

Diabete nell'anziano: quali novità



V. Fiore¹, M.A. Pellegrini²
vincenzo.fiore@fastwebnet.it

¹ UOC Medicina-Geriatria, Ospedale S. Giovanni Evangelista, Tivoli (Rm) - Area Endocrino-Metabolica;

² SOC di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliero Universitaria Santa Maria della Misericordia, Udine

Parole chiave: Anziano diabetico, Fragilità, Ipoglicemia, Comorbidità, Disabilità

Key words: Diabetes in elderly, Frailty, Hypoglycaemia, Comorbidity, Disability

Il Giornale di AMD, 2013; 16:274-279

Riassunto

Numerosi studi hanno dimostrato che il Diabete Mellito rappresenta un importante fattore di rischio per il decadimento cognitivo con incremento dell'incidenza di demenza pari a 2-3 volte rispetto ai non diabetici. Su queste basi è stata suggerita l'opportunità di inserire tra i test di screening anche la valutazione cognitiva. Questa potrebbe essere parte integrante della Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM) o Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) che rappresenta un processo d'identificazione e integrazione di problematiche fisiche, funzionali e psico-sociali, soprattutto nell'anziano fragile. Per quanto concerne gli eventi cardiovascolari, è sempre più evidente il vantaggio di un efficace controllo pressorio e del quadro lipidico. L'esiguità di studi concernenti la nutrizione nell'anziano diabetico ha indotto le principali società scientifiche a suggerire cautela nell'entità della quota di restrizione calorica e dei diversi nutrienti per il maggior rischio di malnutrizione. L'anziano fragile e/o con comorbidità può andare incontro a episodi ipoglicemici severi con gravi ricadute sullo stato psico-fisico; per tale motivo sono raccomandati obiettivi metabolici non troppo ambiziosi, privilegiando farmaci a basso rischio ipoglicemico. In conformità a queste considerazioni, Il Gruppo di Studio AMD, "Diabete nell'Anziano" propone un ulteriore percorso farmacologico personalizzato dedicato al paziente anziano fragile. A tale proposito, è auspicabile l'implementazione di questo algoritmo per l'anziano diabetico in alcuni setting assistenziali specifici come i reparti ortopedici per acuti e le Residenze Sanitarie Assistite (RSA) territoriali. Infine, allo scopo di promuovere la cultura dell'anziano diabetico e di divulgare le evidenze emerse degli Annali AMD, il Gruppo di Studio "Diabete nell'Anziano" ha messo a punto un progetto (Diana) di confronto e critica tra i diabetologi italiani.

Summary

Several studies have shown that Diabetes Mellitus is a major risk factor for cognitive impairment with an increase

in the incidence of dementia by 2-3 times in diabetic subjects compared to non-diabetics. The close relationship between diabetes and impaired functional status requires all elderly patients, especially the frail ones, to have an assessment of both physical and cognitive function using the Multidimensional Geriatric Assessment (VGM) or the Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)CGA.

With regard to cardiovascular risk, it is increasingly evident also in older people with diabetes the advantage of an effective blood pressure and lipid profile control. The paucity of studies related to nutrition in elderly diabetic patients has led major scientific societies to suggest caution in caloric restriction and reduction of other nutrients intake for the increased risk of malnutrition. In addition, since older people with diabetes may have varying levels of nutritional impairment that may influence and modify the impact of other comorbidities a nutritional screening assessment tool should be used routinely. Elderly with frailty and/or comorbidities are more prone to severe hypoglycemic episodes with serious consequences for the physical and mental state, for this reason too ambitious metabolic targets are not recommended, focusing more on low-risk hypoglycemic drugs. Based on these considerations, AMD Study Group, "Diabetes in the Elderly" offers an additional option for the personalization of pharmacological treatment in these subjects suggesting an algorithm dedicated to frail diabetic patient. In this regard, it is desirable to implement this algorithm in some specific hospital and territorial care settings such as orthopedic departments and nursing homes (RSA). Finally, in order to promote the knowledge on elderly with diabetes and to disclose the evidence come out from the AMD Annals, the Study Group on "Diabetes in the Elderly" has developed a project (Diana) for critical discussion among Italian diabetologists.

Nel 2011, AMD ha scelto di dar vita a un gruppo di lavoro dedicato all'assistenza dell'anziano diabetico, coordinato dalla dott.ssa Maria Antonietta Pellegrini, che nel suo mandato prevedeva, tra l'altro, di promuove

Basato sulla tavola rotonda tenutasi nel corso del XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013. Partecipanti: Marco Comoglio (conduttore), Paola Marta Bollati, Riccardo Candido, Anna Vittoria Ciardullo, Giuseppe Felace, Vincenzo Fiore, Patrizio Marnini, Maria Antonietta Pellegrini, Andrea Perrelli, Claudio Taboga, Sergio Tondini.

vere la diffusione della "cultura" della clinica del diabetico anziano e del grande vecchio. In occasione del XIX Congresso Nazionale AMD, nell'ambito degli "incontri con l'esperto" è stata presentata una sintesi del lavoro realizzato dal gruppo e sono state messe a fuoco alcune criticità peculiari dell'anziano diabetico. Di seguito, sono riassunte le principali problematiche espresse dai componenti del Gruppo di Studio AMD "Diabete nell'anziano".

Esiste una relazione tra diabete e deficit cognitivo?

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che il Diabete Mellito (DM) rappresenta un importante fattore di rischio per il decadimento cognitivo con incremento dell'incidenza di demenza di 2-3 volte rispetto ai non diabetici. La malattia di Alzheimer (AD) e la Demenza Vascolare (DV) rappresentano i disturbi cognitivi più frequentemente associati al diabete, soprattutto nei soggetti con più lunga durata di malattia. Morfologicamente, prevale l'interessamento dell'area frontale con alterazioni dell'efficienza psicomotoria, della velocità di elaborazione del pensiero e delle funzioni esecutive, come la memoria. Queste modificazioni assumono maggiore rilievo nei soggetti con età più avanzata. I meccanismi fisiopatologici attraverso i quali la malattia diabetica favorisce il danno cerebrale sono rappresentati dall'iperglicemia cronica, dalla variabilità indotta dalle escursioni glicemiche estreme con conseguente stress ossidativo, nonché da i ripetuti eventi ipoglicemici. Questi meccanismi agirebbero sia direttamente sia attraverso il danno micro e macro vascolare, in particolar modo nella demenza vascolare. Nel caso della malattia di Alzheimer (DV) gli alterati livelli cerebrali d'insulina sarebbero responsabili della neurodegenerazione (depositi di amiloide e formazione di placche neuro fibrillari) con un incrementato rischio in soggetti portatori della variante allelica APOE-4. Al danno cerebrale può contribuire anche la coesistenza di comorbilità spesso presenti nel soggetto diabetico come l'iperlipidemia e l'ipertensione. Il deficit cognitivo, pertanto, dovrebbe essere considerato tra le complicanze del diabete mellito a lungo termine. Le ripercussioni di questo disturbo sulla qualità della vita dell'anziano diabetico suggeriscono l'opportunità dell'inserimento nella valutazione clinica anche di un'accurata valutazione cognitiva come test di screening⁽¹⁻⁴⁾.

La valutazione multidimensionale nell'anziano diabetico: opportunità o necessità?

La Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM) o Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)

è un processo d'identificazione e integrazione di problematiche fisiche (*comorbidità, stato cognitivo*), funzionali (*disabilità, grado di autonomia*), psico-sociali (*stato psicologico, ruolo sociale, condizioni economiche e dell'ambiente di riferimento*) nell'anziano, soprattutto se fragile, permettendo di pianificarne l'assistenza socio-sanitaria. La VGM nell'Anziano Diabetico potrebbe essere considerata una necessità perché permette:

- di misurare e monitorare le multicondizioni patologiche di un anziano particolare come quello diabetico (espressione emblematica della multipatologia)
- di contestualizzare le multicondizioni alla vita biologica e sociale per poter intervenire nella maniera più appropriata
- di pianificare tipo e modalità d'intervento assistenziale
- di migliorare la *Qualità e la Aspettativa di Vita*, preservando le capacità residue
- di ridurre i costi sanitari

Ma la VGM nell'Anziano Diabetico è anche una opportunità per il diabetologo, perché permette di:

- specializzare ulteriormente le competenze ricorrendo al geriatra o ad altre figure specialistiche solo in caso di criticità della valutazione.
- focalizzare problematiche subcliniche (es. demenza, depressione)
- evitare la ridondanza di appuntamenti clinici e spostamenti in una persona che ha limitazione di forza e mezzi, selezionandone le problematiche da approfondire
- elevare qualitativamente la prestazione specialistica a fronte della facilità di esecuzione⁽⁵⁻⁸⁾.

Oltre la glicemia: quale gestione degli altri fattori di rischio cardiovascolare nell'anziano con diabete?

Sebbene, nel paziente anziano con diabete, non esistano certezze sulla possibilità che un ottimo controllo glicemico possa contribuire a prevenire le complicanze croniche soprattutto macrovascolari, si consolida sempre di più la base scientifica a favore dei vantaggi di un efficace controllo pressorio e del quadro lipidico in relazione agli eventi cardiovascolari. In questa popolazione, tuttavia, i target pressori sono diversi. Nell'anziano con diabete (DM) sembra essere appropriato l'obiettivo di mirare a target pressori inferiori a 150/90 mmHg e soprattutto per i pazienti con proteinuria e/o insufficienza renale, a valori minori a 140/80 mmHg. Nel diabetico anziano, i farmaci di prima linea nel trattamento dell'ipertensione arteriosa sono gli ace-inibitori, gli AT1 antagonisti (in particolar modo se coesiste microalbuminuria e proteinuria), i calcio-antagonisti, i diuretici tiazidici e i beta-bloccanti (in quest'ultimo caso esistono opinioni contrastanti nel

rapporto tra utilità e svantaggi nell'anziano). Dati altrettanto convincenti sono quelli che dimostrano l'efficacia del trattamento della dislipidemia nell'anziano con diabete. Una riduzione del colesterolo LDL del 30-40%, anche nell'anziano, determina una riduzione del 35% della mortalità totale, del 42% della mortalità coronarica e del 30-45% degli eventi cardiovascolari maggiori, con un *number need to treat* (NNT) per la popolazione anziana pari a 11 per prevenire un evento coronarico e di 22 per prevenire la mortalità coronarica a 5 anni. Gli obiettivi lipidici non sembrano differire in questa popolazione rispetto a quella di età inferiore⁽⁹⁻¹²⁾.

Quali indicazioni nutrizionali nel diabetico anziano?

L'esiguità di studi riguardanti la nutrizione nell'anziano diabetico ha indotto le principali società scientifiche a suggerire cautela nell'entità della quota di restrizione calorica e dei diversi nutrienti per il maggior rischio di malnutrizione. Rispetto all'adulto, i criteri e gli strumenti di valutazione nutrizionale nell'anziano sono diversi a causa del ridotto fabbisogno calorico e della modificata composizione corporea (il BMI ottimale per l'anziano si colloca nella fascia del sovrappeso per l'adulto); sicché, è necessario evitare regimi dietetici restrittivi e incontrollati al fine di non incorrere in stati carenziali vitaminici e minerali e di non favorire l'osteoporosi e la sarcopenia. L'adozione di una dieta varia e completa dei diversi substrati nutritivi come quella mediterranea, in associazione all'esercizio fisico (per prevenire la sarcopenia), oltre a ridurre il rischio cardiometabolico, preserva lo stato nutrizionale dell'anziano e ne migliora la qualità della vita. Nei casi in cui si richiedano moderati regimi restrittivi può rendersi necessaria l'integrazione di calcio e vitamina D, mentre la presenza di comorbidità quali dislipidemia, ipertensione, insufficienza renale, suggerisce una particolare attenzione nel limitare la somministrazione di proteine, lipidi e sodio. La chirurgia bariatrica non ha ancora una collocazione definita per l'anziano. Dai dati esistenti, essa induce gli stessi risultati metabolici ottenuti nell'adulto ma è gravata da maggiori morbilità e mortalità postoperatorie, sebbene abbia avuto finora un utilizzo limitato nella terapia dell'anziano diabetico⁽¹³⁻¹⁶⁾.

Come prevenire l'ipoglicemia nel soggetto anziano con comorbidità e fragilità?

L'anziano fragile e/o con comorbidità può andare incontro a episodi ipoglicemici severi che possono provocare cadute e disabilità o slatentizzare eventi cardio-

cerebro-vascolari, demenza, etc.; in taluni casi possono essere fatali. Nell'anziano i valori considerati come cut-off per riconoscere un'ipoglicemia sono più bassi (54 mg/dl) rispetto al giovane e all'adulto (neuroglicopenia). Al fine di minimizzare il rischio ipoglicemico, il Gruppo di Studio "Diabete nell'Anziano" ne suggerisce la prevenzione invitando al rispetto di alcune regole basate su: una valutazione complessiva olistica (valutazione multidimensionale) che prenda in esame le comorbilità, lo stato di fragilità, i farmaci assunti, gli aspetti nutrizionali-socio-economici e assistenziali. Al tempo stesso è fondamentale porsi obiettivi metabolici non troppo ambiziosi, tenendo conto delle complicanze, della funzione renale e dell'autonomia del paziente, privilegiando farmaci a basso rischio ipoglicemico e programmando un percorso di educazione terapeutica globale che consideri anche il "care-giver"⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

È auspicabile un algoritmo terapeutico per l'anziano fragile?

Nel 2011, l'Associazione Medici Diabetologi (AMD), consapevole della necessità che la terapia farmacologica del diabete mellito tipo 2 (T2DM) dovesse essere personalizzata alle caratteristiche del paziente, elaborava dei "percorsi d'intervento farmacologico" (i cosiddetti Algoritmi) che si prefiggevano di aiutare i medici a definire, sul singolo paziente, gli obiettivi metabolici e le strategie terapeutiche più appropriate per raggiungerli. Questa schematizzazione del trattamento era tuttavia lacunosa nei confronti del paziente anziano (definito come paziente con età > di 70 anni), caratterizzato limitatamente alla definizione degli obiettivi metabolici da raggiungere, in rapporto alla presenza o meno di complicanze micro/macrovascolari. In realtà, la caratterizzazione del diabete nell'anziano, indipendentemente dalla presenza o meno di complicanze specifiche, pone l'attenzione su diversi aspetti:

- L'aumento della prevalenza del T2DM e dell'aspettativa di vita fa presumere che nelle prossime decadi i soggetti anziani rappresenteranno la maggior parte dei pazienti diabetici.

- Gli "Anziani Diabetici" sono un gruppo molto eterogeneo (malattia neodiagnosticata in età senile o malattia di lunga durata contestualizzata a un dignitoso stato psico-fisico o associato a comorbilità croniche e a disabilità più o meno invalidanti che condizionano l'aspettative di vita).

- La peculiarità dell'anziano è resa tale dalle frequenti problematiche socio-familiari, economiche, ambientali in cui un fattore scatenante (anche iatrogeno) aumenta la probabilità di morbilità acuta, ospedalizzazione, comparsa di sindromi geriatriche configurando il quadro della "Sindrome Clinica da Fragilità" (riduzione delle riserve biologiche e funzionali con aumentata vulnerabilità a uno stimolo stressante).

- Gran parte degli anziani fragili, ospiti nelle residenze assistenziali è portatore di DM
- La necessità di non "appesantire" una già corposa politerapia
- La presenza di studi osservazionali che evidenziano come negli anziani diabetici ospiti di residenze assistenziali, livelli di emoglobina glicata meno "aggressivi" siano associati a un minore declino funzionale e a un minor rischio di morte.

In conformità a queste considerazioni, il Gruppo di Studio "Diabete nell'Anziano" ha ritenuto opportuno proporre un ulteriore percorso personalizzato dedicato al paziente anziano fragile e/o con importanti comorbidità per raggiungere obiettivi metabolici commisurati alle caratteristiche di questa tipologia di pazienti. L'algoritmo riflette le opinioni degli Autori (basate sull'esperienza clinica e sul buon senso) supportate, quando possibile, dalle evidenze della letteratura. Come tale, è classificabile con un livello di prova VI secondo quanto previsto dal Piano Nazionale delle Linee-Guida. Gli obiettivi terapeutici nell'anziano con DM devono mirare a: controllare l'iperglicemia per mantenere il paziente asintomatico quanto più a lungo; garantire la migliore qualità di vita possibile; evitare l'ipoglicemia e prevenire le complicanze acute e croniche. Una emoglobina glicata compresa fra 7,6% e 8,5% (60 ÷ 69 mmol/mol) rappresenta un target metabolico sufficiente a garantire questi obiettivi. L'obiettivo è fornire indicazioni d'intervento per conseguire gli obiettivi sopradescritti in un regime di sicurezza (quanto più possibile) avendo bene in mente che l'ipoglicemia in questi pazienti può essere responsabile di eventi pericolosi

La Metformina rimane un'opzione terapeutica fondamentale anche nel paziente anziano fragile; tuttavia è tassativa una valutazione del filtrato glomerulare (VFG) con la formula MDRD (o CKD-EPI): per valori di VFG < a 45 ml/min, la prescrizione del farmaco andrà valutata con prudenza, considerando episodi anamnestici di brusco peggioramento della funzionalità renale o, per esempio, il concomitante uso di diuretici o farmaci nefrotossici (es. i FANS). La Metformina è assolutamente controindicata sotto i 30 ml/min di VFG così come non è consigliabile in condizioni di cardiomiopatia dilatativa emodinamicamente instabile, insufficienza respiratoria cronica, malnutrizione e anoressia. Nel caso sia necessario potenziare il trattamento a base di Metformina oppure quando quest'ultima sia controindicata, le molecole della classe dei DPP4-I rappresentano una scelta sicura ed efficace per la loro capacità di migliorare il controllo glico-metabolico senza provocare ipoglicemia. Gli inibitori della DPP4 sono i soli farmaci a poter vantare trials d'intervento su pazienti anziani e in oltre 5 anni di uso clinico hanno dimostrato un eccellente profilo di sicurezza senza provocare seri eventi avversi. Possono essere usati (a dosaggio ridotto) fino a gradi estremi di riduzione della funzione renale; inoltre, sembrerebbero possedere ef-

fetti "ancillari" particolarmente interessanti come la diminuzione del rischio di fratture, un miglioramento del profilo lipidico e una diminuzione del rischio cardiovascolare. Tra le possibilità terapeutiche in aggiunta (o in alternativa) alla Metformina, figurano le Sulfoniluree a basso rischio d'ipoglicemia come Gliclazide, Glipizide e Glimepiride. È stato posto l'accento come tutte le Linee Guida, controindichino l'uso della Glibenclamide in questi pazienti. In caso di fallimento della terapia ipoglicemizzante orale, l'uso degli analoghi dell'insulina sembra essere più vantaggioso rispetto a quello dell'insulina umana, sia per il minor rischio ipoglicemico che per la maggior maneggevolezza. Il trattamento con un'insulina basale è generalmente la prima scelta raccomandata nella popolazione anziana in considerazione della sua dimostrata efficacia e semplicità di gestione, della monosomministrazione giornaliera e del minor rischio di indurre ipoglicemie rispetto al trattamento con insuline pre-miscelate o con analoghi rapidi. Quando il deterioramento della funzione beta cellulare richiede l'aggiunta di un'insulina prandiale, le insuline pre-miscelate, o uno schema Basal-Plus, possono rappresentare una valida e vantaggiosa alternativa a un regime Basal-Bolus⁽²⁰⁻²⁸⁾.

È ipotizzabile l'utilizzo delle incretine, nell'anziano, in diversi setting assistenziali?

Esistono evidenze scientifiche che dimostrano come l'uso dei farmaci che vanno sotto il nome di incretine sia da preferire a quello di altri ipoglicemizzanti orali, nell'anziano diabetico, sia per la sicurezza che per l'adeguata efficacia. A tale proposito, è stata messa in risalto, con queste molecole, la riduzione della variabilità glicemica e il minor impatto in termini di disfunzione cognitiva così come un ruolo "protettivo" nei confronti dell'osso, sia per la capacità di modificare la qualità macro e microscopica dell'osso che per il minor rischio di cadute e fratture. Questi dati ci portano a ipotizzare come l'algoritmo per l'anziano fragile possa essere implementato, unitamente a una più attenta modulazione della terapia insulinica basale e ipoglicemizzante orale con le incretine, in alcuni setting assistenziali specifici per l'anziano fragile come i reparti ortopedici e le residenze sanitarie assistite (RSA) territoriali⁽³⁰⁻³³⁾.

Le principali criticità emerse dagli annali AMD: le risposte dei diabetologi

Allo scopo di promuovere tra i diabetologi la cultura dell'anziano diabetico e di divulgare i contenuti degli Annali AMD, il Gruppo di Studio AMD sul "Dia-

bete nell'Anziano" ha messo a punto il progetto Diana. Il progetto ambiva alla divulgazione dei risultati e a far crescere la valutazione critica tra i professionisti coinvolti, favorendo proposte di miglioramento. Tra l'aprile e il maggio del 2013 si sono svolti 20 tavoli di discussione su tutto il territorio nazionale in cui sono stati coinvolti undici centri di diabetologia per singolo evento. Ogni partecipante rendeva noti i dati del proprio servizio riguardanti il numero dei pazienti seguiti e la loro distribuzione per classi di età e genere. L'estrapolazione dei dati comprendeva, inoltre, negli ultrasessantacinquenni, valori di Hb glicata, pressione arteriosa, colesterolo LDL e funzione renale. Per gli ultrasettantacinquenni, andava indicato quanti fossero in terapia con glibenclamide e quanti con DPP4-I. Nel corso degli eventi ogni partecipante doveva valutare una griglia con i dati pubblicati dagli annali AMD (analisi delle cause e possibile azione di miglioramento) relativi al controllo metabolico, lipidico e pressorio; all'utilizzo delle diverse classi di antidiabetici orali (in particolare delle sulfaniluree e glinidi), in relazione alle diverse classi di età e ai livelli di filtrato glomerulare. Infine, i dati di pazienti ultrasettantacinquenni, trattati con diversi ipoglicemizzanti orali, erano analizzati in relazione al grado di compenso metabolico. Dall'analisi dei dati AMD è emersa la scarsa attenzione posta alla registrazione dei valori pressoriosi, lipidici e del rischio cardiovascolare, mentre tutti hanno ritenuto opportuno una richiesta di valutazione dell'HbA1c almeno 3-4 volte anno. È stata osservata, da molti, una sovra-prescrizione nell'anziano fragile, della terapia con sulfaniluree e glinidi, con una sotto-stima degli episodi ipoglicemici, così come la mancata fenotipizzazione del paziente, l'inerzia terapeutica e l'eccessiva aggressività terapeutica. Lo scarso utilizzo di DPP4-I è stato attribuito al momento storico della rilevazione; parallelamente è stata mostrata qualche preoccupazione sui costi e sugli "alert" AIFA sulla sicurezza. Infine, è emersa la necessità di potenziare e promuovere l'importanza del dato come elemento guida dell'azione clinica, parallelamente all'esigenza di training per una corretta raccolta, elaborazione e interpretazione dei risultati così come il bisogno di adottare strumenti semplici, affidabili e attendibili per la valutazione della fragilità dell'anziano.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J* 42(5): 484-91, 2012.
- Thorpe CT, Thorpe JM, Kind AJ, Bartels CM, Everett CM, Smith MA. Receipt of monitoring of diabetes mellitus in older adults with comorbid dementia. *J Am Geriatr Soc* 60(4): 644-51, 2012.
- Zhong Y, Zhang XY, Miao Y, Zhu JH, Yan H, Wang BY, Jin J, Hu TJ, Jia WP. The Relationship between Glucose Excursion and Cognitive Function in Aged Type 2 Diabetes Patients. *Biomed Environ Sci* 25(1): 1-7, 2012.
- Umegaki H. Neurodegeneration in diabetes mellitus. *Adv Exp Med Biol* 724: 258-65, 2012.
- Flatt T. A new definition of aging? *Front Genet. Published online* 2012 23.(3): 148, 2012.
- Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the Concepts of Disability, Frailty, and Comorbidity: Implications for Improved Targeting and Care. *J of Gerontol Med Sci* 59(3): 255-263, 2004.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol: Med Sci* 56A (3): 146-156, 2001.
- Pilotto A, Ferrucci L, Franceschi M, D'Ambrosio LP, Scarcelli C, Cascavilla L, Paris F, Placentino G, Seripa D, Dallapiccola B, Leandro G. Development and validation of a multidimensional prognostic index for one-year mortality from comprehensive geriatric assessment in hospitalized older patients. *Rejuvenation Res* 11(1): 151-61, 2008.
- Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodriguez Mañas 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. *Diab Metab* 37 (3): 27-38, 2011.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170.000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376: 1670-1681, 2010.
- Wilson PW, Anderson KM, Harris T, et al. Determinant of change in total cholesterol and HDL-C with age: the Framingham Study. *J Gerontol* 49: M252-M257, 1994.
- Grundy SM, Cleeman JJ, Rifkind BM, et al. Cholesterol lowering in the elderly population. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. *Arch Intern Med* 159: 1670-8, 1999.
- Roberts SB, Dallal GE. Energy requirements and aging. *Publ Health Nutrition* 8: 1028-1036, 2005.
- Wakimoto P, Block G. Dietary Intake, Dietary Patterns, and Changes With Age: An Epidemiological Perspective. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56(suppl 2): 65-80, 2001.
- Han TS, Tajar A, Lean MEJ. Obesity and weight management in the elderly. *Brit Med Bull* 97: 169-196, 2011.
- Darmon P, Kaiser MJ, Bauer JM, Sieber CC, Pichard C. Restrictive diets in the elderly: never say never again? *Clin Nutr* 29: 170-174, 2010.
- Zubin Punthakeet. Poor Cognitive Function and Risk of Severe Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. *Diab Care* 35: 787-793, 2012.
- Puente EC. Recurrent moderate Hypoglycemia ameliorates brain damage and cognitive dysfunction induced by severe hypoglycemia. *Diabetes* 59(4): 1055-1062, 2010.
- Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 301(15): 1565-72, 2009.
- 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). *Diab Care* 35(6): 1364-1379, 2012.
- Lee CG, Boyko EJ, Barrett-Connor E, et al. Insulin Sensitizers May Attenuate Lean Mass Loss in Older Men With Diabetes. *Diab Care* 34(11): 2381-2386, 2011.

22. Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, Sulfonylureas, or Other Antidiabetes Drugs and the Risk of Lactic Acidosis or Hypoglycemia. *Diab Care* 31(11): 2086-2091, 2008.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Velussi M. Lispro insulin treatment in comparison with regular human insulin in type 2 diabetic patients living in nursing homes. *Diab Nutr Metab* 15(2): 96-100, 2002.
27. 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.
28. Ligthelm RJ, Kaiser M, Vora J, Yale J-F. Insulin use in elderly adults: risk of hypoglycemia and strategies for care. *J Am Geriatr Soc* 60(8): 1564-70, 2012.
29. Rizzo MR, Marfella R, Barbieri M, Boccardi V, Vestini F, Lettieri B, Canonico S, Paolisso G. Relationships between daily acute glucose fluctuations and cognitive performance among aged type 2 diabetic patients. *Diab Care* 33(10): 2169-74, 2010.
30. Bomfim TR, Fornly-Germano L, Sathler LB, Brito-Moreira J, Houzel JC, Decker H, Silverman MA, Kazi H, Melo HM, McClean PL, Holscher C, Arnold SE, Talbot K, Klein WL, Munoz DP, Ferreira ST, De Felice FG. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated A β oligomers. *J Clin Invest* 2(4): 122-28, 2012.
31. Kyle KA, Willett TL, Baggio LL, Drucker DJ, Grynbas MD. Differential effects of PPAR- γ activation versus chemical or genetic reduction of DPP-4 activity on bone quality in mice. *Endocrinol* 152(2): 457-67, 2011.
32. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Resnick HE, Gregg E, Ensrud KE, Schreiner PJ, Margolis KL, Cauley JA, Nevitt MC, Black DM, Cummings SR. Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. *Diab Care* 25(10): 1749-54, 2002.
33. Sho-ichi Yamagishi. Comment on: Monami et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diab Care* 2011; 34: 2474-2476. 2012; 35(4): e33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3308268/>.

