

AMD

il giornale di

*Rivista
dell'Associazione
Medici
Diabetologi*

PERIODICO DI APPROFONDIMENTO SCIENTIFICO, FORMAZIONE, MODELLI ASSISTENZIALI

L'epidemia nell'epidemia L'anziano diabetico

• Introduzione M.A. Pellegrini	• Introduction M.A. Pellegrini	3
• Esiste un diabete dell'anziano? P. Marnini, P.M. Bollati, S. Tondini	• Does elderly diabetes exist? P. Marnini, P.M. Bollati, S. Tondini	5
• Riconoscere la fragilità: gli strumenti della valutazione multidimensionale V. Fiore, M. Boemi	• Recognize the frailty: the instruments of multidimensional evaluation V. Fiore, M. Boemi	11
• La terapia nutrizionale dell'Anziano diabetico C. Taboga	• Nutritional treatment in older adults with diabetes C. Taboga	15
• La terapia farmacologica del diabete mellito nell'anziano G. Felace, R. Candido	• The pharmacologic treatment of diabetes mellitus in the elderly G. Felace, R. Candido	20



Progetto editoriale realizzato grazie al contributo di Novartis.

In copertina (in senso orario da sinistra e dall'alto): Vermocane, nudibranco Cratena peregrina, Pesce Tamburo, Margherita di mare (2011).

Le foto, donate al Giornale di AMD, sono di Marco Gargiulo.

Marco Gargiulo è nato nel 1968, subacqueo dal 1973, fotografo subacqueo dal 1979, Campione Italiano individuale FIPSAS di Fotografia Subacquea Digitale Reflex 2011, Campione Italiano individuale e per Società FIPSAS di Safari Fotografico Subacqueo Cat. ARA MASTER 2010.

www.marcogargiulo.com marco.gargiulo@novartis.com

L'epidemia nell'epidemia



M.A. Pellegrini

anton2955@tin.it

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

Parole chiave: Anziano diabetico, Epidemiologia

Key words: Diabetes in Elderly, Epidemiology

Il Giornale di AMD, 2013;16; S1: 3-4

Riassunto

Nel 2011 AMD ha scelto di dar vita a un gruppo di lavoro dedicato all'assistenza dell'anziano diabetico che nel suo mandato prevede di promuovere la diffusione della "cultura" della clinica dell'anziano diabetico e del "grande vecchio", la corretta prescrizione nutrizionale e farmacologica all'anziano diabetico e la collaborazione alla stesura della Monografia ANNALI AMD dedicata alla popolazione anziana.

Dai dati degli Annali è emerso che circa il 60% dei soggetti visitati quotidianamente nei Servizi di Diabetologia appartiene alla categoria degli anziani e che esiste un'ampia varietà di comportamenti clinici. Marcate sono risultate infatti le differenze negli approcci terapeutici, come documentato dall'ampia variabilità nell'attitudine a utilizzare nei soggetti più anziani le sulfaniluree (da percentuali minime fino a quasi l'80% dei pazienti) o l'insulina (da percentuali minime fino a oltre il 50%). Il Diabetologo è chiamato pertanto ad acquisire ulteriori competenze nell'approccio alla cura dell'anziano diabetico e a definire percorsi di cura adeguati e sinergie con la geriatria. Scopo di questa monografia è quello di garantire la massima diffusione delle conoscenze tra i Diabetologi sulla fisiopatologia, la clinica, la terapia nutrizionale e farmacologica all'anziano diabetico.

Summary

In 2011, AMD created a work group committed to the treatment of the elderly patients with diabetes. The main goal of the work group is to promote clinical knowledge with respect to the elderly diabetic patients and the "big old", and the healthy nutritional plan, appropriate pharmaceutical prescriptions, and collaboration in the development of the ANNALI AMD monograph dedicated to the elderly population. From the data collected, it appears that approximately 60% of the patients that were seen on a daily basis by the diabetological departments are elderly, and within that group there exists a broad range of clinical behaviors. As shown by the significant variability in the clinical decisions in prescribing sulfonylureas (ranging from small percentages up to 80% of the patients) or insulin (ranging from small percentages up to 50% of the patients), the diversity in therapeutic approaches varied dramatically. For this reason, diabetologists are required to acquire further competencies in approaching the care of the elderly diabetic patient and in defining further

treatment plans that are synergistic with the department of geriatrics. The purpose of this monograph is to assist diabetologists in maximizing competency in pathophysiology, in clinical, and in nutritional and pharmacological therapy of the elderly diabetic patients.

L'invecchiamento della popolazione rappresenta una reale epidemia e la presenza di diabete nell'anziano può essere oggi considerata una vera "epidemia nell'epidemia" come emerge dai dati riportati nella Monografia Annali AMD dedicata alla popolazione anziana. Le dimensioni della popolazione esaminata fanno riflettere: circa il 60% dei soggetti che vengono visitati quotidianamente in un Servizio di Diabetologia ha più di 65 anni e tra questi un paziente su quattro ha un'età molto vicina, e spesso superiore, a 80 anni ($80,3 \pm 3,9$). Evidenti motivi epidemiologici (allungamento della vita media, aumentato introito calorico, ridotto dispendio energetico) fanno ritenere che questa prevalenza sia destinata a crescere rapidamente nel tempo.

Il termine "Anziano con diabete mellito" è 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 fragilità, comorbidità o disabilità che condizionano diverse aspettative di vita. Fondamentale nell'approccio alla cura il contesto culturale, economico e sociale del paziente, che può influenzare in maniera significativa gli obiettivi e la strategia terapeutica.

La fragilità è una condizione caratterizzata da patologie multiple e talora da disagio psico-sociale, nella quale l'anziano riesce comunque, al momento, a mantenere una situazione di equilibrio "instabile" e ad essere autonomo, utilizzando però al massimo le riserve funzionali del proprio organismo e dell'ambiente sociale in cui vive.

Comporta un consistente rischio di:

- morte
- disabilità
- ospedalizzazione
- istituzionalizzazione

nel momento in cui qualcuna delle risorse si esaurisca o

venga meno. Diventano pertanto fondamentali gli strumenti della valutazione multidimensionale del paziente anziano che il Diabetologo dovrà iniziare a conoscere e ad utilizzare in sinergia con i colleghi geriatri col fine di realizzare corretti percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali (PDTA).

Nell'anziano si riscontrano inoltre esigenze specifiche, caratteristiche peculiari, per cui le raccomandazioni e le indicazioni proposte per soggetti di altra età possono non essere qui del tutto appropriate.

Il rischio di ipoglicemia associato all'uso degli ipoglicemizzanti e/o all'insulina aumenta con l'età. Le sulfaniluree comportano nel paziente anziano un rischio elevato di ipoglicemia.

Devono essere personalizzati: i goals terapeutici indicati per le altre età vanno qui adattati alla singola persona. Non devono riguardare il singolo valore di un solo parametro ma riferirsi all'obiettivo del raggiungimento della miglior qualità di vita possibile sia nel tempo attuale che nel breve e più lungo termine.

In particolare, è decisivo chiedersi quale sia l'impatto dei provvedimenti prescritti, la possibilità che questi siano seguiti, quale la capacità di autogestione della malattia (da parte del paziente) o di gestione da altri (care giver). È essenziale avere ben chiaro quale sia il bilancio benefici/rischi delle decisioni assunte.

L'analisi di quanto estrapolato dal file dati AMD mostra un quadro assistenziale troppo eterogeneo con un'ampia varietà di comportamenti clinici per quanto riguarda le attitudini al trattamento. Per esempio, se consideriamo la percentuale di pazienti ultrasettantacinquenni con valori di HbA1c $\leq 6,5\%$, emerge chiaramente come esistano diversi livelli di "aggressività terapeutica". Infatti, la quota di soggetti che, a parità di età, sesso e durata di diabete, raggiunge questo target oscilla nei diversi Centri fra il 10% e il 50%.

Molto marcate risultano anche le differenze negli approcci terapeutici, come documentato dall'ampia variabilità nell'attitudine a utilizzare nei soggetti più anziani le sulfaniluree (da percentuali minime fino a quasi l'80% dei pazienti) o l'insulina (da percentuali minime fino a oltre il 50%). A spiegare tale variabilità entrano probabilmente in gioco considerazioni riguardanti una diversa valutazione dei benefici e dei rischi associati a uno stretto controllo metabolico nelle persone più anziane. In altri termini, sembra essere molto disomogenea la percezione del rischio associato alle ipoglicemie nei soggetti di età avanzata, così come l'aspettativa di beneficio di uno stretto controllo meta-

bolico. Tale diversità di percezione e, di conseguenza, l'aggressività dell'approccio terapeutico sono ulteriormente evidenziati dall'ampio utilizzo di sulfaniluree anche nei soggetti con riduzione del filtrato glomerulare, oppure dall'ampio divario nel numero di pazienti anziani trattati con statine nei diversi Centri.

In conclusione, la presenza di livelli elevati di variabilità rappresenta un riconosciuto indicatore di inadeguata qualità di cura, qualora tale variabilità non sia spiegata da sostanziali differenze nelle popolazioni di assistiti. Ridurre la variabilità nelle performance rappresenta quindi un obiettivo primario di qualsiasi intervento rivolto a migliorare la qualità dell'assistenza⁽¹⁾.

Nel corso del 2012 il gruppo Anziano e diabete ha realizzato una intensa attività formativa in ambito nazionale. Sono stati erogati 25 eventi che hanno coinvolto 500 Diabetologi. Gli incontri sono serviti anche per raccogliere quale fosse "il percepito" dei Diabetologi partecipanti sul problema "diabete nell'Anziano". L'elaborazione dei questionari somministrati all'inizio degli eventi ha confermato la grande eterogeneità emersa negli Annali nell'approccio alle cure, le poche certezze sui target metabolici da perseguire (in particolare la sottostima del rischio cardiovascolare e la minor attenzione ai target di colesterolo LDL nell'anziano), la scarsa conoscenza degli strumenti di valutazione multidimensionale. Le scelte terapeutiche sono state motivo di intense e costruttive discussioni che hanno confermato il bisogno di scrivere un algoritmo dedicato all'anziano fragile, in via di elaborazione da parte del nostro gruppo.

C'è stato grande interesse per gli aspetti nutrizionali nell'anziano diabetico argomento poco conosciuto e poco trattato nei contesti diabetologici ed al quale il gruppo ha deciso di dare uno spazio adeguato in questa monografia avvalendosi della collaborazione di un nutrizionista esperto, il Dottor Claudio Taboga.

Da tutte queste premesse è nata l'idea di questa monografia dedicata all'anziano diabetico con la quale il nostro gruppo si augura di raggiungere e sensibilizzare al problema "Anziano con diabete" il maggior numero possibile di Diabetologi al fine di uniformare ottimizzandola l'offerta assistenziale a questa popolazione.

Conflitto di interessi: nessuno.

1. Le Monografie degli Annali AMD 2011, Anziani con diabete http://www.infodiabetes.it/pages/annali_amd/

Esiste un diabete dell'anziano?



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

¹ Varese

² Az. Ospedaliera San Carlo Borromeo, Milano

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

Parole chiave: Anziano diabetico, Demenza, Fragilità, Ipoglicemia

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

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

Riassunto

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

Summary

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

Epidemiologia

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

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

Fisiopatologia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Clinica

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

Nuove complicanze

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

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

Deterioramento cognitivo

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

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

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

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

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

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

Lo studio Framingham⁽²²⁾ identifica il diabete mel-

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

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

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

Depressione

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

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

Disabilità

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

Cadute

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

Take home message

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

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

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFIA

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

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

Riconoscere la fragilità: gli strumenti della valutazione multidimensionale



V. Fiore¹, M. Boemi²
vincenzo.fiore@fastwebnet.it

¹ UOC Medicina-Geriatria – Area Endocrino Metabolica, Tivoli-Guidonia (RM)

² UOC Malattie Metaboliche e Diabetologia, INRCA-IRCCS, Ancona

Parole chiave: Diabete Mellito, Comorbidità, Disabilità, Fragilità
Key words: Diabetes Mellitus, Comorbidity, Disability, Frailty

Il Giornale di AMD, 2013;16; S1: 11-14

Riassunto

L'aumento epidemico dei casi di diabete mellito ed il progressivo invecchiamento della popolazione italiana rendono necessaria una riflessione sulla necessità di strategie clinico-assistenziali specifiche per il diabetico anziano.

Al di là di soluzioni terapeutiche specifiche per questo tipo di paziente, è necessario che anche lo specialista diabetologo sia in grado di "leggere" il paziente in chiave geriatrica inquadrando la patologia dismetabolica, nel contesto della complessità clinica e socio-culturale, di cui il paziente anziano è spesso portatore.

Lo scopo di questo articolo è fornire al diabetologo alcune delle chiavi di lettura proprie dell'approccio geriatrico, sottolineando il significato e l'utilità di termini quali fragilità, comorbidità, disabilità e gli strumenti che dal geriatra vengono utilizzati per misurare queste variabili.

Summary

Due to the epidemic increase in diabetes mellitus and the progressive aging of the Italian population, clinical care strategies tailored for the elderly diabetic are required.

Beyond therapeutic solutions that could be more suitable for this kind of patient, the diabetologist should be able to "evaluate" the patient in a geriatric key framing the metabolic disease in the context of the clinical and socio-cultural complexity that characterize the elderly patient.

The purpose of this article is to provide the diabetologist with some of the instruments of the traditional geriatric approach underlining both the meaning the scope of introducing terms such as frailty, comorbidity, disability in his/her practice as well as a short overview of the instruments used to measure these variables.

Introduzione

Il passaggio del tempo nell'organismo, porta ineluttabilmente ad alterazioni strutturali e funzionali dei diversi componenti dei suoi sottosistemi (cellule, tessuti, organi) che danno luogo a una riduzione delle prestazioni con conseguenti comportamenti di adattamento alle molteplici contingenze della vita quotidiana.

In tale ottica l'invecchiamento consiste in una perdita progressiva, continua e irreversibile delle capacità di adattamento all'ambiente e, col passare del tempo, in una diminuita sopravvivenza o, inversamente, in un progressivo aumento della mortalità.

La maggiore aspettativa di vita che interessa tutto il mondo, e in particolare quello occidentale, ha numerose spiegazioni (alimentazione, igiene, cultura, attività fisica, ecc...) e la popolazione geriatrica viene suddivisa convenzionalmente in più fasce di età, sulla base del criterio anagrafico, all'interno delle quali i soggetti esprimono bisogni sociali, psicologici, spirituali e soprattutto assistenziali diversi.

Il concetto di età

Va tuttavia sottolineato come tale schematizzazione, pur utile ai fini epidemiologici e nella definizione di modelli assistenziali, risulta spesso inadeguata ai fini clinici essendo l'età biologica sempre più spesso non desumibile dall'età cronologica.

L'età biologica è infatti in rapporto alla qualità biologica dei tessuti, organi e apparati di un individuo, quindi in rapporto alle sue capacità di performance fisiche e intellettuali dalle quali dipendono le abilità, le sue riserve funzionali e in ultima analisi la sua capacità di continuare ad adattarsi all'ambiente e la sua aspettativa di vita.

L'età biologica è la risultante degli effetti prodotti nel corso della vita dall'ambiente sulle potenzialità geneticamente determinate dell'individuo^(1, 2, 3).

Quindi, soggetti con la stessa età cronologica possono essere molto difformi dal punto di vista biologico; inoltre, alla grande variabilità interindividuale, nella popolazione anziana, si associa una variabilità intraindividuale, potendo mutare le condizioni fisiche e cliniche del soggetto molto rapidamente e in maniera irreversibile in conseguenza dell'azione di fattori esogeni od endogeni; si pensi, ad esempio, agli effetti delle ondate di calore sullo stato di idratazione e sulla fun-

zionalità renale o alle conseguenze di una caduta sulla quantità e qualità della attività motoria e quindi sulla autosufficienza.

L'età biologica correla con l'età funzionale anche a livello delle skills cognitive e l'approccio clinico del geriatra si basa sulla capacità di desumere, attraverso una valutazione olistica dello stato di salute, l'età biologica di un individuo e i bisogni a essa correlati^(4, 5).

Fragilità, comorbidità e disabilità

Nell'inquadramento clinico di un soggetto anziano devono essere dunque valutate e quantificate alcune variabili fondamentali e fra queste la fragilità, la comorbidità 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⁽⁶⁾.

Per quanto la definizione non sia univoca, la fragilità implica concettualmente una riduzione delle riserve biologiche (ridotta riserva omeostatica) e funzionali con conseguente ridotta capacità di risposta agli stressors; gli interventi sanitari saranno orientati al trattamento delle sottostanti condizioni quali malnutrizione, sarcopenia, etc e alla prevenzione dagli stressors che possano ulteriormente ridurre le capacità di risposta dell'organismo (quali ad esempio l'ospedalizzazione)⁽⁶⁾.

La fragilità comporta un rischio elevato di rapido deterioramento della salute e dello stato funzionale e un elevato consumo di risorse. Sebbene esistano diversi metodi per definirla, secondo la Fried può essere identificato un fenotipo fisico di fragilità laddove un individuo presenti almeno tre dei seguenti criteri: spossatezza, esauribilità (il soggetto riferisce che tutto quello che esegue costituisce fatica) almeno per tre giorni la settimana nel mese precedente la valutazione, scarsa attività fisica (valutabile attraverso il questionario MLTA), riduzione della forza di prensione (hand-grip) e diminuzione non intenzionale del peso corporeo di almeno il 5 % (4Kg) nell'ultimo anno (massa magra)^(7,8,9,10).

Clinicamente, la fragilità si estrinseca nella coesistenza di condizioni quali perdita di appetito, perdita di peso, e in particolare di massa magra, debolezza muscolare, rallentamento della marcia, inattività, turbe dell'equilibrio e perdita di massa ossea. Tale concomitanza, più o meno completa, espone a un elevato rischio di caduta e conseguenti traumi, perdita della completa autonomia e indipendenza⁽¹¹⁾.

Delle diverse dimensioni esplorabili per la definizione di fragilità, la velocità di cammino appare essere il più significativo indice associato alla sopravvivenza⁽¹²⁾.

L'individuo fragile è tipicamente, ma non necessariamente, un soggetto di età avanzata o molto avanzata, cronicamente affetto da patologie multiple, con stato di salute instabile, frequentemente disabile, in cui gli ef-

fetti dell'invecchiamento e delle malattie sono spesso complicati da problematiche di tipo socio-economico e quindi di spiccata vulnerabilità a eventi avversi e a variazioni repentine di un equilibrio precario⁽⁷⁾.

Con il termine di comorbidità si fa riferimento alla condizione medica di coesistenza nello stesso individuo di più patologie associate ma non correlate a una patologia indice (ad esempio il diabete) non aventi con essa un rapporto di causalità.

I due concetti fondamentali in questa definizione sono la simultaneità nella presenza delle patologie e l'indipendenza delle stesse. Questa definizione di comorbidità che ha come focus la cosiddetta patologia indice, cioè l'aspetto clinico giudicato più rilevante, ha un indubbio valore dal punto di vista epidemiologico e risulta sul piano clinico meno utile di quella di multi morbilità nella quale il focus è sulla persona e le diverse patologie presenti assumono concettualmente lo stesso peso.

È naturale che il concetto di comorbidità assuma un valore centrale nell'invecchiamento, in particolare per l'aumentare nelle fasce di età più avanzate delle prevalenze delle malattie cronic-degenerative, e rappresenta pertanto un indicatore dello stato di salute che correla significativamente con la mortalità (rappresentandone quindi un importante fattore predittivo) nelle decadi di età più avanzate⁽¹³⁾.

Tuttavia a condizionare la complessità dello stato di salute non sono solo il numero delle patologie che coesistono ma anche la loro gravità. Esistono degli indici che quantificano la comorbidità sulla base del numero delle patologie coesistenti e della gravità del danno biologico classificando le malattie in rapporto alla presenza o meno di sintomi e se questi sono adeguatamente o meno controllati dalla terapia farmacologica. Tra i più accettati è l'Indice di comorbidità di Charlson, uno strumento standardizzato che misura il rischio di mortalità a 1 anno in rapporto a uno score, risultante del punteggio pesato (in una scala con punteggio da 1 a 6) attribuito a ciascuna di 19 patologie più frequenti nell'anziano. Si ottengono dei sottogruppi (predittori di sopravvivenza) il cui score da 0 (massima) a 3 (minima) è correlato alla sopravvivenza⁽¹⁴⁾.

Gli indici di comorbidità valutano quindi sia gli effetti di sommazione che gli effetti di interazione delle singole patologie.

La disabilità può essere invece definita come la condizione personale di chi, in seguito a 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 a essa rivolte sono di ordine riabilitativo⁽⁶⁾.

La disabilità è anche un fattore di rischio per ospedalizzazione, istituzionalizzazione e mortalità. Ad esempio un ictus cerebrale in un diabetico può provocare uno stato di disabilità variabile a seconda che si risolva senza

reliquati o che esiti in un deficit spastico tanto da ridurre in maniera considerevole le capacità di autonomia (ad es. limitando la possibilità di autosomministrarsi la terapia insulinica o di effettuare l'automonitoraggio glicemico o più semplicemente esponendolo a un più elevato rischio di caduta). La prevalenza di disabilità aumenta in modo esponenziale con l'età subendo un sensibile incremento dopo i 75 anni^(15,16,17).

Anche il grado di abilità/disabilità di un individuo può essere valutato e misurato con apposite scale.

Valutazione multidimensionale geriatrica

Sulla base di quanto sopra esposto si comprende come l'approccio al paziente anziano debba basarsi su una considerazione complessiva dello stato di salute, incentrato alla persona e non alla patologia.

Questo tipo di approccio è sistematizzato nella cosiddetta Valutazione Multidimensionale Geriatrica (VMG) che ha come fine l'identificazione delle diverse problematiche di cui è portatore un individuo, valutate le sue limitazioni e le sue risorse residue, definite le sue necessità assistenziali, quindi i target di cura su cui basare le necessarie strategie terapeutiche evitando interventi inutili o potenzialmente dannosi^(18,19).

La VMG per sua natura prevede un approccio interdisciplinare attraverso il quale sono identificati, descritti e spiegati i molteplici problemi dell'anziano, le sue capacità funzionali, 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 e 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.

Spesso infatti vengono interpretati come "normali aspetti d'invecchiamento" dal paziente, e non infrequentemente dal curante, sintomi come la perdita di memoria, i dolori articolari, l'affaticamento e la difficoltà a svolgere le normali pratiche quotidiane che rappresentano invece importanti segnali di una imminente disabilità.

Ma la finalità della VMG va al di là degli obiettivi raggiungibili nel singolo individuo; il suo utilizzo sistematico infatti consente di acquisire informazioni utili a migliorare i luoghi di residenza, ridurre l'utilizzo non necessario dei servizi e organizzare la gestione di assistenza a lungo termine.

Le aree di indagine sono rappresentate oltre che dallo stato fisico (anamnesi ed esame obiettivo con la raccolta degli indici di severità della/e patologie e test di laboratorio), da aree specifiche valutabili con appositi questionari e scale. Tali aree sono principalmente quelle dello stato cognitivo ed affettivo, (MMSE, SPMQ, IQCODE, FAQ, GDS), dello stato funzionale (ADL, indice di Barthel

IADL, SPPB), dello stato nutrizionale (MNA), dell'equilibrio ed andatura (scala Tinetti, TUG, FES-I)⁽²⁰⁾. Tuttavia è parimenti necessario valorizzare altre variabili influenzanti la sostenibilità di un approccio terapeutico come ad esempio lo stato socio-economico e le condizioni ambientali in cui vive il soggetto.

Le scale e i questionari citati, il cui dettaglio esula dalle finalità di questo articolo, validati a livello internazionale forniscono numerose informazioni sia di tipo qualitativo che quantitativo e possono essere integrati da test di valutazione della performance fisica (time up and go, gaitspeed etc).

Attraverso i parametri della VMG è possibile categorizzare i soggetti anziani in tre fenotipi: l'anziano fit, un fenotipo intermedio e l'anziano fragile. Ai tre fenotipi corrisponde una diversa aspettativa di vita, quindi diversi obiettivi di cura e relative strategie terapeutiche che, agli estremi, saranno nell'anziano fit sovrapponibili all'adulto e nel soggetto fragile, con aspettativa di vita molto limitata, volte al contenimento dei sintomi e alla palliazione.

Diabete mellito nell'anziano

Consideriamo ora quanto di questi concetti e conoscenze possa o debba influenzare il diabetologo nella pratica clinica.

Nel caso della patologia diabetica, l'eterogeneità clinica è in relazione alla età della diagnosi, alla durata di malattia e alla presenza di possibili complicanze oltre che ovviamente alla concomitanza di comorbidità, tutti fattori che incidono sull'aspettativa di vita condizionando gli obiettivi terapeutici.

Alla maggiore eterogeneità del diabetico anziano rispetto al giovane-adulto corrisponde una maggior complessità in termini di trattamento e la necessità di personalizzare gli approcci terapeutici tenendo conto anche di possibili repentini mutamenti delle condizioni fisiche che possono innalzare il rischio di iatrogenesi.

È noto che gli individui anziani con diabete hanno una quota maggiore di morte prematura, disabilità funzionale, comorbidità (come ipertensione, cardiopatia ischemica e ictus cerebrale) e sono a maggior rischio di sindromi geriatriche⁽²¹⁾.

Le evidenze dimostrano che il cattivo compenso metabolico può slatentizzare o aggravare alcune delle tipiche sindromi geriatriche sia in relazione all'iperglicemia cronica (depressione, incontinenza urinaria, sarcopenia) che alle ipoglicemie (cadute, decadimento cognitivo); ciò pone l'interrogativo sull'intensità del controllo metabolico a cui mirare in un diabetico anziano⁽²²⁾.

Sebbene i più recenti trials abbiano ampiamente dimostrato che il tentativo di ottimizzare il controllo metabolico possa aumentare il rischio di ipoglicemie con conseguenti risultati deleteri in termini di mortalità, è necessario ricordare come un controllo ottimale in rapporto alla aspettativa di vita sia in grado di ridurre il

rischio di cadute, depressione e declino cognitivo mantenendo una buona efficienza psico-fisica.

Sia gli Standard Italiani di Cura del Diabete mellito che le Linee Guida dell'European Diabetes Working Party for Older People definiscono obiettivi di emoglobina glicata differenziati per l'individuo fit e l'individuo fragile a sottolineare come, anche per la cura della malattia diabetica, non sia possibile applicare un'ottica monospecialistica in cui il focus sia semplicemente l'equilibrio glicemico ma come il significato di "buon equilibrio" debba essere valutato nei termini più generali di salute e qualità di vita nel singolo paziente⁽²²⁾.

Conclusioni

Lo specialista diabetologo deve sapersi porre in un'ottica più ampia e, sebbene sia impensabile l'applicazione routinaria di una valutazione multidimensionale, considerata l'organizzazione standard attuale dei centri ambulatoriali di diabetologia, deve conoscere il lessico della geriatria e i suoi strumenti per dialogare con lo specialista geriatra considerandolo un partner nel processo di cura al pari del nefrologo, dell'oculista, del neurologo e del cardiologo.

BIBLIOGRAFIA

1. Flatt T. A new definition of aging? *Front Genet.* Published online 2012 August 23. 3:148, 2012.
2. Carrasco M, Martínez G, Foradori A, Hoyle T, Valenzuela E, Quiroga T, Gac H, Ihle S, Marin PP. A novel method for targeting and characterizing healthy older people. *Rev Med Chil.* 138 (9): 1077-83, 2010.
3. Hoge MD, Bates RO. Developmental factors that influence slow longevity. *J Anim Sci.* 89 (4): 1238-45, 2011.
4. Fiss T, Hoffmann W. Definition of age. *DtschArztebl Int.* 107 (50): 899-900, 2010.
5. Reed AE, Carstensen LL. The theory behind the age-related positivity effect. *Front Psychol.* 27: 333-339, 2012.
6. 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.
7. 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.
8. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med.* 332: 556-616, 1995.
9. Csuka M, McCarty DJ. Simple method for measurement of lower extremity muscle strength. *Am J Med.* 78: 77-81, 1985.
10. Mitnitski AB, JE, Graham AJ, Mogilner and K. Rockwood. "Frailty, Fitness and Late-Life Mortality in Relation to Chronological and Biological Age." *BMC Geriatrics* 27 (1): 1-8, 2002.
11. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, Brach J, Chandler J, Cawthon P, Connor EB, Nevitt M, Visser M, Kritchevsky S, Badinelli S, Harris T, Newman AB, Cauley J, Ferrucci L, Guralnik J. Gait speed and survival in older adults. *JAMA.* 305 (1): 50-8, 2011.
12. Abete P, Testa G, Della Morte D, Mazzella M, Galizia G, D'ambrosio D, Visconti C, Gargiulo G, Cacciatore F, Rengo F. La comorbilità nell'anziano: epidemiologia e caratteristiche cliniche. *G Gerontol.* 52: 267-272, 2004.
13. Sharabiani MT, Aylin P, Bottle A. Systematic Review of Comorbidity Indices for Administrative Data. *Med Care.* 50(12):1109-18, 2012.
14. Tas Ü, Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SMA, Odding E, Koes BW. Prognostic factors of disability in older people: a systematic review. *Br J Gen Pract.* 57(537): 319-323, 2007.
15. Stucki G, Cieza A, Melvin J. The International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF): a unifying model for the conceptual description of the rehabilitation strategy. *J RehabilMed.* 39(4): 279-85, 2007.
16. Okumiya K, Sakamoto R, Kimura Y, Ishimoto Y, Fukutomi E, Kasahara Y, Chen WL, Ishine M, Wada T, Fujisawa M, Imai H, Ishikawa M, Yamamoto N, Otsuka K, Matsubayashi K. J-curve association between economic status and diabetes independent of functional disability in Japanese elderly. *GeriatrGerontol Int.* 12(4): 755-6, 2012.
17. Solomon DH. Geriatric assessment: methods for clinical decision making. *JAMA.* 259(16): 2450-2, 1988.
18. Ferrucci L, et al. Linee-Guida per la Valutazione Multidimensionale per l'Anziano Fragile nella Rete dei Servizi. *Giornale di Gerontologia* 49 (Suppl. 11), 2001.
19. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse J B, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia 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):1364-79, 2012.
20. Araki A, Ito H. Diabetes mellitus and geriatric syndromes. *GeriatrGerontolInt.* 9: 105-114, 2009.
21. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard Italiani di Cura del diabete Mellito 2009 - 2010; www.aemmedi.it.
22. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodríguez 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. *Diabetes Metab.* 37 (3): 27-38, 2011.

La terapia nutrizionale nell'anziano diabetico



C. Taboga

diabge@ass3.sanita.fvg.it

Ambulatorio Diabetologico, Azienda per i Servizi Sanitari n° 3 "Alto Friuli", Gemona del Friuli

Parole chiave: Anziano diabetico, Valutazione nutrizionale, Fabbisogni, Obesità sarcopenica, Dieta mediterranea, Chirurgia bariatrica

Key words: Diabetes in Elderly, Nutritional Evaluation, Nutritional Requirements, Sarcopenic Obesity, Mediterranean Diet, Bariatric Surgery

Il Giornale di AMD, 2013;16; S1: 15-19

Riassunto

Gli anziani rappresentano una parte rilevante della popolazione diabetica ma non vi sono studi relativi al loro trattamento nutrizionale nonostante con l'età si riduca il fabbisogno calorico, si modifichi la composizione corporea e di conseguenza siano diversi gli strumenti ed i criteri di valutazione nutrizionale rispetto all'adulto. Il BMI ottimale per l'anziano si colloca nella fascia del sovrappeso per l'adulto ed il rischio di malnutrizione indotta da restrizioni dietetiche è elevato, anche in pazienti obesi. Si peggiorano infatti le carenze vitaminiche e minerali, l'osteoporosi e la sarcopenia, spesso associata alla obesità (obesità sarcopenica), con aumento di morbilità e disabilità. Il calo ponderale involontario ed incontrollato deve essere evitato.

La dieta mediterranea, in grado di migliorare i fattori di rischio cardiometabolico, può essere applicata anche al diabetico anziano ed è in grado, meglio di altre, di preservare lo stato nutrizionale con migliori sopravvivenza e qualità di vita. Vanno associati l'esercizio fisico per prevenire la sarcopenia ed una integrazione di calcio e vitamina D nel caso di restrizione calorica, che deve comunque essere moderata. Limitate e ben ponderate devono essere anche le restrizioni di lipidi, proteine e sodio in caso di dislipidemia, ipertensione, insufficienza renale o cardiaca spesso coesistenti.

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 ed ha avuto finora un utilizzo limitato nella terapia dell'anziano diabetico.

Summary

Diabetes mellitus is a common disease of the elderly but there are no studies on nutritional treatment in older adults in spite of the age-related physiological changes in caloric requirements, in body composition and, as a consequence, the need of different tools and criteria of nutritional evaluation compared to adults. Caloric restrictions are at high risk to cause malnutrition in elderly, even in obese patients; therefore the ideal BMI for the aged people is within the range considered as overweight for adults. In fact restrictive diets may induce malnutrition, vitamin and mineral deficiency with osteoporosis and sarcopenia, often associated with obesity (sarcopenic

obesity), and increased incidence of morbidity and disability. Unnecessary and unintentional weight loss should be avoided.

Mediterranean-style diet improves cardiometabolic risk patterns and is suitable for elderly with diabetes and may be associated with superior nutritional status, quality of life and survival. Physical exercise should be associated to prevent sarcopenia and a supplementation of Calcium and vitamin D is required in case of restrictive diets. When co-existing dyslipidemia, hypertension, renal or cardiac insufficiency, any restrictions - lipids, protein, sodium - need to be cautious and balanced in terms of risk/benefit ratio.

At the moment there is no consensus on metabolic/bariatric surgery for the elderly. From the limited available data it is as effective as in younger ages in terms of metabolic results, but at the cost of increased operative complications and mortality.

Introduzione

Oltre la metà della popolazione assistita dalle strutture diabetologiche in Italia ha una età superiore ai 65 anni e può quindi essere considerata anziana⁽¹⁾. Con l'età si riduce il fabbisogno energetico, sia basale - legato a diminuzione della massa magra (sarcopenia)- che totale - per progressiva riduzione della attività fisica. A ciò spesso si associa una riduzione dell'apporto calorico per riduzione dell'appetito o per problemi vari legati alla acquisizione o all'utilizzo del cibo. Ne consegue che il rischio maggiore nell'anziano è rappresentato non tanto dall'obesità, legata spesso alla ridotta richiesta energetica in presenza di un apporto costante, quanto dalla malnutrizione intesa sia come deficit calorico che di micronutrienti. La malnutrizione per difetto è infatti causa di disabilità, morbilità e mortalità ad un livello maggiore di quello rappresentato dalla malnutrizione per eccesso e questo giustifica la cautela con cui viene raccomandata la perdita di peso nell'anziano.

Ad oggi non esistono studi su interventi nutrizionali nell'anziano diabetico⁽²⁾ e indicazioni recenti sia della American Diabetes Association (ADA)⁽³⁾ che di associazioni geriatriche europee ed internazionali⁽⁴⁾ suggeriscono di evitare restrizioni in grado di determinare malnu-

trizione, aggravare la sarcopenia e la demineralizzazione ossea. Il diabete dell'anziano infatti è spesso associato ad ipertensione e/o dislipidemia e questo induce ulteriori limitazioni ad una dieta già limitata sia come quantità che come varietà di cibo per le problematiche legate all'età, in un momento della vita in cui i vantaggi di un approccio nutrizionale restrittivo non sono dimostrati.

Scopo di questo lavoro è di fornire indicazioni su come adattare al diabetico anziano la valutazione dello stato nutrizionale e le indicazioni relative allo stile di vita evitando in tal modo all'anziano i rischi legati alla automatica applicazione degli strumenti utilizzati nel diabete dell'adulto.

Antropometria, valutazione nutrizionale, composizione corporea, fabbisogni energetici

Con l'età si verificano una riduzione fisiologica della massa magra (muscolo e osso) e dell'acqua totale con un contestuale aumento della massa grassa ed una sua prevalente localizzazione a livello addominale⁽⁵⁾. A ciò si associa una progressiva riduzione della statura e questo rende l'Indice di Massa Corporea (BMI) inadatto a valutare lo stato nutrizionale dell'anziano in quanto lo sovrastima e un BMI stabile in un anziano la cui statura si riduce rischia di mascherare una malnutrizione. È stato calcolato che il falso aumento del BMI dovuto a riduzione della statura è di 0.7 per gli uomini e di 1.6 per le donne a 70 anni e di 1,4 e di 2,6 rispettivamente a 80 anni⁽⁶⁾. Se a ciò si aggiunge la localizzazione "ectopica" addominale dell'adipe, la circonferenza addominale - misura di tipo qualitativo rispetto al BMI che è quantitativo - risulta più precisa per la valutazione dello stato nutrizionale dell'anziano. Nella pratica ambulatoriale spesso ci si limita alla misurazione di peso, statura e circonferenza addominale ma è possibile eseguire anche una valutazione nutrizionale più approfondita utilizzando il Mini-NutritionalAssessment (MNA), specifico per l'anziano, composto da due parti: screening e valutazione⁽⁷⁾. Il test è in grado di identificare i soggetti malnutriti e quelli a rischio di malnutrizione e di fornire quindi l'indicazione ad un intervento nutrizionale.

Alla variazione della composizione corporea si associa una riduzione del fabbisogno energetico, anche basale, stimata in un 1-2% per decade o in un 5% (corretto per la massa magra) rispetto al giovane adulto⁽⁸⁾. In pratica la riduzione del fabbisogno basale è di 1.66 Kcal/m²/h /decade e la riduzione della spesa energetica per attività fisica è di 200 Kcal/die dai 45 ai 75 anni e di 500 Kcal/die dopo i 75 anni⁽⁹⁾.

Sarcopenia e obesità sarcopenica

La sarcopenia è una sindrome caratterizzata da perdita di massa e di forza muscolare progressiva e generalizzata associata ad un rischio aumentato di esiti sfavorevoli quali disabilità fisica e ridotta qualità di vita.

La forza non dipende solo dalla massa muscolare e la relazione fra le due variabili non è lineare per cui nella definizione di sarcopenia si raccomanda di considerarle entrambe⁽¹⁰⁾. La prevalenza di sarcopenia aumenta con l'età fino ad interessare il 50% degli ultra-ottantenni⁽¹¹⁾ e spesso si associa alla obesità in un circolo vizioso che attraverso inattività fisica, insulinoresistenza, produzione di citokine, aggrava l'accumulo di massa grassa e la perdita di massa magra con progressivo aumento di morbilità e disabilità. L'obesità sarcopenica dell'anziano è considerata un importante problema di salute pubblica ed è stata definita "la confluenza di due epidemie"⁽¹²⁾.

Obiettivi ponderali

Nell'anziano, come nell'adulto, l'obesità è patogena ma la morbilità, la disabilità e la mortalità sono correlate alla circonferenza addominale e non al BMI. Quando viene utilizzato il BMI infatti, si osserva che il "peso ideale" rispetto alla mortalità è rappresentato da un valore compreso fra 25 e 30 Kg/m² a conferma del fatto che il BMI sovrastima il peso a causa della riduzione di statura che si verifica con l'età. La circonferenza addominale è meno condizionata dalla statura e correla con la obesità viscerale e con il rischio cardiometabolico ad essa legato⁽¹³⁾. È ampiamente dimostrato il ruolo del calo ponderale nella prevenzione del diabete, non altrettanto lo è nella cura del diabete tipo 2 nonostante la raccomandazione di calare di peso sia usuale nella pratica clinica⁽⁵⁾. La recente sospensione dello studio look AHEAD per mancanza di beneficio sugli endpoints macrovascolari derivanti da un intervento sullo stile di vita in grado di indurre e mantenere un calo ponderale e un miglioramento dei fattori di rischio cardiovascolare (escluso il colesterolo LDL) in diabetici tipo 2 sovrappeso od obesi, getta ulteriori ombre sulla reale efficacia della perdita di peso in questi pazienti⁽¹⁴⁾. Nell'anziano, e nello studio look AHEAD erano arruolati pazienti con età fino a 76 anni che potrebbero fornire risultati sull'efficacia del miglioramento dello stile di vita relativi all'età avanzata, resta per ora la difficoltà di valutare con equilibrio vantaggi e rischi (Tabella 1) della restrizione calorica e del calo ponderale^(5,15).

Dieta per...

Da quanto finora esposto emerge la necessità di una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio legato all'intervento nutrizionale nell'anziano in cui coesistono patologie diverse suscettibili ognuna di trattamento dietetico, ma per nessuna di esse esistono indicazioni nutrizionali specifiche per la tarda età. Ciò nonostante, la comorbilità espone spesso l'anziano a "veti dietetici incrociati" con un notevole aumento del rischio di malnutrizione⁽¹⁶⁾. Le diete storiche, tanto sgradite quanto spesso inutili per l'anziano, sono:

- **dieta senza sale** per ipertensione o scompenso cardiaco;

Tabella 1. Vantaggi e rischi dei cambiamenti dello stile di vita nell'anziano.

Vantaggi	Rischi
Riduzione del rischio cardiovascolare (PA, lipidi, glicemia)	Aumento di mortalità (studi osservazionali) anche in soggetti con calo ponderale intenzionale. L'intenzionalità è difficile da verificare e vi sono studi con risultati opposti.
Riduzione dell'obesità addominale con aumento di adiponectina e sensibilità all'insulina	Perdita di minerale osseo con fratture osteoporotiche (maggiore negli anziani magri)
Minore incidenza di diabete tipo 2 negli intolleranti al glucosio (quando associata ad attività fisica)	Coliche biliari, se il calo ponderale (volontario) è rapido
Minori sintomatologia dolorosa muscoloscheletrica ed articolare, costipazione, disagio psicologico	Deficit di vitamine e minerali
Miglioramento funzione respiratoria e sindrome delle apnee notturne	Perdita di massa muscolare (sarcopenia) se il calo ponderale è ottenuto con sola dieta e senza attività fisica.
Senso di benessere e miglioramento della qualità della vita	

- **dieta ipoglucidica** con l'escusione di zuccheri semplici per il diabete tipo 2;
- **dieta ipolipidica** per l'ipercolesterolemia;
- **dieta fortemente ipoproteica** per l'insufficienza renale cronica.

Queste diete vanno sostituite secondo più moderni principi nutrizionali⁽¹⁷⁾, ma vanno anche sorvegliati i pazienti nella loro realizzazione in pratica, con:

- **Dieta bilanciata** di circa 30 Kcal/Kg con il 50-55% delle energia totale fornita dai carboidrati, con 25-30 g/die di fibre e preferenza per gli acidi grassi mono-polinsaturi, suddivisa in tre pasti, per il diabete.
- **Restrizione calorica moderata** (da 500 a 750 kcal/d rispetto alla dieta abituale) accompagnata ad una attività fisica regolare (per evitare perdita di massa magra) se il diabetico tipo 2 è anche obeso.
- **Ridotto apporto di sodio** (100-120 mmol/die, pari a 5-6 g di sale) per l'ipertensione resistente e lo scompenso cardiaco.
- **Restrizione proteica moderata** (0.8-1.0 g/kg/die) per l'insufficienza renale cronica predialitica.

Una eccessiva restrizione di sodio può indurre anoressia mentre la restrizione proteica è causa di malnutrizione; il colesterolo rappresenta un fattore indipendente di mortalità cardiovascolare anche dopo i 65 anni ma tale correlazione tende ad indebolirsi con l'età per cui, nonostante la fobia dell'ipercolesterolemia spesso presente in questi pazienti, i benefici di una restrizione del colesterolo dietetico nei più anziani restano controversi⁽¹⁷⁾. I vantaggi invece della restrizione calorica e di un calo ponderale anche modesto, sono gli stessi osservati nei più giovani, con l'aggiunta della possibilità di sospendere alcuni farmaci o ridurne il dosaggio⁽¹³⁾.

Nel capitolo dedicato all'anziano della recente guida alla terapia nutrizionale del diabetico della ADA viene raccomandato lo stesso apporto di carboidrati e di proteine indicato per il diabetico adulto e una riduzione delle fibre, mentre non vi sono indicazioni sulla quota di lipidi⁽²⁾. Viene inoltre sottolineata la necessità di

evitare il calo di peso involontario che si associa ad un aumento di morbilità e mortalità⁽¹⁹⁾ ed un autorevole statement sul diabete nell'anziano di pubblicazione recente raccomanda di evitare restrizioni caloriche a partire dai 70 anni di età⁽⁴⁾.

Anche alla luce di queste considerazioni, per la nostra popolazione diabetica anziana la dieta mediterranea tradizionalmente intesa, che si è dimostrata più efficace di altre - diete popolari o proposte da società scientifiche⁽²⁰⁾ - nel controllare la più parte dei fattori di rischio cardiometabolico presenti anche nell'anziano e di differire l'inizio del trattamento farmacologico del diabete⁽²¹⁾, appare ad oggi la miglior proposta possibile⁽²²⁾, sia per la salvaguardia dello stato nutrizionale che per la qualità di vita e la sopravvivenza⁽²³⁾.

Ancora aperti restano il possibile ruolo della nutrizione nella prevenzione e nel trattamento della sarcopenia e nella necessità di supplementare la dieta dell'anziano con micronutrienti, in particolare calcio, vitamina B12 e vitamina D. Lo European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) si è posto una serie di domande sul possibile ruolo sulla sarcopenia di macronutrienti (proteine e aminoacidi in particolare), di micronutrienti (vitamina D), dell'aggiunta di integratori ed anche del *timing* dei pasti⁽⁴⁾, domande ad oggi ancora senza risposta. Una dieta ricca di proteine viene raccomandata sia nell'obesità sarcopenica, con l'obiettivo di ridurre appetito e apporto calorico ottenendo perdita di massa grassa con risparmio di massa magra, che nella sarcopenia per incrementare la sintesi proteica, la massa e la forza muscolare⁽²⁴⁾. La questione resta aperta ma un apporto proteico di 1,6 g/Kg/die ha determinato una maggior risposta ipertrofica muscolare rispetto all'apporto raccomandato di 0,8 g/Kg/die⁽²⁵⁾ e più recentemente è stato dimostrato che 3 pasti contenenti ciascuno 25-30 g di proteine, meglio se addizionate di leucina, sono in grado di incrementare al meglio la sintesi proteica muscolare, sottolineando l'importanza di una equilibrata distribuzione delle proteine nei 3 pasti piuttosto che del loro apporto complessivo⁽²⁶⁾.

Una regolare attività fisica, sia di tipo aerobico che di stretching e di rafforzamento è importante per preservare la massa muscolare e quella ossea durante il calo ponderale e tale attività può essere svolta anche dai più anziani⁽²⁷⁾. Gli esercizi di resistenza sono superiori alla sola attività aerobica per il trofismo muscolare⁽²⁸⁾ e nel diabetico di tipo 2 associano all'aumento della forza muscolare un miglioramento del compenso metabolico maggiore di quello ottenuto con la sola dieta⁽²⁹⁾.

Calcio, vitamina D e vitamina B12 erano collocati nella bandierina posta sopra la piramide alimentare per gli anziani USA, piramide poi sostituita dal *myplate*⁽³⁰⁾, allo scopo di richiamare l'attenzione sul fatto che spesso le diete dell'anziano sono carenti di questi nutrienti⁽³¹⁾, ma non vi sono indicazioni relative ad una loro supplementazione⁽³²⁾, salvo assicurare un apporto di 1500 mg di Calcio e 1.000 UI di vitamina D al giorno in caso di diete ipocaloriche⁽²⁷⁾. Ulteriori studi sono anche necessari per definire il ruolo del supplemento di vitamina D nel controllo dell'iperglicemia e nella prevenzione del diabete nell'anziano: adeguati livelli di vitamina D possono contribuire ad invertire il trend di maggior incidenza di diabete mellito e delle sue complicanze⁽³³⁾. Più in generale è dimostrato che calcio e vitamina D sono importanti per la salute dell'osso ed al momento non esistono prove di altri benefici derivanti dalla loro assunzione: livelli più alti non si accompagnano a maggiori benefici, anzi sono stati associati a problemi di salute, mettendo in discussione il detto "di più è meglio"⁽³⁴⁾.

La chirurgia bariatrica e metabolica

Nell'anziano non c'è ancora accordo su sicurezza ed efficacia della chirurgia bariatrica⁽⁵⁾ che quindi va considerata solo in circostanze eccezionali⁽¹⁾. In una recente casistica dell'Università di Minneapolis la mortalità a 30 giorni dall'intervento negli over 65 anni è stata dello 0,4%, da 2 a 3 volte maggiore di quella osservata nelle età inferiori, la degenza è stata più lunga solo dopo gli interventi *in open* ed i predittori di peggiore esito erano il sesso maschile, un BMI>55 e la presenza di diabete; nonostante questi dati il rischio veniva considerato accettabile per anziani accuratamente selezionati⁽³⁵⁾ e che l'età da sola non deve rappresentare una controindicazione assoluta alla chirurgia bariatrica, posizione condivisa da altri⁽³⁶⁾. I risultati del gruppo italiano LAP-BAND riferiti all'età>60 anni mostrano una mortalità simile a quello dello studio precedente (0,46%), un calo ponderale meno importante nel lungo termine ed un miglioramento delle comorbidità ad un anno in percentuale inferiore ai più giovani solo per ipertensione arteriosa e osteoartrosi, ma non per diabete, dislipidemia e apnee del sonno⁽³⁷⁾.

Conclusioni

L'anziano diabetico è innanzitutto un anziano per il quale esistono specifici strumenti e criteri di valuta-

zione nutrizionale che sono diversi da quelli utilizzati nell'adulto. Con l'età si riduce il fabbisogno energetico per riduzione della attività fisica e della massa muscolare con aumento della massa grassa ma ciò non deve indurre a provvedimenti dietetici immotivatamente restrittivi, sia in senso quantitativo che qualitativo: un anziano, anche se classificato come sovrappeso od obeso, può essere malnutrito (obesità sarcopenica) e la coesistenza di fattori di rischio o di comorbidità cardiovascolare non deve portare alla prescrizione, spesso in contemporanea, delle varie diete "ipo...".

Per la maggior parte dei diabetici anziani una alimentazione di tipo mediterraneo rappresenta la migliore scelta nutrizionale; in caso di restrizione calorica viene raccomandata l'integrazione con calcio e vitamina D per la salvaguardia del trofismo osseo mentre per il mantenimento della massa muscolare appare più importante l'attività fisica rispetto ad un incremento dell'apporto proteico.

I benefici della chirurgia bariatrica nell'anziano sono in larga parte sovrapponibili a quelli ottenuti nell'adulto obeso, in particolare sulla remissione del diabete, a fronte di rischi contenuti in termini di complicanze chirurgiche e di mortalità, quando gli interventi sono eseguiti in centri ad alta esperienza e su pazienti selezionati. Le casistiche di anziani operati aumentano percentualmente come nelle altre fasce di età ed è ipotizzabile che la chirurgia bariatrica si aggiungerà in breve alle (scarse) opzioni terapeutiche finora disponibili per l'anziano diabetico obeso.

BIBLIOGRAFIA

1. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. Edizioni Infomedica. Torino, www.aemmedi.it 2010.
2. American Diabetes Association guide to Nutritional Therapy for Diabetes. MJ Franz eds. 2nd edition, pp. 171-180, 2012.
3. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark NC, Florez H, Haas LB, Halter JB, Huang ES et al. Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care*. 35: 2650-2664, 2012.
4. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas L, Paolisso G, Bayer T, Zeyfang A, Bourdel-Marchasson I 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.
5. Kyriou I, Tsigos C. Obesity in the Elderly Diabetic Patient. Is weight loss beneficial? No. *Diabetes Care* 32: S403-S409, 2009.
6. Sorkin JD, Muller DC, Reubin A. Longitudinal Change in Height of Men and Women: Implications for Interpretation of the Body Mass Index. *Am J Epidemiol* 150: 969-977, 1999.
7. Mini Nutritional Assessment - MNA® Elderly. www.mna-elderly.com/forms/MNA_italian.pdf.
8. Roberts SB, Dallal GE. Energy requirements and aging. *Publ Health Nutrition*. 8: 1028-1036, 2005.
9. 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.

10. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing* 39: 412-423, 2010.
11. Morley JE. Sarcopenia: diagnosis and treatment. *J Nutr Health Aging* 12: 452-456, 2008.
12. Roubenoff R. Sarcopenic obesity: The confluence of two epidemics. *Obesity Research* 12: 887-888, 2004.
13. Han TS, Tajar A, Lean MEJ. Obesity and weight management in the elderly. *British Medical Bulletin* 97: 169-196, 2011.
14. <http://www.nih.gov/news/health/oct2012/niddk-19.htm>.
15. Nilsson PM. Is Weight Loss Beneficial for Reduction of Morbidity and Mortality?: What is the controversy about? *Diabetes Care* 31, S278-S283, 2008.
16. Zeanandin G, Molato O, Le Duff F, Guérin O, Hébuterne X, Schneider SM. Impact of restrictive diets on the risk of undernutrition in a free-living elderly population. *Clinical Nutrition* 31: 69-73, 2012.
17. Darmon P, Kaiser MJ, Bauer JM, Sieber CC, Pichard C. Restrictive diets in the elderly: never say never again? *Clinical Nutrition* 29: 170-174, 2010.
18. Villareal DT, Banks M, Sinacore DR, Siener C, Klein S. Effect of Weight Loss and Exercise on Frailty in Obese Older Adults. *Arch Intern Med* 166:860-866, 2006.
19. Suhl E, Bunsignore P. Diabetes Self-management education for older adults: general principles and practical application. *Diabetes Spectrum* 19:234-240, 2006.
20. Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr* 86:285-300, 2007.
21. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P et al. Effects of a Mediterranean style Diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 151:306-314, 2009.
22. Esposito K, Maiorino M, Giugliano D. Which diet is best for diabetes? *Diabetologia* 52: 988-989, 2009.
23. Anderson AL, Harris TB, Tylavsky FA, Perry SE, Houston DK, Hue TF, Strotmeyer ES, Sahyoun NR. Dietary patterns and survival in older adults. *J Am Diet Assoc* 111: 84-91; 2011.
24. Li Z, Heber D. Sarcopenic obesity in the elderly and strategies for weight management. *Nutrition Reviews* 70: 57-64, 2011.
25. Evans WJ. Protein Nutrition, Exercise and Aging. *J Am Coll Nutr* 23: S601-S609, 2004.
26. Paddon-Jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 12: 86-90, 2009.
27. Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, Klein S. Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAA-SO, the Obesity Society. *Am J Clin Nutr* 82: 923-934, 2005.
28. Klitgaard H, Mannoni M, Schiaffino S, Ausoni S, Gorza L, Laurent-Winter C, Schnohr P, Saltin B. Function, morphology and protein expression of ageing skeletal muscle: a cross-sectional study of elderly men with different training backgrounds. *Acta Physiol Scand* 140:41-54, 1990.
29. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, de Courten M, Show J, Zimmet P. High-Intensity Resistance Training Improves Glycemic Control in Older Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 25:1729-1736, 2002.
30. MyPlate for older adults. <http://now.tufts.edu/news-releases/tufts-university-nutrition-scientists-unveil>.
31. Lichtenstein AH, Rasmussen H, Yu WW, Epstein SR, Russell RM. Modified MyPyramid for older adults. *J Nutr* 138: 5-11, 2008.
32. Position of the American Dietetic Association: Nutrient supplementation. *J Am Diet Assoc* 109: 2073-2085, 2009.
33. Hirani V. J Relationship Between Vitamin D and Hyperglycemia in Older People From a Nationally Representative Population Survey. *Am Geriatr Soc* 59:1786-1792, 2011.
34. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Institute of Medicine, 2010. <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D.aspx>.
35. Dorman RB, Abraham AA, Al-Refaie WB, Parsons HM, Ikramuddin S, Habermann EB. Bariatric Surgery Outcomes in the Elderly: An ACS NSQIP Study. *J Gastrointest Surg* 16: 35-44, 2012.
36. Turner PL, Saager L, Dalton J, Abd-Elsayed A, Roberman D, Melara, P, Kurz A, Turan A. A nomogram for predicting surgical complications in bariatric surgery. *Obesity Surgery* 21: 655-662, 2011.
37. Busetto L, Angrisani L, Basso N, Favretti F, Furbetta F, Lorenzo M. Safety and Efficacy of Laparoscopic Adjustable Gastric Banding in the Elderly. *Obesity* 16: 334-338, 2008.

La terapia farmacologica del diabete mellito nell'anziano



G. Felace¹, R. Candido²

giuseppe.felace@alice.it

¹ Diabetologia Presidio di Spilimbergo - Azienda Ospedaliera S.Maria degli Angeli - Pordenone

² 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, Pharmacologic 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⁽¹⁾. Negli Annali AMD⁽²⁾ 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⁽³⁾:

- 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^(4,5) 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^(6,7) e dell'assetto lipidico^(8,9) sono sufficienti per i benefici sull'incidenza di eventi cardiovascolari (CV), anche nei pazienti anziani⁽¹⁰⁻¹²⁾.

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^(13,14).

Una indagine statunitense⁽¹⁵⁾ 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⁽¹⁶⁾.

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^(17,18).

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)⁽¹⁹⁾ 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⁽²⁰⁾. Il suo meccanismo d'azione predominante è la riduzione della produzione epatica di glucosio^(21,22), 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⁽²³⁻²⁶⁾. È un farmaco che non provoca ipoglicemia e ha dimostrato di ridurre l'incidenza di eventi CV in trial clinici randomizzati⁽⁴⁾. 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)⁽²⁷⁾, fenomeno estremamente frequente nella popolazione anziana

L'AIFA⁽²⁸⁾ 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⁽²⁹⁾; una revisione sistematica della Cochrane⁽³⁰⁾ 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⁽³¹⁾. 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⁽³²⁻³⁴⁾.

In una recente review sull'uso della Metformina in corso di funzionalità renale ridotta, Lipska et Al⁽³⁵⁾ 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⁽³⁶⁾.

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⁽³⁷⁾.

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⁽³⁸⁾ 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)⁽³⁹⁾.

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⁽⁴⁰⁾ in persone sane e pazienti obesi insulino-resistenti; di migliorare la funzione endoteliale in pazienti diabetici con coronaropatia stabile⁽⁴¹⁾; di ridurre l'area infartuale in modelli animali⁽⁴²⁾; di ridurre la produzione di piruvato e lattato durante ischemia e riperfusione in modelli animali⁽⁴³⁾; di migliorare la funzione ventricolare in animali e pazienti⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾.

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

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⁽⁵¹⁻⁵³⁾, alle Sulfoniluree⁽⁵⁴⁾, a Glitazone⁽⁵⁵⁾ o a terapia di combinazione^(56,57); con effetti sul controllo glico-metabolico pari a quelli ottenuti con Insulina Glargine⁽⁵⁸⁾ o analoghi rapidi premiscelati⁽⁵⁹⁾.

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^(60,61), in confronto a Glitazone⁽⁶⁰⁾, in aggiunta a Metformina⁽⁶²⁾, oppure a Metformina + Glitazone⁽⁶³⁾, in confronto a Insulina Glargine⁽⁶⁴⁾ o in confronto a Exenatide⁽⁶⁵⁾.

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⁽⁶⁶⁾. 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⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾.

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⁽⁶⁹⁾ o metanalisi⁽⁷⁰⁾.

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^(71,72).

Gli Inibitori della DPP-4

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

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^(68,74) (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^(74,75), il "risparmio" sulla beta-cellula (dato finora dimostrato esclusivamente in dati sperimentali)⁽⁷⁶⁾ e la maggiore efficacia clinica nei pazienti anziani⁽⁷⁷⁾, presumibilmente per le peculiari caratteristiche fisiopatologiche del diabete di questi pazienti in cui sono maggiormente espressi il deficit secretivo di insulina e l'iperglucagonemia^(49,50). 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⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾.

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⁽⁸¹⁻⁸⁴⁾, anche in emodialisi⁽⁸⁵⁾.

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

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^(74,89).

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- γ esplicando una azione insulino-sensibilizzante⁽⁹⁰⁾. 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⁽⁹¹⁾.

Il Pioglitazone dimostra una efficacia simile alle altre terapie orali, sia in monoterapia che in associazione⁽⁶⁷⁾. 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⁽⁹²⁾: 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⁽⁹⁰⁾ e riducendo la progressione delle placche aterosclerotiche⁽⁹³⁾. Un ampio Studio (PROACTIVE)⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾ 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 cardiaco⁹⁷, riduzione della densità ossea e aumentato rischio di fratture

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

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%⁽⁶⁷⁾. 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)⁽⁹²⁾.

Una discussa metanalisi⁽¹⁰¹⁾ 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⁽¹⁰²⁾ 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 Sulfonilurea².

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

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^(105,106).

Diverse Linee Guida^(20,107) 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⁽¹⁰⁸⁾ 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^(109,110), mentre altri (sempre retrospettivi) evidenzerebbero un rischio pari a quello di altre sulfoniluree⁽¹¹¹⁾, quando associate alla Metformina. L'unico trial di intervento in cui la Glibenclamide è stata associata alla Metformina (UKPDS)⁽⁴⁾ 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⁽¹¹²⁾, trial drug-based con un consistente numero di pazienti arruolati (età media 66 anni \pm 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⁽⁹²⁾.

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 acarbosio.

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⁽¹¹³⁾.

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^(114,115):

- 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⁽¹¹⁵⁻¹¹⁹⁾. 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)⁽¹⁹⁾ 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⁽¹⁶⁾ 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^(16,114,115). 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^(115,120) 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^(121,122). 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**⁽¹²³⁾.

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⁽¹²⁴⁾.

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, Cenzler 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. Kaviani-pour 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 β -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 ≥ 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 Glimepiride 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.