagogo di elezione per quei pazienti anziani che hanno regimi alimentari irregolari.

Possono essere somministrate fino ad estremi gradi di riduzione del filtrato glomerulare<sup>(92)</sup>.

Tuttavia va sottolineato che la scheda tecnica della repaglinide (unica glinide presente sul mercato italiano) non raccomanda l'uso del farmaco in pazienti di età > 75 anni e che non sono stati effettuati studi di associazione con insulina, glitazoni, sulfoniluree e acarbose.

L'uso di Repaglinide, sempre secondo la scheda tecnica, potrebbe essere associato ad una aumentata incidenza di sindrome coronarica acuta, probabilmente per un effetto sul preconditionamento ischemico<sup>(113)</sup>.

## La terapia insulinica

L'insulina rappresenta una importante opzione terapeutica nel soggetto anziano in considerazione del fatto che l'età, il declino della funzione beta-cellulare correlato alla durata della malattia e la frequente coesistenza di comorbidità che possono controindicare l'uso degli ipoglicemizzanti orali rendono altamente probabile che il paziente anziano debba ricorrere al trattamento insulinico. La gestione della terapia insulinica è particolarmente delicata nel soggetto anziano poiché al di là delle caratteristiche d'azione dei diversi tipi di insulina va considerata

con molta attenzione la capacità di gestione da parte del paziente di tale terapia e di conseguenza vanno personalizzate il numero di iniezioni e lo schema terapeutico più idoneo, va attentamente valutato il rischio ipoglicemico ed il giusto presidio da adottare (a volte l'uso della penna può fare la differenza). Pochi sono gli studi che hanno valutato l'utilizzo dell'insulina esclusivamente nella popolazione anziana per cui gran parte delle raccomandazioni fanno riferimento al confronto tra diverse strategie di trattamento insulinico nei soggetti più giovani. I punti chiave nella gestione della terapia insulinica nel paziente anziano possono essere così riassunti<sup>(114,115)</sup>:

- utilizzare insuline che possano uniformarsi il più possibile al **profilo fisiologico dell'insulino-secrezione**;
- utilizzare **insuline con alta riproducibilità d'azione**;
- utilizzare insuline con **assente o basso rischio** di indurre manifestazioni **ipoglicemiche**;
- utilizzare **insuline prandiali ad azione "ultrarapida"** in associazione a basal-bolus.

Il trattamento con una insulina basale è generalmente la prima scelta raccomandata nella popolazione anziana in considerazione della sua dimostrata efficacia, della sua semplicità di gestione, della monosomministrazione giornaliera e del minor rischio di indurre ipoglicemie rispetto al trattamento con insuline pre-miscelate o con analoghi rapidi<sup>(115-119)</sup>. Questa è anche la raccomandazione suggerita nel recente Position Statement congiunto di IAGG (International Association of Gerontology and Geriatrics), EDWOP (European Diabetes Working Party Older People) e ITFED (International Task Force of Experts in Diabetes)<sup>(19)</sup> nel quale viene rilevato come un regime insulinico basale associato o meno agli ipoglicemizzanti orali risulta preferibile in quanto più sicuro in termini di rischio ipoglicemico rispetto ad un regime basal-bolus o con insuline pre-miscelate. Analogamente anche il recente position statement congiunto di ADA e EASD<sup>(16)</sup> suggerisce nel paziente con diabete di tipo 2 di iniziare il trattamento insulinico con una insulina basale in quanto strategia più flessibile e meno complessa e quindi preferibile nel soggetto anziano. Pur non essendo molti gli studi di confronto tra le diverse insuline basali nell'anziano si può sostenere che gli analoghi basali (glargine, detemir e lisproprotaminata) a parità di efficacia sono più vantaggiosi per il minor rischio ipoglicemico rispetto all'insulina NPH e per la maggior maneggevolezza<sup>(16,114,115)</sup>. Gli analoghi basali garantiscono infatti un assorbimento più riproducibile che associato all'assenza di picco d'azione determina una minore variabilità glicemica. In aggiunta il minor rischio di ipoglicemia e la maggior durata d'azione di queste insuline permettono un minore ricorso a multiple somministrazioni giornaliere.

Per quest'ultima ragione gli analoghi basali possono offrire particolari vantaggi nei pazienti anziani che necessitano dell'assistenza di un "care giver" o nei pazienti istituzionalizzati.

In considerazione del progressivo declino della funzione beta-cellulare l'aggiunta all'insulina basale di una

insulina prandiale può rendersi necessaria nel paziente anziano. In questo caso le insuline pre-miscelate possono rappresentare una valida alternativa ad un schema basal-bolus. Nel paziente anziano le preparazioni pre-miscelate sono in genere meglio accettate, di più semplice utilizzo, in grado di garantire una maggior accuratezza della dose e gravate da un minor rischio ipoglicemico rispetto al regime basal-bolus o ai singoli analoghi rapidi. Le formulazioni pre-miscelate con gli analoghi risultano più vantaggiose rispetto alle miscele con insulina umana<sup>(115,120)</sup> garantendo una maggior rapidità d'azione, una minor durata d'azione ed un minor rischio ipoglicemico. Un'ulteriore opzione terapeutica in questa fase è rappresentata dall'aggiunta alla terapia insulinica basale di una iniezione di analogo rapido in occasione del pasto più consistente che determina quindi la maggior escursione glicemica, così detto schema basal-plus<sup>(121,122)</sup>. Sebbene un regime con multiple iniezioni di insulina tipo basal-bolus può risultare difficile da gestire nella popolazione anziana questo potrebbe esser appropriato nei soggetti anziani con conservate capacità funzionali e cognitive. Il vantaggio di tale schema è quello di garantire un miglior controllo delle glicemie post-prandiali ma presenta alcuni svantaggi come quello di richiedere un autocontrollo più frequente, una titolazione della dose più accurata per essere efficace, multiple somministrazioni e maggior rischio di ipoglicemia. Qualora si opti per uno schema basal-bolus l'utilizzo degli analoghi rapidi (Lispro, Aspart, Glulisina) offre particolari vantaggi nella popolazione anziana in quanto:

- 1) garantiscono una maggior **flessibilità** essendo somministrabili prima, durante o dopo i pasti;
- 2) presentano un picco d'azione fisiologico, dose e sede indipendente garantendo una **migliore glicemia dopo il pasto**;
- 3) hanno una durata d'azione relativa al pasto con conseguente **minor rischio di ipoglicemie**<sup>(123)</sup>.

Particolare importanza nel soggetto anziano riveste l'educazione del paziente o del care giver alla gestione della terapia insulinica. Vi è evidenza che pazienti anziani con decadimento cognitivo non sanno cosa fare in caso di ipoglicemia e dimostrano una minor capacità di gestione della malattia diabetica<sup>(124)</sup>.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian C a. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *JAGS*. 51(5 Suppl Guidelines):S265-80, 2003.
2. AMD. Le Monografie degli Annali AMD 2011: Focus su: Anziani con Diabete. 2012.
3. European Diabetes Working Party for Older People. Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus in Older People. 1-124, 2004.
4. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 352:854-865, 1998.
5. Turner R, Holman R, Cull C, et Al, Group UPDS (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UPDS 33). *Lancet*. 352:837-853, 1998.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 39. *BMJ*. 317:713-720, 1998.
7. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 370:829-840, 2007.
8. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 364:685-696, 2004.
9. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC / BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 361:2005-2016, 2003.
10. Nikitin Y, Anderson C, Ph D, et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older Hyvet Study. *N Engl J Med*. 358, 2008.
11. Shepherd J, Blauw G, Murphy M, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 360:1623-1630, 2002.
12. Afilalo J, Duque G, Steele R, et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 51(1):37-45, 2008.
13. Doubova S, Morales H, Arreola L, Ortega M. Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. *BMC Health Services Research*. 7(1):147, 2007.
14. Rizvi AA. Management of Diabetes in Older Adults : The American Journal of the Medical Sciences. *Am J Med Sci*. 333(1):35-47, 2007.
15. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 365(21):2002-12, 2011.
16. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 35(6):1364-1379, 2012.
17. Lee S, Eng C. Goals of glycemic control in frail older patients with diabetes. *JAMA*. 305(13):1350-1351, 2011.
18. Yau CK, Eng C, Cenzer IS, et al. Glycosylated hemoglobin and functional decline in community-dwelling nursing home-eligible elderly adults with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*. 60(7):1215-21, 2012.
19. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas L, et al. Diabetes Mellitus in Older People: Position Statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *JAMDA*. 13(6):497-502, 2012.
20. Sinclair A, Paolisso G, Castro M, et al. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes & Metabolism*. 37(3):S27-S38, 2011.
21. Kirpichnikov D, McFarlane S, Sowers J. Annals of Internal Medicine | Metformin: An Update. *Annals of Internal Medicine*. 137:25-33, 2002.
22. Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *Journal of Clinical Investigation*. 108(8):1167-1174, 2001.

23. Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 37(5):1344–1350, 2001.
24. Standeven KF, Ariens RAS, Whitaker P, et al. The Effect of Dimethylbiguanide on Thrombin Activity, FXIII Activation, Fibrin Polymerization, and Fibrin Clot Formation. *Diabetes.* 51(1):189–197, 2002.
25. Chu NV, Kong APS, Kim DD, et al. Differential Effects of Metformin and Troglitazone on Cardiovascular Risk Factors in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 25(3):542–549, 2002.
26. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of Metformin in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 333(9):541–549, 1995.
27. Lee CG, Boyko EJ, Barrett-Connor E, et al. Insulin Sensitizers May Attenuate Lean Mass Loss in Older Men With Diabetes. *Diabetes Care.* 34(11):2381–2386, 2011.
28. AIFA. Metformina - Raccomandazioni sull'utilizzo nella gestione del diabete mellito di tipo 2. 2011. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/raccomandazioni-sull%E2%80%99utilizzo-dei-medicinali-base-di-metformina-nella-gestione-del-diabete-m>.
29. Roussel R, Travert F, Pasquet B, et al. Metformin Use and Mortality Among Patients With Diabetes and Atherothrombosis. *Arch Intern Med.* 170(21):1892–1899, 2010.
30. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 4(4), 2010.
31. Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, Sulfonylureas, or Other Antidiabetes Drugs and the Risk of Lactic Acidosis or Hypoglycemia. *Diabetes Care.* 31(11):2086–2091, 2008.
32. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved Clinical Outcomes Associated With Metformin in Patients With Diabetes and Heart Failure. *Diabetes Care.* 28(10):2345–2351, 2005.
33. Shah D, Fonarow G, Horwich T. Metformin Therapy and Outcomes in Patients With Advanced Systolic Heart Failure and Diabetes. *Journal of Cardiac Failure.* 16(3):200–206, 2010.
34. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Metformin Use and Mortality in Ambulatory Patients With Diabetes and Heart Failure / Clinical Perspective. *Circulation Heart Failure.* 4(1):53–58, 2011.
35. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of Metformin in the Setting of Mild-to-Moderate Renal Insufficiency. *Diabetes Care.* 34(6):1431–1437, 2011.
36. NICE. Type 2 Diabetes: The Management of Type 2 Diabetes: NICE Clinical Guidelines 87. <http://guidance.nice.org.uk/CG66>, 2009.
37. De Jager J, Kooy A, Lehert P, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 340(may19 4):c2181–c2181, 2010.
38. Mazokopakis EE, Starakis IK. Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B12 (Cbl) deficiency. *Diabetes Research and Clinical Practice.* (July 7, published on line), 2012.
39. Holst JJ. Glucagon-Like Peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture, 2005. *Diabetologia.* 2:253–260, 2006.
40. Gutzwiller J-P, Tschopp S, Bock A, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Induces Natriuresis in Healthy Subjects and in Insulin-Resistant Obese Men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 89(6):3055–3061, 2004.
41. Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism.* 287(6):E1209–15, 2004.
42. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, et al. Glucagon-like Peptide 1 Can Directly Protect the Heart Against Ischemia/Reperfusion Injury. *Diabetes.* 54(January):146–151, 2005.
43. Kavianipour M, Ehlers MR, Malmberg K, et al. Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide prevents the accumulation of pyruvate and lactate in the ischemic and non ischemic porcine myocardium. *Peptides.* 24:569–578, 2003.
44. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *Journal of Cardiac Failure.* 12(9):694–699, 2006.
45. Nikolaidis L a, Mankad S, Sokos GG, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation.* 109(8):962–5, 2004.
46. Nikolaidis L a, Elahi D, Hentosz T, et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 110(8):955–61, 2004.
47. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* 29(1):46–52, 1986.
48. Toft-Nielsen M-B, Damholt MB, Madsbad S, et al. Determinants of the Impaired Secretion of Glucagon-Like Peptide-1 in Type 2 Diabetic Patients. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 86(8):3717–3723, 2001.
49. Basu R, Breda E, Oberg AL, et al. Mechanisms of the Age-Associated Deterioration in Glucose Tolerance. *Diabetes.* 52(7):1738–1748, 2003.
50. Korosi J, McIntosh CHS, Pederson RA, et al. Effect of Aging and Diabetes on the Enteroinular Axis. *J Gerontol A Biol Sci.* 56(9):M575–M579, 2001.
51. Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ, et al. Effect on Glycemic Control of Exenatide (Synthetic Exendin-4) Additive to Existing Metformin and/or Sulfonylurea Treatment in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 26(8):2370–2377, 2003.
52. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control and Weight Over 30 Weeks in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 28(5):1092–1100, 2005.
53. Ratner RE, Maggs D, Nielsen LL, et al. Long-term effects of exenatide therapy over 82 weeks on glycaemic control and weight in over-weight metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 8(4):419–428, 2006.
54. Buse JB, Henry RR, Han J, et al. Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control Over 30 Weeks in Sulfonylurea-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 27(11):2628–2635, 2004.
55. Zinman B, Hoogwerf BJ, Durán García S, et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine.* 146(7):477–85, 2007.
56. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control Over 30 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin and a Sulfonylurea. *Diabetes Care.* 28(5):1083–1091, 2005.
57. Riddle MC, Henry RR, Poon TH, et al. Exenatide elicits sustained glycaemic control and progressive reduction of body weight in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by sulphonylureas with or without metformin. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 22(6):483–491, 2006.

58. Heine RJ, Van Gaal L, D J, et Al. Exenatide versus Insulin Glargine in Patients with Suboptimally Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*. 143(8):559–569, 2005.
59. Nauck MA, Duran S, Kim D, et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia*. 50(2):259–267, 2007.
60. Marre M, Shaw J, Brändle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabetic Medicine*. 26(3):268–78, 2009.
61. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*. 373(9662):473–81, 2009.
62. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*. 32(1):84–90, 2009.
63. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*. 32(7):1224–30, 2009.
64. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 52(10):2046–55, 2009.
65. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 374(9683):39–47, 2009.
66. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, et al. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane database of systematic reviews* (Online). (10), 2011.
67. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Medications for Type 2 Diabetes: An Update Including New Drugs and 2-Drug Combinations. *Annals of Internal Medicine*. 154(9):602–613, 2011.
68. Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Proportion of patients at HbA1c target 7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 228–233, 2012.
69. Best JH, Hoogwerf BJ, Herman WH, et al. Risk of Cardiovascular Disease Events in Patients with Type 2 Diabetes Prescribed the GLP-1 Receptor Agonist Exenatide Twice Daily or Other Glucose-Lowering Therapies: A Retrospective Analysis of the LifeLink™ Database. *Diabetes Care*. 2011.
70. Monami M, Cremasco F, Lamanna C, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Experimental Diabetes Research*. 2011:1–10, 2011.
71. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, et al. The Effect of Age on the Association between Body-Mass Index and Mortality. *N Engl J Med*. 338(1):1–7, 1998.
72. Flicker L, McCaul KA, Hankey GJ, et al. Body Mass Index and Survival in Men and Women Aged 70 to 75. *Journal of the American Geriatrics Society*. 58(2):234–241, 2010.
73. Baetta R, Corsini A. Pharmacology of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Drugs*. 71(11):1441–1467, 2011.
74. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 344, 2012.
75. Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 13(7):594–603, 2011.
76. Yeom J-A, Kim ES, Park H-S, et al. Both sitagliptin analogue & pioglitazone preserve the  $\beta$ -cell proportion in the islets with different mechanism in non-obese and obese diabetic mice. *BMB Reports*. 44(11):713–718, 2011.
77. Monami M, Cremasco F, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Predictors of response to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: evidence from randomized clinical trials. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 27(4):362–372, 2011.
78. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Shao Q, Kothny W. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population  $\geq 75$  years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 13(1):55–64, 2011.
79. Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin*. 27(5):1049–1058, 2011.
80. Doucet J, Chacra A, Maheux P, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 27(4):863–869, 2011.
81. Chan JCN, Scott R, Arjona Ferreira JC, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 10(7):545–555, 2008.
82. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, et al. Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 13(6):523–532, 2011.
83. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop P-H, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 13(10):947–954, 2011.
84. Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin\*. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 13(10):939–946, 2011.
85. Ito M, Abe M, Okada K, et al. The dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor vildagliptin improves glycemic control in type 2 diabetic patients undergoing hemodialysis. *Endocrine Journal*. 58(11):979–987, 2011.
86. Monami M, Lamanna C, Desideri CM, Mannucci E. DPP-4 Inhibitors and Lipids: Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Therapy*. 29(1):14–25, 2011.
87. Patil HR, Al Badarin FJ, Shami HAA, et al. Meta-Analysis of Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus. *The American Journal of Cardiology*. 2012.
88. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Bone Fractures. *Diabetes Care*. 34(11):2474–2476, 2011.
89. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 27(S3):57–64, 2011.
90. Yki-Järvinen H. Drug Therapy - Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 351:1106–1118, 2004.

91. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone Revisited: An Updated Meta-analysis of Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Mortality. *Arch Intern Med.* 170(14):1191–1201, 2010.
92. Schernthaner G, Ritz E, Schernthaner G-H. Strict glycaemic control in diabetic patients with CKD or ESRD: beneficial or deadly? *Nephrology Dialysis Transplantation.* 25(7):2044–2047, 2010.
93. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Comparison of Pioglitazone vs Glimperide on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes: The PERISCOPE Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 299(13):1561–1573, 2008.
94. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 366(9493):1279–1289, 2005.
95. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *Journal of the American College of Cardiology.* 49(17):1772–1780, 2007.
96. Wilcox R, Bousser M-GG, Betteridge JJ, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 38(3):865–873, 2007.
97. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and Heart Failure. *Diabetes Care.* 30(8):2148–2153, 2007.
98. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ.* 180(1):32–9, 2009.
99. Lewis J, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care.* 34(9):916–922, 2011.
100. Warren G. Association Between Thiazolidinedione Treatment and Risk of Macular Edema Among Patients With Type 2 Diabetes. *Arch Intern Med.* Published ahead of print, 2012.
101. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *European Heart Journal.* 25(1):10–16, 2004.
102. Fa VDL, Plbj L, Rp A, Eh VDL, Gehm R. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus ( Review ). *Cochrane database of systematic reviews (Online).* (1), 2009.
103. Maedler K, Carr RD, Bosco D, et al. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 90(1):501–6, 2005.
104. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 355(23):2427–2443, 2006.
105. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A Systematic Review and Meta-Analysis of Hypoglycemia and Cardiovascular Events. *Diabetes Care.* 30(2):389–394, 2007.
106. Tayek J. SUR receptor activity vs. incidence of hypoglycaemia and cardiovascular mortality with sulphonylurea therapy for diabetics. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 10(11):1128–1129, 2008.
107. AMD. SID. Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito 2009-2010. 2009.
108. Scognamiglio R, Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S, et al. Effects of Treatment With Sulfonylurea Drugs or Insulin on Ischemia-Induced Myocardial Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 51(3):808–812, 2002.
109. Monami M, Luzzi C, Lamanna C, et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab Res Rev.* 22(6):477–482, 2006.
110. Monami M, Marchionni N, Masotti G, Mannucci E. Effect of combined secretagogue/biguamide treatment on mortality in type 2 diabetic patients with and without ischemic heart disease. *International journal of cardiology.* 126(2):247–51, 2008.
111. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, et al. The risk of overall mortality in patients with Type 2 diabetes receiving different combinations of sulfonylureas and metformin: a retrospective analysis. *Diabetic Medicine.* 29(8):1029–1035, 2012.
112. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 358(24):2560–2572, 2008.
113. Hueb W, Uchida AH, Gersh BJ, et al. Effect of a hypoglycemic agent on ischemic preconditioning in patients with type 2 diabetes and stable angina pectoris. *Coronary artery disease.* 18(1):55–9, 2007.
114. Mannucci E, Cremasco F, Romoli E, Rossi A. The use of insulin in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert opinion on pharmacotherapy.* 12(18):2865–81, 2011.
115. Ligthelm RJ, Kaiser M, Vora J, Yale J-F. Insulin use in elderly adults: risk of hypoglycemia and strategies for care. *Journal of the American Geriatrics Society.* 60(8):1564–70, 2012.
116. Holman R, Thorne K, Farmer A, et al. Addition of Biphasic, Prandial, or Basal Insulin to Oral Therapy in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 361:1736–1747, 2007.
117. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *The Lancet.* 371(9618):1073–1084, 2008.
118. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, et al. Comparison of Basal Insulin Added to Oral Agents Versus Twice-Daily Premixed Insulin as Initial Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 28(2):254–259, 2005.
119. Raskin P, Allen E, Hollander P, et al. Initiating Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 28(2):260–265, 2005.
120. Ligthelm RJ. Self-titration of biphasic insulin aspart 30/70 improves glycaemic control and allows easy intensification in a Dutch clinical practice. *Primary care diabetes.* 3(2):97–102, 2009.
121. Raccach D, Bretzel RG, Owens D, Riddle M. When basal insulin therapy in type 2 diabetes mellitus is not enough—what next? *Diabetes Metab. Res. Rev.* 23(4):257–264, 2007.
122. Owens DR. Stepwise intensification of insulin therapy in Type 2 diabetes management—exploring the concept of the basal-plus approach in clinical practice. *Diabetic Medicine.* (september published on line), 2012.
123. Velussi M. Lispro insulin treatment in comparison with regular human insulin in type 2 diabetic patients living in nursing homes. *Diabetes, nutrition & metabolism.* 15(2):96–100, 2002.
124. Hewitt J, Smeeth L, Chaturvedi N, Bulpitt CJ, Fletcher AE. Self management and patient understanding of diabetes in the older person. *Diabetic Medicine.* 28(1):117–122, 2011.