

## Variabilità glicemica e ipoglicemia nel paziente anziano con diabete di tipo 2 in trattamento con insulina basale

### Glycemic variability and hypoglycemia in T2DM elderly patients with basal insulin treatment

E. Me<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ambulatori di Diabetologia, ASL TO3.

La terapia Insulinica nel paziente anziano con Diabete Mellito di tipo 2 ha sempre preoccupato lo specialista Diabetologo per le peculiarità fisiopatologiche della persona su cui viene applicata. Nel paziente anziano, la presenza di comorbilità e politerapie, la tendenza a una ridotta aderenza agli schemi terapeutici prescritti, l'incerta affidabilità dei care-giver che eventualmente lo assistono o comunque la ridotta autonomia, sono tutti elementi che condizionano il raggiungimento dei target glicemici ottimali. Tuttavia, il rischio di eventi ipoglicemici è di gran lunga l'elemento maggiormente condizionante al successo della terapia e a un buon controllo del Diabete nel paziente "over 65".

Lo stesso evento ipoglicemico, in questa categoria di pazienti, si presenta infatti con caratteristiche diverse rispetto a coloro che ne soffrono in età più giovani, sia per gli aspetti di fisiopatologia dell'ipoglicemia che per il fenomeno dell'awareness tipico dell'anziano, soprattutto dopo molti anni di terapia insulinica.

Più nello specifico, Marker *et al.*<sup>(1)</sup>, in una elegante osservazione comparata su Diabete già nel 1991, aveva rilevato gli effetti di un'ipoglicemia indotta mediante infusione e.v. di insulina in soggetti anziani (età  $65.1 \pm 0.9$ ) confrontati a quelli osservati in soggetti giovani (età  $23.8 \pm 0.6$ ), entrambe le coorti NON affette da Diabete Mellito. Il tempo di "recovery" verso l'euglicemia nei soggetti anziani era maggiore del 45% rispetto ai giovani. Questo fenomeno era da riferirsi a

una riduzione della risposta controregolatoria degli ormoni iperglicemizzanti, soprattutto del Glucagone, la cui produzione era in media inferiore nell'anziano del 53% rispetto al giovane, ma anche di epinefrina, norepinefrina, cortisolo e ormone della crescita i cui picchi apparivano ridotti e dilazionati nel tempo. Se ne può concludere che già fisiologicamente il soggetto anziano è maggiormente esposto al danno dell'ipoglicemia, per la sua intrinseca riduzione della capacità di contrastarla, e a maggior ragione la persona con Diabete Mellito in terapia Insulinica è esposta al rischio costante, soprattutto di origine iatrogena, delle conseguenze sistemiche di questo effetto collaterale.

È noto infatti che valori di glicemia bassi e prolungati compromettono fra l'altro la funzionalità del miocardio ischemico e possono aggravare una sindrome coronarica acuta; producono un allungamento del tratto QT dell'ECG e infine inducono aritmie iper e ipocinetiche<sup>(2)</sup>. Le evidenze in letteratura di una correlazione fra l'ipoglicemia, soprattutto severa, la variabilità glicemica e la mortalità nel paziente con Diabete Mellito di tipo 2 sono numerose, sebbene solo di recente lo studio DEVOTE-2<sup>(3)</sup> abbia evidenziato una correlazione anche temporale fra l'evento ipoglicemico severo e la mortalità generale nei pazienti con Diabete Mellito tipo 2 (in questo caso di età media  $65.0 \pm 7.3$  anni).

Non va dimenticato, però, che nella popolazione anziana le cadute rappresentano una delle prime cause di morbilità

e mortalità. Gli anziani con diabete hanno un rischio ancora più elevato rispetto la popolazione anziana generale per cadute ricorrenti e fratture. Numerose sono le condizioni che aumentano nel paziente diabetico anziano il rischio di cadute: per esempio la debolezza muscolare, la riduzione del visus e il deficit cognitivo. Tuttavia proprio l'ipoglicemia può favorire l'instabilità posturale ed essere responsabili di cadute nel paziente anziano, associata spesso com'è alla polineuropatia tipica dell'anziano con DMT2 (a sua volta probabilmente aggravata dal deficit di Vitamina B12 determinato dalle terapie prolungate con Metformina).

In questo quadro già complicato, il Diabetologo non può trascurare l'aspetto della variabilità dei valori della glicemia a digiuno, perché ne è nota la diretta correlazione con il rischio di ipoglicemie<sup>(4)</sup>. In parte, queste oscillazioni dipendono da fenomeni fisiopatologici (aumento della secrezione di cortisolo per stress o malattie intercorrenti) o da comportamenti del paziente (legate per esempio a variazioni nell'alimentazione). Tuttavia, le variazioni della glicemia a digiuno da un giorno all'altro dipendono anche da differenze nell'assorbimento dell'Analogo Basale dell'Insulina somministrato, in relazione al diverso meccanismo d'azione dei prodotti disponibili. Infatti, dal punto di vista chimico-fisico, i passaggi di stato da liquido a precipitato cristallino e ritorno allo stato liquido nel torrente circolatorio, caratteristici dell'Insulina NPH e Glargine, sono una fonte intrinseca di variabilità glicemica.

Se tutto questo non bastasse a preoccupare Medici e Pazienti sul rischio di ipoglicemia nelle terapie Insuliniche nell'anziano, il fenomeno dell'unawareness diffuso in questa popolazione complica ulteriormente il quadro. La capacità di percepire correttamente i sintomi dell'ipoglicemia, nei pazienti affetti da Diabete, decresce all'aumentare dell'età e della durata della malattia, nonché (pericolosamente) in relazione alla frequenza degli episodi ipoglicemici stessi.

Fra gli altri, uno studio ineccepibile su questo argomento può essere considerato quello di P.Bremer *et al.*<sup>(5)</sup> che ha utilizzato la tecnica del clamp ipoglicemico per uniformare i

tempi e i livelli di ipoglicemia fra i bracci osservati. Questo autore, confrontando ipoglicemie dalle caratteristiche sovrapponibili in una coorte di soggetti Diabetici anziani ( $\geq 65$  anni) rispetto a una composta da Pazienti con un'età compresa fra i 39 e i 64 anni, e rilevando in tutti i pazienti la percezione dei sintomi autonomici dell'ipoglicemia mediante uno specifico score, ha evidenziato significative differenze fra i gruppi. Infatti, benché solo la metà dei pazienti nel gruppo con un'età definita "middle-age" fosse in grado di riferire correttamente la percezione dei sintomi dell'ipoglicemia durante il test (dato per altro affatto rassicurante!), solo 1 su 13 dei soggetti anziani dimostrava di conservare intatta l'awareness dei sintomi.

In conclusione, il rischio di ipoglicemia nel paziente anziano in terapia con analoghi basali dell'insulina si presenta complesso da affrontare, sia per sue caratteristiche intrinseche che per l'eziologia multiforme. La strategia non può che essere difensiva, cercando per esempio di limitare i fattori che aumentano la variabilità glicemica con una continua educazione terapeutica e con la scelta del farmaco più corretto per caratteristiche chimico-fisiche e profilo di riproducibilità.

## Bibliografia

1. Marker C *et al.*, Attenuated glucose recovery from hypoglycemia in the elderly. *Diabetes* 41:671-678, 1992.
2. Nordin C. The case for hypoglycemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia* 53:1552-61, 2010.
3. Zinman B *et al.*, Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). *Diabetologia* 61:48-57, 2018.
4. Inzucchi S *et al.*, How well do glucose variability measures predict patient glycaemic outcomes during treatment intensification in type 2 diabetes? *Diabetes Res Clin Pract* 108:179-86, 2015.
5. Bremer JP *et al.*, Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32:1513-7, 2009.