Gestione del diabete in età anziana. Il diabetologo e il geriatra: visioni e target diversi?

M. Boemi, F. D'Angelo, A. Maolo, A. Cherubini[1]
massimo.boemi@gmail.com

UOC Malattie Metaboliche e Diabetologia, IRCCS – INRCA, Ancona
[1] *UOC Geriatria, IRCCS – INRCA, Ancona*

Parole chiave: Diabete mellito, Anziano, Valutazione multidimensionale geriatrica, Target terapeutici
Key words: Diabetes mellitus, Elderly, Comprehensive geriatric assessment, Metabolic target

Il Giornale di AMD, 2013;16:173-177

Riassunto

L'invecchiamento della popolazione in atto nei paesi occidentali ed anche in Italia è la conseguenza di una riduzione della natalità e di un incremento della speranza di vita, in particolare di quella in età avanzata. Con l'aumentare dell'età aumenta il rischio di diabete e pertanto il numero di pazienti anziani con diabete, già oggi elevato, continuerà ad aumentare. L'indagine condotta dalla AMD ha evidenziato come su oltre 400000 persone diabetiche in cura presso i centri specialistici italiani ben il 60% ha piu' di 65 anni e un soggetto su 4 ha più di 75 anni, con un picco del 30% nella Regione Marche. Dal punto di vista generale, in questi pazienti è necessaria una gestione specifica, differente da quella riservato al paziente diabetico adulto. È pertanto opportuno che il diabetologo acquisisca delle competenze che provengono dalla cultura geriatrica e che ci sia una maggiore collaborazione tra le due discipline. Per quanto riguarda in particolare il controllo glicemico, sarebbe importante includere differenziare i soggetti anziani in buone condizioni di salute e quindi con una lunga aspettativa di vita, nei quali è giustificato un approccio simile a quello dell'adulto, da quelli fragili, con comorbilità e spesso disabili, con ridotta aspettativa di vita, nei quali è opportuno un approccio che persegua con minore intensità livelli ottimali di glicemia e privilegi la prevenzione della ipoglicemia.

Summary

The aging of the population that is taking place in western countries is due both to persistent reduction of birth rate and to an increase of life expectancy, particularly in advanced age. With aging the risk of diabetes increases and therefore the number of older people with diabetes, which is already high, will further increase in the future. According to the AMD survey among more than 400000 diabetic persons that are treated in diabetic specialist services over 60% is older than 65 years and one in four subjects is older than 75 years, with a peak of 30% in the Marche region. In these patients a specific approach is needed, which is different from that adopted in adults patients. It is necessary that the diabetes specialist learns elements that are specific of the geriatric culture and a stronger collaboration between the two disciplines is promoted. Concerning the target of glycemic control, it is necessary to differentiate fit older subjects, in whom the target value is similar to that set for adult patients, from frail older patients, suffering from comorbidity and often disability, with limited life expectancy where the effort of optimal glycemic control should be replaced by a more prudent approach, aimed at avoiding hypoglycemia.

La numerosità della popolazione anziana è nei paesi europei ed in particolare in Italia in continuo aumento sia per effetto di un allungamento della aspettativa di vita che per una riduzione della natalità.

Il primo fenomeno è, almeno in parte, da porsi in relazione con il miglioramento della qualità della vita ed in particolare dell'assistenza sanitaria; grazie al migliorato livello delle cure si è progressivamente ridotto il gap fra aspettativa di vita del soggetto diabetico rispetto al non diabetico.

Al cambiamento dello stile di vita nelle popolazioni occidentali è peraltro da ascrivere l'aumento del numero di soggetti diabetici.

L'effetto combinato di invecchiamento della popolazione ed aumento della incidenza di diabete tipo 2 ha come risultato un progressivo incremento dei diabetici di età al di sopra dei 65 e dei 75 anni.

Sebbene sia del tutto questionabile, considerati i cambiamenti demografici, definire anziano un soggetto al di sopra dei 65 anni, in accordo con quanto pubblicato negli "Annali AMD – Anziani con Diabete", il 60% di un campione di oltre 410.000 persone diabetiche in cura presso i centri specialistici italiani ha più di 65 anni e un soggetto su 4 ha più di 75 anni, con un picco del 30% nella Regione Marche[(1)].

I dati dell'Osservatorio Arno Diabete, indicano come su circa 550.000 soggetti diabetici il 43.2% abbia un'età compresa fra 65 e 79 anni e circa il 22% abbia oltre 80 anni[(2)].

Prescindendo dal fatto che il criterio anagrafico è sicuramente insufficiente per qualificare un individuo

Basato su una relazione tenuta in occasione del VI Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche di AMD, svoltosi a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012.

dal punto di vista biologico e che esiste una ampia variabilità di stato psicofisico fra i pazienti anziani, tuttavia i dati sopra citati pongono il problema se debba considerarsi un approccio clinico specifico verso il diabetico anziano e se, di conseguenza, i centri specialistici debbano in qualche modo strutturarsi ed organizzarsi per rispondere a questo tipo di bisogno.

Se la risposta è affermativa, allora non c'è dubbio che in qualche modo la cultura specialistica diabetologica debba rapportarsi e confrontarsi con quella geriatrica condividendo i target terapeutici e le strategie intese a raggiungerli.

Per il geriatra la sfida principale posta dall'aumento della aspettativa di vita è se saremo capaci o meno di posticipare la disabilità[3] e il diabete rappresenta un potente driver di disabilità ed a sua volta la disabilità impatta sulla possibilità di ottenere un buon controllo glicemico[4].

Gli studi osservazionali indicano una associazione fra diabete e alcune delle principali sindromi geriatriche quali decadimento cognitivo, demenza, depressione, cadute, sarcopenia ed incontinenza urinaria[5].

Sia l'iperglicemia cronica che l'ipoglicemia possono infatti precipitare o peggiorare queste condizioni[6]; più recentemente è stata messo in luce anche un effetto negativo delle fluttuazioni glicemiche circadiane sul decadimento cognitivo, effetto indipendente dai valori glicemici a digiuno e postprandiali[7].

Ne deriva che nell'anziano ancor più che nel giovane adulto, la stima del compenso glicemico attraverso la misurazione della sola emoglobina glicata sia insufficiente ed addirittura pericolosamente fuorviante.

Se è quindi vero che un controllo metabolico "ottimale" è in grado di mantenere la performance cognitiva, ridurre i sintomi depressivi, mantenere lo stato funzionale e ridurre il rischio di cadute[8] il rischio principale rimane l'ipoglicemia con le sue possibili, drammatiche conseguenze ed a questo difficile compromesso devono essere orientate le scelte terapeutiche.

La necessità di personalizzare nell'anziano la terapia ipoglicemizzante soprattutto tenendo in considerazione i possibili effetti collaterali e le controindicazioni è ampiamente rimarcata dalla letteratura diabetologica[9,10] tuttavia i dati della pratica clinica sembrano dimostrare una scarsa attenzione alle raccomandazioni, ad esempio quelle circa l'uso delle sulfaniluree ed in particolare della glibenclamide così come l'uso della repaglinide, farmaco il cui utilizzo non è consigliato nell'anziano[1].

Questa evidenza mette forse in luce il maggior punto debole dell'approccio ultraspecialistico, focalizzato più sulla patologia che sulla persona.

In questo l'approccio geriatrico si differenzia grandemente dall'approccio tipico diabetologico (ma potremmo citare qualsiasi altra specialità) sviluppando quella che potremmo definire la medicina della complessità.

In accordo con questo approccio, la patologia diabetica è una delle possibili comorbilità che influenza e viene influenzata dalle patologie coesistenti e che non può essere trattata a prescindere da queste essendo il fine ultimo non la correzione dell'equilibrio glicemico in sé ma il mantenimento del miglior stato funzionale possibile.

Un altro elemento che è ben presente nella cultura geriatrica è la consapevolezza della eterogeneità biologica e funzionale dei soggetti anziani: soggetti della stessa età cronologica possono essere molto difformi dal punto di vista biologico e quindi differire per qualità ed aspettativa di vita.

Inoltre, alla grande variabilità interindividuale, nella popolazione anziana, si associa una variabilità intraindividuale, potendo mutare le condizioni fisiche e psichiche del soggetto molto rapidamente ed in maniera irreversibile in conseguenza dell'azione di fattori esogeni od endogeni.

La variabilità non riguarda unicamente le condizioni psicofisiche ma anche quelle sociali ed economiche che possono influenzare in maniera diretta od indiretta le possibilità di cura.

Lo sforzo del geriatra è quindi non solo prevenire le complicanze acute, possibilmente rallentando lo sviluppo e la progressione di quelle croniche della malattia diabetica in funzione dell'aspettativa di vita del soggetto, ma anche minimizzare le possibili conseguenze dell'alterazione metabolica sulle patologie concomitanti in un ottica di breve-medio periodo armonizzando gli interventi terapeutici sulla base non di un singolo target ma di un obiettivo più generale di mantenimento delle funzioni.

D'altra parte un approccio per singola patologia e la pedissequa applicazione delle linee guida esistenti (il più delle volte non concepite per l'anziano a causa dell'esclusione dai trial clinici di questi soggetti) per ciascuna di esse ha come necessaria conseguenza l'abuso farmacologico ed una maggior frequenza di prescrizioni inappropriate.

Negli Annali AMD – Anziani, limitando la valutazione agli ipoglicemizzanti orali, ipolipemizzanti, antiipertensivi ed antiaggreganti, risulta che oltre il 40% dei soggetti aldi sopra dei 65 anni assume cinque o più farmaci quotidianamente[1].

La polifarmacoterapia si associa inevitabilmente ad una minor aderenza al trattamento ed a rischi più elevati di jatrogenesi, questi ultimi sembrano maggiormente correlati al numero delle prescrizioni che all'età del paziente[11].

I costi di un simile atteggiamento sono sia da un punto di vista personale che sociale estremamente elevati[11].

Occorre quindi confrontarsi con la complessità e valutarla in tutte le sue dimensioni.

Nell'inquadramento clinico di un soggetto anziano devono essere dunque valutate e quantificate alcune variabili fondamentali e fra queste la fragilità, la comorbilità e la disabilità, termini usati, al di fuori della specialistica di pertinenza, spesso in modo improprio.

Esse rappresentano tre aspetti clinici correlati ma non coincidenti né concettualmente né da un punto di vista epidemiologico, cui corrispondono risposte terapeutiche differenziate[12].

Per quanto la definizione non ne sia univoca, la fragilità implica concettualmente una riduzione delle riserve biologiche (ridotta riserva omeostatica) e funzionali con conseguente ridotta capacità di risposta agli stressors.

Con il termine di comorbilità si fa a riferimento alla condizione medica di coesistenza nello stesso individuo di più patologie associate correlate ad una patologia indice (ad esempio il diabete), con quello di multimorbilità invece alla coesistenza di più malattie nello stesso individuo senza che una sia individuata come la principale..

La definizione di comorbilità, che ha come focus la cosiddetta patologia indice, cioè l'aspetto clinico giudicato più rilevante, ed ha un indubbio valore dal punto di vista epidemiologico risulta sul piano clinico meno utile di quella di multimorbilità nella quale il focus è sulla persona e le diverse patologie presenti assumono concettualmente lo stesso peso.

La disabilità può essere invece definita come la condizione di chi, in seguito ad una o più menomazioni, manifesta una ridotta capacità d'interazione con l'ambiente, risultando meno autonomo e indipendente nello svolgere le attività essenziali quotidiane e spesso in condizioni di svantaggio nel partecipare alla vita sociale e le strategie ad essa rivolte sono di ordine riabilitativo.

Tutte queste dimensioni sono definibili e in larga misura quantificabili attraverso strumenti che sono propri della geriatria di cui il più noto, ma non il solo, è la cosiddetta Valutazione Multidimensionale Geriatrica (VMD) le cui aree di interesse sono, oltre la salute fisica, lo stato cognitivo, quello psico-emozionale, lo stato funzionale, la condizione socio-economica e l'ambiente di vita attraverso strumenti standardizzati e validati.

In sintesi, la VMD ha come fine l'identificazione delle diverse problematiche di cui è portatore un individuo, la valutazione delle sue limitazioni funzionali e la quantificazione delle risorse residue, la definizione delle necessità assistenziali, quindi dei target di cura su cui basare le necessarie strategie terapeutiche evitando interventi inutili o potenzialmente dannosi[13-16].

La VMD per sua natura prevede un approccio interdisciplinare attraverso il quale sono identificati, descritti e spiegati i molteplici problemi dell'anziano, vengono definite le sue capacità funzionali, viene stabilita la necessità di servizi assistenziali e di conseguenza sviluppato un piano di trattamento e di cure, nel quale i differenti interventi siano commisurati ai bisogni ed ai problemi rilevati; la sua applicazione sistematica nello stesso individuo consente di verificare l'efficacia degli interventi terapeutico-assistenziali, di identificare precocemente le modificazioni dello stato di salute e di cogliere i primi segni di evoluzione verso la fragilità evidenziando problematiche cliniche misconosciute e, spesso, potenzialmente reversibili.

Riassumendo, usare la metodologia geriatrica nel paziente diabetico anziano per la valutazione dello stato funzionale, della comorbilità e della spettanza di vita permette di definire gli obiettivi di trattamento ed i valori target nel singolo soggetto e di definire le priorità di trattamento, valutando attentamente la riduzione del rischio assoluto ed il tempo necessario per ottenerlo, il rapporto rischio beneficio della terapia.

Le linee guida geriatriche sul trattamento del diabete sono concordi nell'affermare che la definizione dei target glicemici e delle relative strategie terapeutiche deve in primo luogo basarsi sulla aspettativa di vita del soggetto in esame[17,18] distinguendo soggetti anziani "fit", biologicamente assimilabili ai soggetti adulti e quindi suscettibili di un uguale atteggiamento clinico, da soggetti "fragili" portatori di più comorbilità nei quali i target in termini di emoglobina glicata sono più elevati e per i quali vale sostanzialmente il principio del "primum non nocere"[5].

Tale concetto è condiviso nelle linee guida diabetologiche, sia nazionali[10] che internazionali, e la necessità di un atteggiamento prudenziale nel soggetto fragile che consideri nella scelta terapeutica i potenziali rischi jatrogeni viene sottolineato con forza nello statement congiunto ADA-EASD del 2012[19].

Sicuramente un elemento distintivo fra le linee guida geriatriche e quelle diabetologiche è lo sforzo delle prime di categorizzare gli individui sulla base della complessità e della fragilità per meglio definire gli obiettivi di intervento tenendo anche in conto il grado di dipendenza del paziente[20].

Prescindendo dai valori decimali di emoglobina glicata target che possono differenziare l'una dall'altra linea guida, resta il concetto di un atteggiamento che è di buon senso clinico più che basato su prove di evidenza; queste ultime in realtà sono scarse soprattutto in ragione del fatto che gli anziani, in particolare gli over 75 ed i soggetti con multimorbilità, vengono con una certa sistematicità esclusi dai trial clinici, che pochi trial sono specificamente disegnati per indagare gli effetti di un farmaco o di una strategia terapeutica nella popolazione anziana e che quindi i risultati a disposizione derivano o da studi osservazionali o da analisi post-hoc[21-23].

La qualità del controllo glicemico sembra comunque avere scarsi risultati in termini di riduzione degli eventi nei soggetti più fragili[24-25], al contrario, nella popolazione sopra i 65 anni un controllo glicemico intensivo si associa ad un maggior numero di eventi avversi ed in particolare di ipoglicemie[26].

La scarsità di evidenze scientifiche sulla farmacoterapia ipoglicemizzante nell'anziano riverbera ovviamente anche sulla confidenza che il medico diabetologo o geriatra può avere nelle proprie scelte terapeutiche che si giustificano più con l'esperienza della pratica clinica che con l'EBM; si veda a questo proposito l'utilizzo

della repaglinide nel soggetto ultrasettantacinquenne nella pratica specialistica ambulatoriale italiana[1].

Fondamentale rimane pertanto la condivisione, con il paziente e/o i care-giver, degli obiettivi e della terapia tenendo conto anche delle aspettative del paziente in termini di salute e dell'impatto che la terapia stessa può avere sulla autonomia e sulla qualità di vita[20].

Un interessante tentativo di sintesi fra la cultura diabetologica ed il pensiero geriatrico in questo settore è offerto dal Position Statement congiunto fra IAGG, EDWPOP ed una task force internazionale di esperti del settore diabetologico comparso su JAMDA nel 2012[27].

Anzitutto il documento è esplicitamente rivolto all'assistenza di soggetti al di sopra dei 70 anni, intendendo così chiaramente spostare il limite convenzionale di 65 anni per la definizione della terza età, limite ormai considerato dai più anacronistico.

In secondo luogo viene esplicitamente dichiarata la necessità, ai fini di una cura ottimale del diabete nel soggetto, di stabilire collaborazioni fra le organizzazioni internazionali che si occupano di diabete e quelle che si occupano di geriatri ed invecchiamento.

Nella prima fase di costruzione del documento gli esperti individuano otto aree/domini reputati quelli di maggior interesse per la cura del diabete nell'anziano (over 70) stabilendo un ranking d'importanza in base alla rilevanza clinica di ciascun dominio.

È interessante notare come gli obiettivi glicemici abbiano costituito il dominio di primario interesse ed a seguire, l'influenza delle comorbilità, l'ipoglicemia e la sicurezza del paziente.

Fra gli statement del gruppo di esperti circa gli obiettivi glicemici tre appaiono di particolare rilievo: che la glicemia a digiuno dei pazienti in trattamento farmacologico non deve essere inferiore a 108 mg/dl, che glicemie al di sotto di 90 mg/dl devono essere assolutamente evitate e che non si deve iniziare terapia farmacologica se la glicemia a digiuno non supera i 126 mg/dl.

Per quanto riguarda l'impatto delle comorbilità viene raccomandata l'effettuazione regolare di una valutazione multidimensionale per identificare (tempestivamente) alterazioni funzionali e impatto della disabilità. Viene inoltre raccomandato lo screening routinario dello stato nutrizionale.

Senza scendere in ulteriori dettagli, il documento, che esprime un parere di esperti, e non ha pertanto il valore di evidenza di una linea guida, assume estrema rilevanza dal punto di vista concettuale e culturale costituendo il primo tentativo di utilizzare in maniera armonica due culture specialistiche al fine di migliorare la qualità delle cure rivolte al paziente anziano con diabete.

Ovviamente, come per tutti i documenti esprimenti raccomandazioni in campo clinico, anche quelle espresse nel documento citato debbono essere contestualizzate nelle differenti realtà assistenziali.

Attualmente il divario fra la pratica diabetologica e quella geriatrica è rilevante e, almeno in Italia, sembra difficile poter applicare nei centri specialistici metodiche complesse e time-consuming come quelle della valutazione multidimensionale tuttavia alcune strade potrebbero essere percorribili.

Anzitutto appare importante che il diabetologo acquisisca maggiormente il lessico geriatrico così da poter dialogare con questi specialisti così come è abituato a fare con oculisti, nefrologi, cardiologi e neurologi.

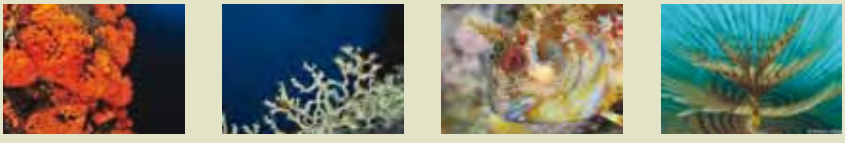
Potrebbe inoltre essere impegno comune di entrambe le specialità sviluppare e validare test semplificati per uno screening ambulatoriale dei maggiori predittori di disabilità nei soggetti di età più avanzata.

Infine, ma la attuale contingenza economica rende a priori vana questa ipotesi, personale non medico adeguatamente addestrato alla valutazione dell'anziano potrebbe entrare a far parte della equipe diabetologica al pari di dietisti e podologi.

Quanto sopra può sembrare utopico, tuttavia non può essere ignorato che la numerosità delle persone diabetiche oltre settantacinque anni di età che "popolerà" i centri specialistici di diabetologia è in continua crescita ed i bisogni di salute che questa popolazione esprime sono diversi da quelli che abbiamo imparato ad affrontare.

Pertanto il "diabete nel soggetto anziano" sarà la vera sfida per la diabetologia nel prossimo futuro e dobbiamo essere pronti ad accoglierla e vincerla trovando nuove ed adeguate soluzioni assistenziali.

BIBLIOGRAFIA

1. Boemi M, Candido R, Felace G, Giorda CB, Pellegrini MA, Perrelli A. Le Monografie degli Annali AMD 2011. Focus si: Anziani con Diabete. AMD Associazione Medici Diabetologi, 2012 www.aemmedi.it.
2. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale nella popolazione con diabete, Rapporto 2011 Volume XVII, Collana Rapporti Arno. Cineca, 2011 www.ask.com/Cineca.
3. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. Lancet 374(9696): 1196–1208, 2009.
4. Lu F-P, Lin K-P, Kuo H-K. Diabetes and the Risk of Multi-System Aging Phenotypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 4(1): e4144, 2009.
5. Blaum CS et Al. Clinical Complexity in Middle-Aged and Older Adults With Diabetes: The Health and Retirement Study. Med Care. 48(4): 327–334, 2010.
6. Araki A, Hideki I. Diabetes mellitus and geriatric syndromes. Geriatr Gerontol Int 9: 105–114, 2009.
7. Rizzo ML et al. Relationships Between Daily Acute Glucose Fluctuations and Cognitive Performance Among Aged Type 2 Diabetic Patients. Diabetes Care 33:2169–2174, 2010.
8. European Diabetes Working Party for Older People 2001-2004. Clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. http://www.euroage-diabetes.com.
9. Inzucchi SE et al. Management of Hyperglycemia in Type2 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: 1354-1379, 2012.

10. AMD – SID. Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. Edizioni Infomedica: 116-121, 2010 www.aemmedi.it.
11. Boyd CM et al.Clinical Practice Guidelines and Quality of Care for Older Patients With Multiple Comorbid Diseases. Implications for Pay for Performance. JAMA, 294(6): 716-724, 2005.
12. Fried LP et al. Untangling the Concepts of Disability, Frailty, and Comorbidity: Implications for Improved Targeting and Care. J Gerontol 59: 255-263, 2004.
13. Solomon DH. Geriatric assessment: methods for clinical decision making. JAMA 259(16): 2450-2, 1988.
14. Ferrucci L. et Al. Linee guida per la valutazione multidimensionale dell'anziano fragile. Giornale di Gerontologia; 49 (Suppl. 11), 2001.
15. Senin U. Cherubini A., Mecocci P. Paziente anziano, paziente geriatrico e Medicina della complessità. Terza edizione, EdiSES, Napoli: 1-820, 2010.
16. Catalano L. Dalla valutazione multidimensionale al piano assistenziale. G Gerontol 55:311-352, 2007.
17. Brown AF, Mangione CM, Saliba D et al. California Healthcare Foundation/ American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. J Am Geriatr Soc 51(Suppl. Guidelines):S265–S280, 2003.
18. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M et al. Rodriguez Manas L. European Diabetes Working Party for Older People. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus: Executive summary. Diabetes Metab 37(Suppl. 3):S27–S38, 2011.
19. Kirkman MS et Al. Diabetes in Older Adults: A Consensus Report. JAGS 60:2342–2356, 2012.
20. Inzucchi SE et Al. Management of Hyperglycemiain 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: 1364-1379, 2012.
21. Cherubini A et Al. The persistent exclusion of older patients from ongoing clinical trials regarding heart failure. Arc Intern Med 171 (6): 550-556, 2011.
22. Cherubini A et Al. Fighting against age discrimination in clinical trials. Jags 58 (9), 1791-1796, 2010.
23. Watts G. Why the exclusion of older people from clinical research must stop. BMJ 344: e3445, 2012.
24. Araki A et Al. Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Study Group. Long-term multiple risk factor interventions in Japanese elderly diabetic patients: The Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial—study design, baseline characteristics and effects of intervention. Geriatr Gerontol Int 12 (Suppl. 1):7–17, 2012.
25. Greenfield S et Al. Comorbidity affects the relationship between glycemic control and cardiovascular outcomes in diabetes: A cohort study. Ann Intern Med 151:854–860, 2009.
26. Miller ME et Al. ACCORD Investigators. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: Post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. BMJ 340: b5444, 2010.
27. Sinclair A 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: 497-502, 2012.