



SID
Società Italiana
di Diabetologia



SOCIETÀ ITALIANA
DI GERONTOLOGIA
E GERIATRIA

POSITION STATEMENT

Personalizzazione del trattamento dell'iperglicemia nell'anziano con diabete tipo 2

Autori per la Società Italiana di Gerontologia e Geriatria:

Raffaele Antonelli Incalzi, Nicola Ferrara, Stefania Maggi, Giuseppe Paolisso, Gianluigi Vendemiale.

Autori per la Società Italiana di Diabetologia:

Enzo Bonora, Andrea Giaccari, Gianluca Perseghin, Francesco Purrello, Giorgio Sesti

Roberto Miccoli ha curato la edizione

Questo documento rappresenta la posizione ufficiale della Società Italiana di Diabetologia (SID) e della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG) ma non può essere visto come prescrittivo per il singolo paziente e non può sostituire, in ogni caso, il giudizio clinico. E' stato fatto ogni sforzo per raggiungere un consenso tra tutti gli autori.

INDICE DEGLI ARGOMENTI

	Pagina
Introduzione	
Definizione di anziano e cenni di epidemiologia	3
Raccomandazioni	
1. Valutazione nutrizionale e composizione corporea	11
2. Interventi su nutrizione e attività fisica	15
3. Impatto delle co-morbidità geriatriche sul diabete	19
4. Obiettivi glicemici	24
5. Terapia non-insulinica	29
6. Terapia insulinica	40
7. L'ipoglicemia	45
8. La gestione dell'anziano ricoverato	48

Definizione di anziano e cenni di epidemiologia

La popolazione mondiale sta invecchiando rapidamente, in relazione soprattutto all'aumento dell'aspettativa di vita (AV) che, secondo dati dell'Organizzazione Mondiale della Salute (OMS), si attestava nel 2016 intorno a 71.4 anni, più alta nelle donne rispetto agli uomini in ogni parte del Mondo (1). Oggi, per la prima volta nella storia, la maggior parte delle persone può aspettarsi di vivere oltre 60 anni, in relazione alla riduzione della mortalità giovanile (2) nei paesi meno sviluppati, e, nei paesi ad alto reddito, all'aumento della speranza di vita degli ultra 60enni (3, 4). Attualmente si calcola che la speranza di vita a 60 anni è aumentata dai 18.7 anni del 2000 ai 20.4 anni del 2015, con differenti incrementi regionali. In particolare 12 Paesi Europei, tra cui l'Italia, nel 2015 mostravano un' AV che superava gli 82 anni (1).

In Europa dati EUROSTAT mostrano come gli ultra-65enni nel 2015 rappresentassero il 18.9% della popolazione totale (5), con un picco pari 525,5 milioni nel 2050 per poi diminuire gradualmente a 520 milioni entro il 2080 (6). Nel periodo 2015-2080 la popolazione europea continuerà ad invecchiare, soprattutto per il progressivo invecchiamento dei cosiddetti "baby boomer" (6). Un altro aspetto da considerare è il progressivo invecchiamento della popolazione anziana in sé, dato il più veloce ritmo di incremento rispetto a qualsiasi altro segmento della popolazione ultra80enne, che è destinata a più che raddoppiare tra il 2015 e il 2080, passando dal 5.3% al 12.3%. Come risultato di tali cambiamenti/movimenti di popolazione tra i gruppi di età, l'indice di dipendenza degli anziani (ossia il rapporto tra popolazione anziana e popolazione in età lavorativa [15-64 anni]) dovrebbe passare dal 28,8% nel 2015 al 51,0% entro il 2080 (6). Dati Istat 2016 evidenziavano come l'Italia fosse al terzo posto in Europa per longevità, con un'AV di 84.7 anni per le donne e di 80.1 anni per gli uomini, con la previsione per il 2065 di raggiungere i 91.5 anni per le donne e 86.6 anni per gli uomini (7).

Se oltre all'AV si considera quella che è l'aspettativa di vita in buona salute (AVBS), si può notare però come tra i due parametri vi sia un gap. L'AVBS fornisce un indicatore di salute globale di una popolazione, rappresentando il numero medio di anni in piena salute che un neonato potrebbe aspettarsi di vivere considerando i tassi di mortalità specifici per età e i livelli medi età-specifici dello stato di salute per un determinato periodo (8). Globalmente è stato stimato che nel 2015 l'AVBS, a livello mondiale, era di 63.1 anni per entrambi i sessi. Il gap tra AV ed AVBS è l'equivalente degli anni trascorsi con comorbilità e disabilità (8). I principali fattori che contribuiscono a tali condizioni sono rappresentati dalle malattie cronico-degenerative (particolarmente la depressione, disturbi neurologici, perdita del visus e dell'udito, malattie cardiovascolari e diabete) (1). La maggioranza di tali condizioni aumenta con l'età e, per molte di esse, la prevalenza anche dopo correzione per età non tende a ridursi. Pertanto la proporzione di anni spesi con malattia aumenta, con un conseguente incremento dell'AVBS più lento rispetto all'incremento dell'AV (1). Nel 2016 l'OMS ha calcolato che l'AVBS era di 61.5 anni per gli uomini e di 64.6 anni per le donne con sostanziali differenze di genere in tutte le regioni del Mondo (1). In Italia a fronte dell'allungamento della vita media, migliora anche la qualità della sopravvivenza: a 65 anni la speranza di vita senza limitazioni funzionali nel 1994 era pari a 12.7 anni per gli uomini e 14.2 per le donne; nel 2013 raggiungeva 15.5 anni per gli uomini e 16.2 per le donne,

rispettivamente (9).

Nel 2016, secondo dati OMS, le malattie croniche non trasmissibili rappresentavano la causa principale di perdita di salute in oltre la metà dei casi (10). Dati Eurostat mostrano come le persone anziane (≥ 65 anni) rappresentassero più di 2/5 (42.2%) di tutte le persone disabili dell'Unione Europea nel 2012 (11), con una probabilità pari a 4.2 volte in più per i soggetti di ≥ 65 anni di presentare disabilità rispetto ai soggetti di età compresa tra 15 e 44 anni (11).

In Italia, la generazione dei primi "baby boomer" arriva alla soglia dell'età anziana nel 2013 in condizioni di salute migliori rispetto alle generazioni precedenti: è più bassa la quota che presenta limitazioni funzionali e quella di chi dichiara di stare male o molto male (9). Il progressivo invecchiamento determina livelli complessivamente crescenti di patologie croniche nel totale degli anziani, anche se l'analisi per generazione evidenzia, in particolare tra i giovani anziani (65-74 anni) (9), come la prevalenza di malattie croniche gravi si stia riducendo nel tempo soprattutto come conseguenza delle azioni preventive messe in atto in questi anni. I dati Istat 2015 mostrano come il 24.8% degli ultra75enni goda di buona salute, mentre l'85.2% ed il 65.4% sia affetto rispettivamente da almeno 1 o 2 malattie croniche. Dei soggetti ultra75enni affetti da patologie croniche il 20.4% risulta essere in buona salute (12), sebbene l'88.1% di essi faccia uso di almeno 1 farmaco (13). Dal 2011 al 2015 si è assistito ad un incremento dell'uso di farmaci che, nei soggetti ultra65enni, passa dal 79.6% del 2011 al 82.1% del 2015 (14), con un aumento nel consumo anche in relazione all'età (75.8% nei soggetti tra 65-74 anni contro l'88.1% degli ultra75enni) (14). Il conseguente aumento degli eventi avversi farmaco-correlati si pensa possa causare tra il 10% e il 30% di tutti i ricoveri ospedalieri nei pazienti più anziani (15); hanno alcuni studi hanno dimostrato come 52.3% dei soggetti anziani assuma più di un farmaco inappropriato (16). Il rapporto OSMed 2015 evidenzia come il 44.8% delle segnalazioni di reazioni avverse a farmaci (escluso vaccini) interessi soggetti di ≥ 65 anni (17).

Per quanto riguarda le ospedalizzazioni, sebbene il numero di ricoveri totali è andato costantemente riducendosi (da oltre 12,8 milioni nel 2001 a 9,4 milioni nel 2014) (-26.7%), interessando unicamente la componente per acuti (-29.2%), che costituisce il principale motivo di ricovero (91.1% nel 2014). Nella popolazione geriatrica il 45.1% degli uomini di età ≥ 65 anni (24.7% in quelli di ≥ 75 anni) ed il 40.8% delle donne di pari età (23.9% in quelle di ≥ 75 anni) nel 2014 risultava essere stato ricoverato in ospedale (9). Inoltre, nel 2014 rispetto al 2001, a differenza di quel che accade nella popolazione generale, i ricoveri delle persone di età ≥ 75 anni hanno presentato un aumento del costo pari al 7.3% negli uomini e una stabilità nelle donne, come effetto della gravità dei quadri patologici (9).

Epidemiologia del diabete nell'anziano

Secondo dati dell'Organizzazione Mondiale di Sanità (OMS), nel 2014 circa 422 milioni di adulti risultava affetto da diabete, con una prevalenza globale, standardizzata per età, quasi raddoppiata dal 4.7% del 1980 allo 8.5% del 2015 (18), ed una previsione di ulteriore aumento per il 2040, quando è stato stimato un coinvolgimento di 642 milioni di persone (19). Si prevede, infatti che dal rapporto di 1:11 del 2015, nel 2040 si passerà ad 1 soggetto con diabete ogni 10 soggetti sani, con una maggiore incidenza negli uomini rispetto alle donne. A fronte di dati di prevalenza già elevati, si calcola che 1 soggetto ogni 2 adulti abbia un diabete non diagnosticato,

con una prevalenza di diabete non diagnosticato pari circa al 46.5% del numero totale di persone con diabete nel 2015 (19).

Secondo l'OMS l'iperglicemia rappresenta, dopo ipertensione e tabagismo, il terzo fattore di rischio più importante per mortalità precoce, responsabile nel 2015 di circa 5 milioni di morti (19). E' stato calcolato che nel 2012 essa sia stata responsabile direttamente di 1,5 milioni di morti, e di ulteriori 2,2 milioni di morti a causa dell'elevato rischio di malattie cardiovascolari e di altre patologie ad essa associate. Il 43% di questi 3,7 milioni di decessi si è verificato prima dei 70 anni di età (18). In Europa nel 2015, 59.8 milioni di persone risultavano affette da diabete, con una previsione per il 2040 in crescita fino a 71.1 milioni, con una prevalenza tra i 20 ed i 79 anni, pari a 9.1% nel 2015 e 10.7% nel 2040 (19).

In Italia secondo dati Istat, nel 2015 il diabete presentava una prevalenza pari a 5.4% nella popolazione generale (7), ma colpiva il 15.2% dei soggetti tra 65 e 74 anni ed il 19.8% della popolazione ultra75enne (12). L'analisi dell'Osservatorio Arno ha permesso di identificare circa 550.000 persone con diabete, corrispondenti ad una prevalenza del 6,2% nei maschi e del 5,2 nelle femmine, un dato più che doppio rispetto a quello di 30 anni fa, con un aumento dei casi noti di circa il 70% in 18 anni. Oltre il 65% dei diabetici si colloca nella fascia di età superiore ai 65 anni, con quasi un paziente su 4 di età pari o superiore a 80 anni (20).

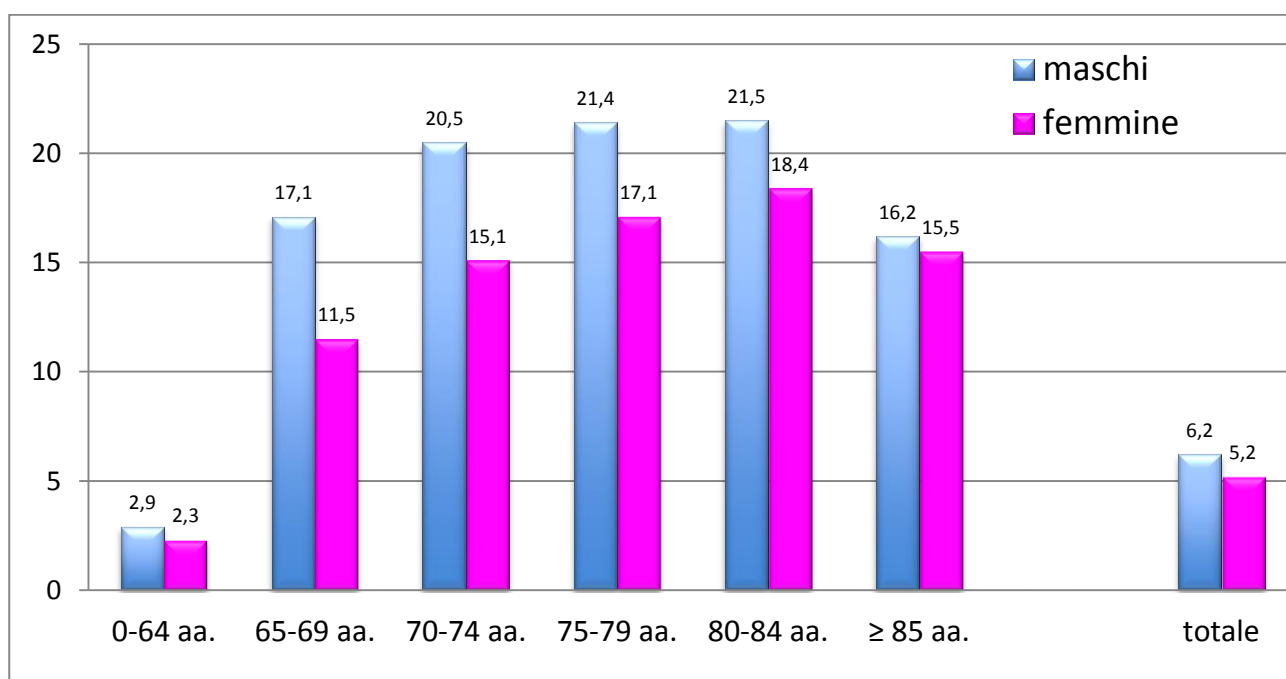


Figura - Prevalenza del diabete in Italia per classi di età (20)

Secondo l'indagine Oec/Hes 2008-12 (21) nella fascia di età 75-79 anni, il valore medio della glicemia a digiuno è elevato in entrambi i generi e tendenzialmente maggiore negli uomini rispetto alle donne (110 mg/dl rispetto ai 104 mg/dl). Un quadro analogo si nota per la prevalenza di diabete, che risulta veramente elevata nella popolazione anziana (75-79 anni): circa un quarto degli uomini (27.7%) e un quinto delle donne (18.9%) della classe di età esaminata risultava diabetico (21).

Anche secondo i dati della sorveglianza Passi (21), comprendente 129 ASL nel periodo

2012-2015, la prevalenza del diabete aumenta con l'aumentare dell'età passando dall'1.9% dei soggetti tra i 35 e 49 anni al 9.1 % dei soggetti tra i 50 e 69 anni, con maggiore prevalenza negli uomini (5.1%) rispetto alle donne (3.8%) (22).

Inoltre, l'indagine Oec/Hes 2008-12 evidenziava come ben oltre la metà dei diabetici è trattata, ma solo un quarto lo è in modo adeguato. In particolare, il 21.7% delle donne tra 75 e 79 anni risulta adeguatamente trattata contro il 26.5% degli uomini della stessa età, mentre il 42.1% delle donne ed il 41.1% degli uomini risulta non essere adeguatamente trattato (21). A fronte di questo dato, il 96% dei diabetici riceve almeno un farmaco per il diabete o per altre patologie, il 20% ha effettuato almeno un ricovero (per qualsiasi causa) in regime ordinario o Day Hospital ed il 93% ha almeno una prescrizione di una prestazione specialistica (qualsiasi tipo) (20). Da ciò deriva che il costo complessivo per il monitoraggio e la cura del diabete è circa doppio nei diabetici che nei non diabetici (quasi 2900 € rispetto a poco più di 1600 €). La composizione della spesa per circa la metà è da riferire ai ricoveri, per il 21% alla specialistica, per il 20% ai farmaci diversi dagli antidiabetici, per il 7% ai farmaci antidiabetici e per il 4% ai dispositivi (20).

Infine, le morti attribuibili direttamente a diabete in Italia nel 2015 sono state pari al 4% in tutte le età, ma nella maggior parte dei casi (86.6%) si sono verificate nei soggetti con più di 70 anni, mentre il numero di decessi riferibili ad aumentata glicemia è stato pari a 32.300, in entrambi i casi con le donne maggiormente colpite rispetto agli uomini (23).

Definizione di fragilità

La definizione di "fragilità" è stata a lungo dibattuta nell'ambito della Geriatria (24-28). Secondo Fried la fragilità può essere definita come una condizione caratterizzata da una riduzione della riserva funzionale con incremento della vulnerabilità età dipendente (la cosiddetta fragilità pre-clinica) (29). Eventi acuti, che in soggetti non fragili vengono facilmente gestiti, possono far precipitare il quadro clinico in soggetti con fragilità preclinica. Tipico esempio di evento acuto, che può realizzare un quadro di criticità in un soggetto fragile, è rappresentato dallo scompenso glicometabolico acuto, sia iper- che, ed in maggior misura, ipo-glicemia. Per tali motivi in tali soggetti è ancor più necessario un attento monitoraggio del compenso glico-metabolico.

Tabella 1: Definizione del fenotipo di fragilità pre-clinica (modificata da 29)

<i>A. Caratteristiche della Fragilità</i>	<i>B. Parametri del Cardiovascular Health Study</i>
Perdita di peso (inintenzionale)	>4.5 Kg perduti non intenzionalmente nell'anno precedente
Sarcopenia (perdita di massa muscolare)	
Debolezza	Forza di prensione: più bassa del 20% (per sesso, body mass index)
Scarsa resistenza; stanchezza	"Stanchezza" (auto-riferita)
Scarsa attività	Kcal/settimana: più basse del 20% M: <383 Kcal/settimana F: <270 Kcal/settimana
	<i>C. Presenza di Fragilità</i>
	Fenotipo fragile: ≥3 criteri presenti

Il quadro di fragilità preclinica si aggrava ulteriormente in presenza di caratteristiche peculiari della fragilità clinica che comprende la comorbilità, la polifarmacoterapia con relativo elevato rischio di danno iatrogeno, la criticità socio-economica, cioè caratteristiche che sfociano inesorabilmente verso un quadro di disabilità grave. Tale fenotipo clinico è stato proposto da Rockwood e al. che pongono la malattia al centro della fragilità. In questo quadro il diabete e le sue complicanze giocano un ruolo centrale nel determinismo della fragilità.

Tabella 2. Ipotesi di Fragilità secondo Rockwood (*modificata*) (36)

1. Molto allenato. Persona forte, attiva, energica e motivata. Persona che comunemente svolge attività fisica. È il gruppo più allenato della propria età

2. Allenato. Persona che non ha sintomi di malattia attiva ma meno allenata della categoria 1. si allena spesso o si allena occasionalmente ad esempio stagionalmente

3. Allenato limitatamente. Persona con problemi medici ben controllati ma non regolarmente attiva oltre il camminare abitualmente.

4. Vulnerabile. Sebbene non dipendente da altri per aiuto quotidiano, spesso i sintomi limitano le attività. Un disturbo comune è "essere rallentato" e/o essere stanco durante il giorno

5. Lievemente Fragile. Persona che spesso ha un più evidente rallentamento e necessita di aiuto nelle attività di vita quotidiana più complesse (finanza, trasporto, lavori domestici pesanti, farmaci). Tipicamente, il lievemente fragile progressivamente peggiora nel fare la spesa e camminare all'esterno da solo, nella preparazione dei pasti e nelle faccende domestiche.

6. Moderatamente Fragile. Persona che necessita di aiuto per tutte le attività esterne e di mantenimento della casa. In casa spesso ha problemi e necessita di aiuto per fare le scale.

7. Severamente Fragile. Persona completamente dipendente da qualcuno per qualsiasi causa (fisica o cognitiva). Comunque è stabile e non ad alto rischio di morte (entro circa 6 mesi)

8. Molto severamente Fragile. Persona completamente dipendente, prossima al fine vita. Tipicamente può non recuperare anche da evento patologico minore

9. Malato terminale. Persona prossima al fine vita. Questa categoria si applica a persone con aspettativa di vita <6 mesi, che non sono altrimenti evidentemente fragili.

La misura della fragilità

Gli indici di Fried (29) e quello di Rockwood (21) sono gli indici più utilizzati nella definizione della fragilità, ma anche quelli che hanno avuto più conferme dal punto di vista del valore prognostico in letteratura. L'indice di Fried (Tab.1) permette di definire il fenotipo fragile in fase pre-clinica. Anche recentemente Op et al (30) hanno dimostrato, in 8684 pazienti anziani, che questo strumento permette di discriminare in modo efficace il livello sociale, psicologico e funzionale dei soggetti fragili, permettendone una migliore definizione e trattamento. Inoltre vari studi confermano il suo valore prognostico nel discriminare la popolazione per rischio di cadute, disabilità, fratture e morte (31). L'indice di fragilità clinica di Rockwood si basa sul numero di deficit accumulati nel tempo, all'interno di una lista molto ampia di 70 deficit clinici. È stato sviluppato sulla base di una valutazione globale geriatrica contando il numero di deficit accumulati, comprese le malattie, le menomazioni fisiche e cognitive, i fattori di rischio psicosociali, e le sindromi geriatriche diverse dalla fragilità (33,34). I criteri che permettono di considerare una variabile come deficit sono: la variabile deve essere acquisita, associata all'età, ed associata ad un esito negativo. Il numero totale di deficit che può essere utilizzato è pari a 80, con 30-70 elementi tipicamente valutati (35). Rispetto all'indice di Fried, quello di Rockwood sembra essere un fattore predittivo più sensibile per esiti negativi di salute, in relazione alla sua scala di rischio più finemente graduata e per l'inclusione di deficit che probabilmente hanno relazioni causali con outcome clinici avversi (36).

Bibliografia

1. WHO. World Health Statistics 2016: Monitoring Health for The SDGS (Sustainable Development Goals) http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016/en/ (Accessed on 04.01.2017)
2. Bloom DE. 7 billion and counting. *Science* 2011;333: 562–69
3. Olshansky SJ, Antonucci T, Berkman L, et al. Differences in life expectancy due to race and educational differences are widening, and many may not catch up. *Health Aff (Millwood)* 2012; 31: 1803–13
4. Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, Sadana R, Pot AM, Michel JP, Lloyd-Sherlock P, Epping-Jordan JE, Peeters GM, Mahanani WR, Thiyagarajan JA, Chatterji S. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016;387(10033):2145-54. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00516-4.
5. Eurostat. Dati 2016.
<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tps00010&language=en> (Accessed on 04.01.2017)
6. Eurostat. Eurostat yearbook. Statistics explained. http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_structure_and_ageing (Accessed on 04.01.2017)
7. ISTAT. Popolazione. Italia in cifre edizione 2016. <http://www.istat.it/it/archivio/popolazione-e-famiglie> (Accessed on 04.01.2017)
8. WHO. An overarching health indicator for the post-2015 development agenda. Brief summary of some proposed candidate indicators. Background paper for expert consultation, 11–12

- December 2014. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://www.who.int/healthinfo/indicators/hsi_indicators_SDG_TechnicalMeeting_December_2015_BackgroundPaper.pdf?ua=1).
9. ISTAT. Rapporto annuale 2016. La situazione del paese. www.istat.it/it/files/2016/05/Ra2016.pdf
 10. Benziger CP, Roth GA, Moran AE. The Global Burden of Disease Study and the Preventable Burden of NCD. *Glob Heart*. 2016;11(4):393-397. doi: 10.1016/j.gheart.2016.10.024
 11. EUROSTAT. Disability statistics - prevalence and demographics. 2015. http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Disability_statistics_-_prevalence_and_demographics#How_prevalent_are_activity_difficulties_and_disabilities.3F (Accessed on 06.01.2017)
 12. ISTAT. Stato di salute: Classi di età. Salute e sanità I.Stat. <http://dati.istat.it> (Accessed on 03.01.2017)
 13. ISTAT. Consumo di farmaci: Classi di età. Salute e sanità I.Stat. <http://dati.istat.it> (Accessed on 05.01.2017)
 14. ISTAT. Italia in cifre 2016. <http://www.istat.it/it/files/2016/12/ItaliaCifre2016.pdf> Accessed on 07.01.2017)
 15. Thomas R, Huntley AL, Mann M, et al. Pharmacist-led interventions to reduce unplanned admissions for older people: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Age Ageing*. 2014; 43(2):174–187
 16. Corbi G, Gambassi G, Pagano G, Russomanno G, Conti V, Rengo G, Leosco D, Bernabei R, Filippelli A, Ferrara N Impact of an Innovative Educational Strategy on Medication Appropriate Use and Length of Stay in Elderly Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(24):e918. doi: 10.1097/MD.0000000000000918.
 17. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei farmaci -AIFA. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2015. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2015.pdf
 18. WHO. Global Report on Diabetes. Executive Summary. World Health Organization 2016. www.who.int/diabetes/global-report (Accessed on 05.01.2017)
 19. IDF. The global picture. IDF Diabetes Atlas 7th edition 2015. <http://www.diabetesatlas.org> (Accessed on 05.01.2017)
 20. CINECA e Società Italiana di Diabetologia - Osservatorio ARNO Diabete Anziani: Il profilo assistenziale della popolazione anziana con diabete; Elaborazioni su dati anno 2015, in press.
 21. Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C, Lo Noce C, Pilotto L, Vanuzzo D; Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey Research Group. Cardiovascular health in Italy. Ten-year surveillance of cardiovascular diseases and risk factors: Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey 1998-2012. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(2 Suppl):9-37. doi: 10.1177/2047487315589011
 22. Epicentro. La sorveglianza Passi. Dati nazionali. 2016. <http://www.epicentro.iss.it/passi/dati/diabete.asp> (Accessed on 05.01.2017)
 23. WHO. Italy. Diabetes Country Profiles 2016. World Health Organization 2016. http://www.who.int/diabetes/country-profiles/ita_en.pdf?ua=1 (Accessed on 04.01.2017)
 24. Brody KK, Johnson RE, Douglas RL. Evaluation of a self-report screening instrument to predict frailty outcomes in aging populations. *Gerontologist* 1997;37:182-91
 25. Carlson JE, Zocchi KA, Bettencourt DM, Gambrel ML, Freeman JL, Zhang D et al. Measuring frailty in the hospitalized elderly: concept of functional homeostasis. *Am. J. Phys. Med. Rehabil*. 1998;77:252-7
 26. Fried LP. Conference on the physiologic basis of frailty. April 28, 1992, Baltimore, Maryland,

U.S.A. Introduction. *Aging Clin Exp Res* 1992;4:251-2

27. Rockwood K, Fox RA, Stolee P, Robertson D, Beattie BL. Frailty in elderly people: an evolving concept. *CMAJ*. 1994;150:489-95
28. Rockwood K, Hogan DB, MacKnight C. Conceptualization and measurement of frailty in elderly people. *Drugs Aging* 2000;17:295-302).
29. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsh C, Gottdiener J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology, Series A, Biol Sci Med Sci*. 2001;56A:M146–M156
30. Op het Veld LP, van Rossum E, Kempen GI, de Vet HC, Hajema K, Beurskens AJ. Fried phenotype of frailty: cross-sectional comparison of three frailty stages on various health domains. *BMC Geriatr*. 2015;15:77. doi: 10.1186/s12877-015-0078-0.
31. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, Stone KL, Hillier TA, Cauley JA, Hochberg MC, Rodondi N, Tracy JK, Cummings SR. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med*. 2008;168(4):382-9. doi: 10.1001/archinternmed.2007.113.
32. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173(5):489-95.
33. Jones DM, Song X, Rockwood K. Operationalizing a frailty index from a standardized comprehensive geriatric assessment. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52(11):1929-33.
34. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr*. 2008;8:24. doi: 10.1186/1471-2318-8-24.
35. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clin Geriatr Med*. 2011;27:17–26
36. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:722–727.

Valutazione nutrizionale e composizione corporea

Raccomandazioni

Le persone anziane con diabete possono avere diversi livelli di compromissione nutrizionale in grado di influenzare e modificare l'impatto di altre patologie concomitanti: uno screening nutrizionale mediante uno strumento di valutazione standardizzato, dovrebbe essere usato di routine[1].

(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)

Commento

L'anziano è particolarmente esposto al rischio di malnutrizione. I cambiamenti fisiologici legati all'invecchiamento hanno un impatto significativo sulla composizione corporea, determinando una riduzione della massa magra corporea (ossea e muscolare) e del contenuto totale di acqua (massa cellulare e acqua corporea) parallelamente all'incremento della massa grassa[2, 3]. Sebbene nell'anziano l'eccesso ponderale non sia sempre presente o possa essere limitato, l'incremento della massa grassa può essere significativo[3]. L'obesità nell'anziano non è tuttavia necessariamente associato ad un incremento della morbilità e della mortalità ad essa correlate. Sorprendentemente infatti, dati provenienti da studi longitudinali, depongono a favore di un effetto neutro più che dannoso dell'eccesso ponderale sull'aspettativa di vita dei soggetti ultra sessantacinquenni; inoltre la perdita di massa magra nell'anziano è associata a diversi fattori di rischio, tra cui la malnutrizione [4-6].

Variazioni della composizione corporea con l'età

Il progressivo declino dell'attività fisica volontaria, che tipicamente si osserva nell'anziano, è sovente responsabile della riduzione della massa muscolare (sarcopenia). La sarcopenia quando è associata ad obesità si definisce "obesità sarcopenica" ed è, a sua volta, condizione ad alto rischio di morbilità e mortalità[7]. La perdita di massa muscolare e di osso (osteoporosi) hanno nell'anziano un notevole impatto sulla composizione corporea, soprattutto se il peso viene periodicamente perso e riacquistato, accelerando la progressione verso la sarcopenia, l'obesità sarcopenica e la fragilità [8]. La perdita di "massa magra" è dipendente anche dalla riduzione della massa cellulare, a sua volta direttamente correlata alla riduzione del metabolismo basale: tale perdita può essere relativamente modesta per le fasce di età dalla quinta alla settima decade (circa il 7-10 % in meno), avvicinandosi invece nelle ultime decadi di vita al 30-40% rispetto ad un giovane adulto[9]. 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[10]. Tali modificazioni, associate alla fisiologica ipo/anoressia senile, rendono l'anziano, particolarmente se istituzionalizzato o affetto da patologie acute, suscettibile a malnutrizione proteico-energetica (PEM)[11, 12]. È stato inoltre osservato che la malnutrizione costituisce un fattore predittivo rilevante per la sindrome della fragilità dell'anziano.

Occorre pertanto una adeguata valutazione della composizione corporea e dello stato nutrizionale dell'anziano diabetico poiché la terapia medico-nutrizionale (MNT), se non adeguatamente calibrata, potrebbe favorire lo sviluppo di sarcopenia, fragilità e peggioramento della qualità di vita [13, 14]. La valutazione accurata dello stato nutrizionale e della composizione corporea richiede l'utilizzo di molteplici metodiche e indicatori diagnostici[15]. Sebbene alcune popolazioni di anziani (istituzionalizzati o soli) abbiano un'alta prevalenza di carenze nutrizionali, non vi sono prove conclusive a favore o contro lo screening di routine per la malnutrizione. Tuttavia, diverse revisioni suggeriscono che lo screening nutrizionale per le popolazioni a rischio è essenziale[16, 17].

L'esame clinico abitualmente può non essere dirimente nella diagnosi precoce di malnutrizione negli anziani, tuttavia in particolari carenze nutrizionali possono essere evidenti alterazioni a livello di unghie, capelli, lingua e mucosa buccale. Tali reperti obiettivi si associano di solito ad alterazioni dei principali indicatori biochimici dello stato nutrizionale: emocromo con formula, albumina, prealbumina, ferritina, elettroliti, azotemia, glicemia a digiuno, creatinina, colesterolemia [15].

Valutazione della composizione corporea

Misure antropometriche, come la plicometria, sebbene debbano rientrare nella valutazione clinica dello stato nutrizionale dell'anziano, possono presentare ampi margini di errore relativamente allo stato di idratazione, del tessuto adiposo, della elasticità della cute[5, 15]. La valutazione dell'Indice di Massa Corporea (BMI) non è consigliabile: con l'età si verifica una progressiva riduzione di statura per cui riscontrare in un soggetto anziano un BMI stabile potrebbe mascherare una malnutrizione[18]. È stato infatti calcolato che il falso aumento del BMI dovuto a riduzione della statura a 70 anni è di 0,7kg/m² per gli uomini e di 1,6 kg/m² per le donne; a 80 anni è di 1,4kg/m² per gli uomini e 2,6 kg/m² per le donne[18].

Esistono numerose metodiche strumentali per la valutazione della composizione corporea che consentono una contestuale valutazione dello stato nutrizionale. Tali metodiche, consentendo una valutazione quantitativa della massa grassa e di quella magra, permettono di valutare le variazioni del fabbisogno energetico. Le metodiche strumentali impiegate per la valutazione della composizione corporea sono: la Bioimpedenziometria (BIA), la Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) e la Densitometria (DEXA). L'uso routinario di queste metodiche non è tuttavia consigliabile a causa della bassa riproducibilità (BIA), dei costi elevati(DEXA) e del rischio di esposizione a radiazioni (TAC) [15].

Valutazione dello stato nutrizionale

Tra gli strumenti di più facile impiego per la valutazione dello stato nutrizionale nell'anziano, particolarmente nelle popolazioni a rischio di malnutrizione come nel diabete, vi è il "Mini Nutritional Assessment" (MNA[®])[19, 20]. Il MNA, inclusa la cosiddetta "Short Form", è raccomandato dalla Società Europea di Nutrizione Clinica e Metabolismo (ESPEN) per la valutazione routinaria dello stato nutrizionale del paziente geriatrico (disponibile in lingua italiana al seguente url: http://www.mna-elderly.com/forms/mini/mna_mini_italian.pdf) [20]. Questo

strumento include domande relative ad aspetti fisici e comportamentali che frequentemente riguardano lo stato nutrizionale dell'anziano. Il valore predittivo dell'MNA è stato valutato dimostrando la sua associazione con *outcome* negativi intermini di salute e di mortalità. L'MNA richiede meno di 10 minuti per essere somministrato e la sua riproducibilità è stata ampiamente dimostrata. L'utilità di questi strumenti è stata dimostrata anche nei pazienti con diabete tipo 2 (21).

Bibliografia

1. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Manas L, Paolisso G, Bayer T, Zeyfang A, Bourdel-Marchasson I, Vischer U, Woo J, Chapman I, Dunning T, Meneilly G, Rodriguez-Saldana J, 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. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2012; 13(6):497-502.
2. Baumgartner RN, Stauber PM, McHugh D, Koehler KM and Garry PJ. Cross-sectional age differences in body composition in persons 60+ years of age. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 1995; 50(6):M307-316.
3. Bales CW and Ritchie CS. Sarcopenia, weight loss, and nutritional frailty in the elderly. *Annual review of nutrition*. 2002; 22:309-323.
4. Miller SL and Wolfe RR. The danger of weight loss in the elderly. *The journal of nutrition, health & aging*. 2008; 12(7):487-491.
5. Zamboni M, Mazzali G, Zoico E, Harris TB, Meigs JB, Di Francesco V, Fantin F, Bissoli L and Bosello O. Health consequences of obesity in the elderly: a review of four unresolved questions. *International journal of obesity*. 2005; 29(9):1011-1029.
6. Elia M. Obesity in the elderly. *Obesity research*. 2001; 9 Suppl 4:244S-248S.
7. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J and Nair KS. Sarcopenia. *JLab ClinMed*. 2001; 137(4):231-243.
8. Newman AB, Lee JS, Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Tylavsky FA, Nevitt M and Harris TB. Weight change and the conservation of lean mass in old age: the Health, Aging and Body Composition Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2005; 82(4):872-878; quiz 915-876.
9. Roberts SB and Rosenberg I. Nutrition and aging: changes in the regulation of energy metabolism with aging. *Physiol Rev*. 2006; 86(2):651-667.
10. Wakimoto P and Block G. Dietary intake, dietary patterns, and changes with age: an epidemiological perspective. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2001; 56 Spec No 2:65-80.
11. Schiffman SS. Taste and smell losses in normal aging and disease. *JAMA*. 1997; 278(16):1357-1362.
12. Morley JE. Anorexia in older persons: epidemiology and optimal treatment. *Drugs Aging*. 1996; 8(2):134-155.
13. Hickson M. Malnutrition and ageing. *Postgraduate medical journal*. 2006; 82(963):2-8.
14. Bauer JM and Sieber CC. Sarcopenia and frailty: a clinician's controversial point of view. *Experimental gerontology*. 2008; 43(7):674-678.
15. Bissoli L, Zamboni M, Sergi G, Ferrari E, Bosello O. Linee Guida per la valutazione della malnutrizione nell'anziano. *Giornale di Gerontologia*. 2001; 49:4-12.
16. Elmstahl S, Persson M, Andren M and Blabolil V. Malnutrition in geriatric patients: a neglected problem? *Journal of advanced nursing*. 1997; 26(5):851-855.

17. Sharkey JR, Branch LG, Zohoori N, Giuliani C, Busby-Whitehead J and Haines PS. Inadequate nutrient intakes among homebound elderly and their correlation with individual characteristics and health-related factors. *The American journal of clinical nutrition*. 2002; 76(6):1435-1445.
18. Pellegrini MAB, M; Bollati, P.M.; Ciardullo, A.V.; Felace, G; Fiore, V; Marnini, P; Perrelli, A; Tolu, F; Tondini, s Il Diabete nell'Anziano Fragile: Istruzioni per l'uso. *AMD*. 2013:1-49.
19. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, Uter W, Guigoz Y, Cederholm T, Thomas DR, Anthony P, Charlton KE, Maggio M, Tsai AC, Grathwohl D, Vellas B, et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status. *The journal of nutrition, health & aging*. 2009; 13(9):782-788.
20. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M, Educational, Clinical Practice Committee ESoP and Enteral N. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clinical nutrition*. 2003; 22(4):415-421.
21. Martín A¹, Ruiz E, Sanz A, García JM, Gómez-Candela C, Burgos R, Matía P, Ramalle-Gomera E. Accuracy of Different Mini Nutritional Assessment Reduced Forms to Evaluate the Nutritional Status of Elderly Hospitalised Diabetic Patients. *J Nutr Health Aging*. 2016 Apr;20(4):370-5. doi: 10.1007/s12603-015-0618-5.

Interventi su nutrizione e attività fisica

Raccomandazioni

- Tutti i pazienti anziani con diabete e i loro caregivers devono essere informati sull'importanza della nutrizione e dell'attività fisica nel controllo glicemico e nella prevenzione delle complicanze e devono ricevere un counselling adeguato.
(Livello della prova II, forza della raccomandazione A)
- Il piano nutrizionale deve essere personalizzato e tenere in considerazione le preferenze e le abitudini individuali, lo stato di salute fisica e mentale, la terapia in atto *(Livello della prova VI A)*
- Tutti i pazienti anziani con diabete devono essere incoraggiati a compiere attività fisica in base al loro stato funzionale e di salute. La durata e il tipo di attività fisica devono essere adattati anche al regime farmacologico, soprattutto se include farmaci antidiabetici ad elevato rischio di ipoglicemia
(Livello della prova I, forza della raccomandazione A)

Interventi nutrizionali

Pazienti autosufficienti

- Tutti i pazienti dovrebbero essere incoraggiati a seguire una dieta sana e variegata ed informati dei potenziali benefici associati alla perdita di peso, se necessaria, e può essere utile la supervisione del dietologo.
(Livello della prova I, forza della raccomandazione A)
- Una dieta di tipo mediterraneo, ricca di carboidrati complessi (cereali integrali, vegetali, legumi), di fibra, e di grassi monoinsaturi e polifenoli dovrebbe essere raccomandata. Un introito proteico pari al 10-20% delle calorie totali è raccomandato in assenza di nefropatia
- *(Livello della prova III, forza della raccomandazione A)*

Pazienti non autosufficienti

- Il consumo di adeguate quantità di fluidi va incoraggiato, per evitare la disidratazione, in particolare durante la stagione calda
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione A)
- Formazione e training nel settore della nutrizione per i caregivers e per il personale sanitario sono essenziali per permettere un adeguato supporto ai pazienti
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione VI A)

A. Pazienti fragili

- La presenza di malnutrizione e/o la perdita di peso non intenzionale devono sempre essere valutati e corretti con adeguati interventi nutrizionali.
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione A)
- Cibi ad alto contenuto proteico e ad alta densità energetica e/o integratori possono essere necessari per migliorare lo stato nutrizionale e fisico. In particolare, in assenza di

nefropatia, le raccomandazioni sono di un introito proteico tra 1.2-1.5 gr/Kg di peso corporeo/die.
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)

B. Pazienti con Demenza

- Il personale sanitario e i caregivers devono essere in grado di identificare difficoltà reali o potenziali di nutrirsi in questi pazienti.
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione A)
- I caregivers dovrebbero fornire l'assistenza necessaria durante i pasti, ed assicurarsi che il pasto venga consumato.
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione A)

C. Pazienti terminali

- La nutrizione parenterale o enterale con sondino può essere indicata per fornire il necessario apporto nutrizionale.
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)
- I pazienti, la famiglia e i caregivers dovrebbero essere coinvolti nelle decisioni riguardanti il supporto nutrizionale nel fine vita.
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione A)

Attività fisica

Pazienti autosufficienti

- Incoraggiare gli anziani diabetici che godono di un'autonomia funzionale fisica e cognitiva a compiere attività fisica con target simili a quelli di diabetici adulti più giovani. Si raccomanda di ridurre i periodi di sedentarietà e di svolgere un qualche tipo di attività fisica (anche solo camminare) dopo ogni 90 minuti trascorsi in posizione seduta o sdraiata. Si raccomandano almeno *150 minuti per settimana di attività fisica aerobica di moderata intensità, suddivisa in 3 giorni (non più di 2 gg consecutivi senza esercizio fisico)*. Se non ci sono controindicazioni, si raccomanda di svolgere anche esercizi di stretching e di rafforzamento secondo le proprie capacità, almeno due volte alla settimana.

(Livello della prova I, forza della raccomandazione A)

Pazienti non autosufficienti

- Incoraggiare programmi di esercizi a bassa intensità, da seguire a domicilio, per migliorare la performance fisica e mantenere il più possibile autonomia in alcune Attività di Vita Quotidiana (Activities of Daily Living, ADL) e nella mobilità.

(Livello della prova III, forza della raccomandazione A)

A. Pazienti fragili

- Garantire un training per l'equilibrio ed esercizi di rafforzamento per migliorare la performance fisica, la forza negli arti inferiori e prevenire un ulteriore declino funzionale associato alla sarcopenia.

(Livello della prova III, forza della raccomandazione A)

B. Pazienti con Demenza

- Educare i familiari e i caregivers sul programma fisico di mantenimento più sicuro che possa essere svolto.

(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)

C. Pazienti terminali

Incoraggiare qualche forma di esercizio coerente con le capacità residue del paziente.

(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)

Commento

Gli anziani con Diabete di tipo 2 costituiscono un gruppo eterogeneo, che include persone autosufficienti e in buona salute generale, e persone con diversi livelli di disabilità e comorbilità. Quindi, gli interventi sullo stile di vita, intendendo in particolare nutrizione ed attività fisica, devono essere personalizzati e, pertanto, sono molto diversificati.

Nutrizione

La nutrizione rappresenta una parte integrante del management del paziente diabetico di ogni età (1-3,4). Tuttavia, nel paziente anziano ci sono aspetti specifici che vanno attentamente considerati, quali la malnutrizione. La malnutrizione è frequente nell'anziano, in particolare nelle case di riposo, ed è associata a degenze ospedaliere prolungate e riammissioni più frequenti, piaghe da decubito, delirio, depressione e aumento della mortalità generale (5). Spesso gli anziani hanno deficit nutrizionali e sono a rischio di malnutrizione per anoressia, alterazioni del gusto e dell'olfatto, disfagia, scarse condizioni dentali e del cavo orale, disturbi funzionali fisici e cognitivi, che compromettono la loro capacità di fare la spesa, preparare e mangiare in modo sano e bilanciato, specialmente se vivono da soli ed hanno difficoltà economiche. Un'alimentazione troppo restrittiva, sia auto-imposta, sia voluta dai caregiver, può contribuire al rischio di malnutrizione. Particolare attenzione va posta allo stato di idratazione del paziente, perché anche una lieve disidratazione può contribuire a disturbi cognitivi. Inoltre, l'interazione cibi-farmaci deve essere sempre considerata nell'impostazione della terapia farmacologica. Quando i bisogni nutrizionali non sono soddisfatti dalla dieta abituale nell'anziano fragile, diverse strategie possono essere implementate, tra cui la somministrazione di integratori proteici, di Vitamina B12, Vitamina D e calcio, ecc. (6). Alcuni anziani con diabete sono in sovrappeso o obesi e questo aumenta il rischio di declino fisico e di fragilità. La perdita di peso, tuttavia, nell'anziano può aumentare il rischio di perdita di massa ossea e muscolare e portare a deficit nutrizionali (7). Strategie che associano l'esercizio fisico alla dieta sono fondamentali per una perdita di peso che risulti in una miglior performance fisica e che riduca il rischio cardiovascolare e metabolico. (8)

Esercizio fisico

L'esercizio fisico deve essere parte integrante del management del paziente anziano diabetico ed è associato a benefici nella mobilità, equilibrio, riduzione del rischio di caduta, benefici psicologici, e miglioramento della qualità di vita (1-3). La massa e la forza muscolare diminuiscono con l'età, e possono risentire negativamente delle complicanze del diabete, delle

altre comorbidità, e dei periodi di ospedalizzazione. I pazienti con diabete di lunga durata e con HbA1c elevata hanno minor forza muscolare per unità di massa muscolare rispetto a controlli di pari età e BMI senza diabete, o con diabete di minor durata o con miglior controllo glicemico.(9) Nonostante sia l'età che il diabete riducano la performance e la forza muscolare, l'attività fisica migliora lo stato funzionale negli anziani con o senza diabete. Anche un esercizio a bassa intensità può comportare un punteggio più elevato nel benessere fisico e psicologico del paziente.(10) I programmi di attività fisica possono quindi essere implementati con successo nel paziente anziano con diabete, ma devono tenere in considerazione le patologie spesso co-presenti, che possono interferire con la possibilità di iniziare e di mantenere tali programmi, quali le patologie cardiovascolari e muscoloscheletriche. Mentre l'efficacia dell'esercizio aerobico sul metabolismo glucidico e lipidico è tuttora controversa (11), esercizi di resistenza, o l'alternanza di esercizi aerobici e di resistenza, risultano in un miglior controllo glicemico, miglioramento della forza, della composizione corporea e della mobilità in generale (12). Per mantenere nel tempo l'adesione ad un programma nutrizionale e di attività fisica è necessaria una supervisione e un monitoraggio da parte degli operatori sanitari e/o dei caregivers, che pertanto devono avere conoscenze specifiche e consapevoli della loro utilità nel management dei pazienti.

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2016. Clin Diabetes 2016; 34:3-21
2. IDF Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes, 2013, pg.19
3. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults: a consensus report. J Am Geriatr Soc 2012; 60: 2342-56.
4. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, et al. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. BMJ Open. 2015 Aug 10;5(8)
5. Bonnefoy M, Berrut G, Lesourd B, Ferry M, et al. Frailty and nutrition: searching for evidence. J Nutr Health Aging. 2015 Mar;19(3):250-7
6. Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. Clin Nutr. 2014 Dec;33(6):929-36.
7. Shapses SA, Riedt CS. Bone, body weight, and weight reduction: what are the concerns? J Nutr. 2006 Jun;136(6):1453-6.
8. Villareal DT, Chode S, Parimi N, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. N Engl J Med 2011;364:1218–1229
9. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, et al. Decreased muscle strength and quality in older adults with type 2 diabetes: the Health, Aging, and Body Composition Study. Diabetes 2006;55:1813–1818
10. Bunman MP, Heckler EB, Haskell WL, et al. Objective light intensity physical activity associations with rated health in older adults. Am J Epidemiol 2010;172: 1155-65.
11. Karstoft K, Clark MA, Jakobsen I, et al. The effects of 2 weeks of interval vs continuous walking training on glycaemic control and whole-body oxidative stress in individuals with type 2 diabetes: a controlled, randomised, crossover trial. Diabetologia. 2016 Dec 9.[Epub ahead of print] PubMed PMID: 27942800.
12. Cadore EL, Izquierdo M. Exercise interventions in polypathological aging patients that coexist with diabetes mellitus: improving functional status and quality of life. Age 2015 Jun;37(3):64.

Impatto delle co-morbidità geriatriche sul diabete

Raccomandazioni

- Il paziente anziano con diabete tipo 2 dovrebbe ricevere una valutazione multidimensionale geriatrica e una valutazione delle sindromi geriatriche.
(Livello di prova VI, forza della raccomandazione B)
- La valutazione deve includere la misura delle funzioni globale/fisica, cognitiva e affettiva dal momento che una limitazione nelle attività quotidiane potrebbe influenzare la capacità del paziente di autogestire la terapia antidiabetica.
(Livello di prova VI, forza della raccomandazione B)
- La valutazione funzionale deve essere completata da un accertamento delle comorbidità e dello stato nutrizionale.
(Livello di prova VI, forza della raccomandazione B)
- Il diabetico anziano dovrebbe essere valutato periodicamente riguardo alla possibilità di eseguire attività fisica e informato sui benefici che ne possono derivare e le risorse disponibili per incrementare il livello di attività praticata.
(Livello di prova VI, forza della raccomandazione B)
- Il medico che ha in cura un diabetico anziano dovrebbe prendere in considerazione la possibile presenza di un decadimento cognitivo, sia nel corso della valutazione iniziale sia in presenza di un declino non altrimenti giustificabile dello stato clinico (ad es. con un'aumentata difficoltà nella cura di sé).
(Livello di prova III, forza della raccomandazione B)
- Il diabetico anziano presenta un rischio aumentato di depressione maggiore, per cui particolare attenzione deve essere posta alla ricerca di sintomi suggestivi di tale diagnosi, sia nel corso della valutazione iniziale sia in occasione di peggioramenti dello stato clinico non altrimenti giustificabili.
(Livello di prova III, forza della raccomandazione C)
- Nel caso venga prescritto un farmaco antipsicotico di seconda generazione, devono essere attentamente monitorate le variazioni di peso ed i livelli di colesterolo e rivalutato il regime di trattamento.
(Livello di prova V, forza della raccomandazione C)
- Il diabetico anziano dovrebbe essere invitato a tenere una registrazione aggiornata dei farmaci assunti, da presentare al medico curante.
(Livello di prova VI, forza della raccomandazione C)
- Per una scelta corretta di farmaci e dosaggi, deve essere valutata la stima del filtrato glomerulare (MDRD o CKD-EPI) al momento della diagnosi, all'avvio del trattamento, a ciascuna variazione terapeutica, nonché periodicamente.
(Livello di prova VI, forza della raccomandazione B)
- Lo screening annuale del diabetico anziano dovrebbe prevedere la ricerca di sintomi di incontinenza.
(Livello di prova VI, forza della raccomandazione C)
- Il diabetico anziano dovrebbe essere interrogato su eventuali episodi di cadute a terra. In tal caso, ne andranno indagate le cause (per es. farmaci, fattori ambientali, ecc.).
(Livello di prova III, forza della raccomandazione B)

Commento

Il diabete negli anziani, oltre alle tradizionali complicanze cardiovascolari e microvascolari si associa ad un aumentato rischio di comorbidità. Gli anziani con diabete hanno un rischio più elevato di essere affetti dalle comuni sindromi geriatriche come la depressione, il decadimento cognitivo e la demenza, l'incontinenza urinaria e fecale, le cadute traumatiche, le compromissioni funzionali, le disabilità, e le reazioni avverse a farmaci da polifarmacoterapia (1-2). Tali condizioni hanno un notevole impatto sulla qualità della vita e possono influenzare la capacità del paziente di autogestire la terapia antidiabetica (3).

La cura dei pazienti diabetici anziani è quindi complicata da una notevole eterogeneità clinica e funzionale, della quale si deve tener conto nel definire gli obiettivi del trattamento. La valutazione multidimensionale può fornire informazioni fondamentali per l'inquadramento del paziente geriatrico (1-5). La Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM) o Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) è un processo di identificazione e integrazione di problematiche fisico-funzionali (disabilità, comorbidità, stato cognitivo) e psico-sociali (stato psicologico, ruolo sociale, condizioni economiche, ambiente di riferimento) in un anziano fragile. I diversi aspetti del paziente vengono considerati e integrati in un piano coordinato di assistenza indispensabile per l'inquadramento iniziale del paziente, per stabilire il grado di "dipendenza" (quantificare il fabbisogno assistenziale) e per individuare i soggetti a rischio di perdita di "autonomia". Un approccio non multidisciplinare al paziente anziano porta spesso ad un uso errato ed eccessivo di farmaci e di esami ematochimici e strumentali (6).

Stato funzionale e disabilità

Il diabete nell'anziano impatta negativamente sulle capacità fisiche e cognitive degli anziani, sulle attività di vita quotidiana (ADL, activities of daily living), sulle ADL estese (comprendenti la valutazione delle attività domestiche/sociali), sui test di screening cognitivi e sulla qualità di vita. Le persone con diabete sono fisicamente meno attive e presentano una maggiore compromissione funzionale rispetto a quelli senza diabete. La neuropatia periferica, le difficoltà visive e uditive, i problemi di deambulazione presenti nel 50-70% dei pazienti anziani con diabete, aumentano infatti il rischio di instabilità posturale e di atrofia muscolare, limitando l'attività fisica e aumentando il rischio di cadute (7). L'eterogeneità clinica e funzionale del paziente diabetico impongono un differente atteggiamento clinico sia per quanto riguarda lo screening che l'eventuale trattamento terapeutico ed il follow up delle complicanze croniche a seconda della situazione clinica, del diverso grado di dipendenza ed anche dell'aspettativa di vita.

E' necessario, in pratica, valutare lo stato funzionale del paziente perché questo influirà anche sulla clinica delle complicanze croniche. Le linee guida IDF per il paziente anziano hanno individuato tre classi funzionali di pazienti anziani diabetici: a) il paziente indipendente, senza una importante alterazione delle attività di base della vita quotidiana; b) il paziente non indipendente con perdita delle normali attività di base quotidiana (lavarsi, vestirsi, ecc.), che richiede una particolare attenzione medica e sociale e che con molta probabilità dovrà accedere alle cure domiciliari; c) il paziente a fine vita con aspettativa di vita inferiore ad 1 anno (8). Tra i pazienti non indipendenti, meritano, anche per le implicazioni cliniche legate alle complicanze croniche, una particolare attenzione i pazienti fragili che rappresentano circa il 25% della popolazione anziana e i pazienti con demenza.

La fragilità è una sindrome multidimensionale derivante dall'interazione complessa fra variabili sociali, biologiche e psicologiche, predisponente ad una maggiore vulnerabilità, al declino funzionale, a cadute, ospedalizzazione e morte. La fragilità, è un importante fattore predittivo di complicanze e di morte nei pazienti anziani con diabete rispetto all'età cronologica o al grado di comorbidità (6, 9-11). I pazienti con fragilità moderata o avanzata hanno una ridotta aspettativa di vita e non dovrebbero essere sottoposti ad un controllo glicemico intensivo (9-11). In questi pazienti, gli obiettivi glicemici proposti vanno perseguiti in sicurezza, limitando il rischio di ipoglicemia (3, 9-11).

Le cadute

Le cadute rappresentano una delle prime cause di morbidità e mortalità nella popolazione anziana. Numerose sono le condizioni che aumentano nel paziente diabetico anziano il rischio di cadute: la polifarmacoterapia, la debolezza muscolare, la neuropatia sensitiva e motoria, la riduzione del visus, il deficit cognitivo (13). Inoltre, sono fattori di rischio uno scarso monitoraggio della glicemia, un inadeguato compenso glicemico, i frequenti episodi ipoglicemici. Evitare una grave iperglicemia e ipoglicemia può ridurre il rischio di cadute. La valutazione del rischio di cadute, ponendo particolare attenzione a storia di recenti e ripetuti episodi, dovrebbe essere effettuata sin dalla prima visita. Il ruolo dell'educazione, al paziente ed ai familiari e/o caregivers è di importanza basilare ai fini preventivi. Nei pazienti che sono ad alto rischio di caduta o che hanno avuto una recente caduta dovrebbe essere incoraggiata la terapia fisica (13).

Decadimento cognitivo

È ampiamente dimostrato che il diabete mellito è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di deficit cognitivo e di disturbi del tono dell'umore come depressione e ansia (14-15). Una metanalisi condotta nel 2009 ha dimostrato che il diabete mellito si associa ad un aumento del rischio di demenza per tutte le cause del 47%, del 39% per la malattia di Alzheimer e del doppio per cause vascolari (16).

La disfunzione cognitiva di un diabetico anziano può non essere diagnosticata e avere ripercussioni considerevoli, comprendenti un aumentato tasso di ricovero ospedaliero, minori capacità autoassistenziali, probabilità inferiori di un follow-up specialistico e un rischio incrementato di istituzionalizzazione (17). Il diabete mellito è infatti una condizione di vita in cui è necessario uno stato mentale integro che richiede alla persona affetta un controllo costante sul regime alimentare, una adeguata attività fisica, l'aderenza alla terapia farmacologica e la capacità di assumerla autonomamente, il monitoraggio regolare dei valori glicemici, la consapevolezza di eventuali ipoglicemie e la facoltà di correggerle. Una valutazione delle funzioni cognitive nei pazienti diabetici è necessaria per accertare che vi siano le condizioni per l'autogestione degli aspetti elencati o se sia necessario avvalersi della supervisione o assistenza di altri, per ricorrere precocemente agli strumenti oggi disponibili, farmacologici e non farmacologici, in grado di rallentare il deterioramento cognitivo.

L'ipoglicemia costituisce la causa principale di disturbi cognitivi temporanei o di breve durata; è possibile che stati ipoglicemici transitori, ma ripetuti, possano provocare un danno cerebrale permanente (17). Negli individui con scarsa funzione cognitiva un controllo glicemico intensivo non è consigliato, i regimi terapeutici dovrebbero essere semplificati e la terapia ipoglicemizante deve essere adattata al fine di evitare significativi episodi di ipoglicemia (8, 16-18).

Depressione

La depressione è comune nei pazienti anziani con diabete, e un approccio sistematico per il trattamento di questa malattia non solo migliora la qualità della vita, ma riduce la mortalità (19-20).

Polifarmacoterapia

I pazienti anziani con diabete sono ad alto rischio di politerapia, e quindi ad aumentato rischio di effetti collaterali da farmaci e/o di interazioni farmacologiche che rendono il paziente anziano più fragile e più pronò all'ipoglicemia ed alle cadute (21-22). Importante sfida per la pratica clinica è l'individualizzazione della terapia farmacologica che diventa una priorità assoluta nel paziente anziano diabetico. Per ottimizzare il trattamento dovrebbero essere sempre considerate alcune raccomandazioni. In particolare, durante ogni controllo clinico andrebbe eseguita una attenta revisione del regime terapeutico in atto con il chiaro intento di ridurre per quanto possibile la polifarmacoterapia e l'uso inappropriato di farmaci. Inoltre nei pazienti più fragili o che si approssimano alla fine della vita, sarà logico scegliere farmaci che siano in grado di produrre un beneficio realistico a breve termine focalizzando l'attenzione sul miglioramento della qualità della vita, sulla riduzione degli effetti collaterali provocare associati alla terapia farmacologica.

Bibliografia

1. Lin PJ, Kent DM, Winn A, Cohen JT, Neumann PJ. Multiple chronic conditions in type 2 diabetes mellitus: prevalence and consequences. *Am J Manag Care* 2015;21(1):e23-34.
2. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2012;35:2650–2664
3. Piette J, Kerr E. The impact of comorbid chronic conditions on diabetes care. *Diabetes Care* 2006;29 (3): 725-730.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2016;39(suppl 1):S81-S85
5. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) - *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016*
6. Hubbard RE et al. Comparison of the prognostic importance of diagnosed diabetes, comorbidity and frailty in older people. *Diabet.Med.* 2010;27:603-606
7. Volpato S, Blaum C, Resnick H, Ferrucci L, Fried LP, Guralnik JM. Comorbidities and impairments explaining the association between diabetes and lower extremity disability: the Women's Health and Aging Study. *Diabetes Care* 2002; 25:678–683
8. Gregg EW, Mangione CM, Cauley JA, et al.; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Diabetes and incidence of functional disability in older women. *Diabetes Care* 2002;25:61–67
9. International Diabetes Federation. MANAGING OLDER PEOPLE WITH TYPE 2 DIABETES GLOBAL GUIDELINE IDF Diabetes Atlas, 6th edn. IDF. Brussels, 2013.
10. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Manas 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* 2012;13:497-502
11. Sinclair A, Mornley J. Frailty and diabetes. *Lancet* 2013, 382:1386-1387
12. 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* 2011;37:S27-S38

13. Summary of the Updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:148-15
14. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes – Systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005;48:2460-2469
15. Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, et al. Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia. *Arch Neurol* 2012;69:1170–1175
16. Lu FP, Lin KP, Kuo HK. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2009;4:e4144
17. Sinclair AJ, Girling AJ, Bayer AJ. Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus: impact on diabetes self-management and use of care services. All Wales Research into Elderly (AWARE) study. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;50:203-21
18. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, et al.; ACCORD MIND Investigators. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol* 2011;10:969–977
19. Lin EH, Katon W, Von Korff M, et al. Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence, and preventive care. *Diabetes Care* 2004;27: 2154–2160
20. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, et al.; European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2010;53: 2480–2486
21. Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *J Am Acad Nurse Pract* 2005;17:123–132
22. Huang ES, Karter AJ, Danielson KK, Warton EM, Ahmed AT. The association between the number of prescription medications and incident falls in a multiethnic population of adult type-2 diabetes patients: the Diabetes and Aging Study. *J Gen Intern Med* 2010;25:141–14.

Obiettivi glicemici

Raccomandazioni

- Nei diabetici anziani gli obiettivi glicemici devono essere individualizzati in funzione del farmaco utilizzato ed il potenziale rischio di ipoglicemia.
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)
- In caso di utilizzo di farmaci a basso rischio di ipoglicemia (metformina, DPP4 inibitori, pioglitazone, SGLT-2 inibitori, agonisti del recettore del GLP-1 ed acarbosio o loro combinazioni) l'obiettivo di HbA1c è < 7,0 % (< 53 mmol/mol).
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)
- Negli anziani nei quali risulta indispensabile l'utilizzo di farmaci a potenziale rischio di ipoglicemia (sulfoniluree, repaglinide, insulina o suoi analoghi), è appropriato un obiettivo meno restrittivo (HbA1c 7,0 – 7,5 %; 53 - 58 mmol/mol) che può essere più elevato (HbA1c 7,5 – 8,0 %; 58 - 64 mmol/mol) in presenza di fragilità (complicanze gravi, decadimento cognitivo, demenza, pluripatologie).
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)

Commento

In Italia viene definita “anziana” la persona di età compresa tra 65-75 anni, “vecchia” quella con un'età compresa tra 75-85 anni, mentre grande vecchio è la persona di età superiore a 85 anni (1). In questa fasce di età si osserva un progressivo incremento della prevalenza del diabete (1,2). Ne risulta che i pazienti di età > 65 anni rappresentano circa il 66% di quelli che afferiscono agli ambulatori di diabetologia (2,3).

Il paziente anziano con diabete è a rischio di sviluppare le stesse complicanze micro- e macro-vascolari del paziente diabetico più giovane. A differenza del paziente giovane però, quello anziano è più frequentemente in poli-terapia farmacologica, ha frequentemente disabilità funzionali, nonché sindromi geriatriche che includono il declino cognitivo la depressione, l'incontinenza urinaria, il rischio di caduta e il dolore cronico (4). Quindi gli obiettivi terapeutici del paziente diabetico anziano dovrebbero essere simili a quelli del paziente più giovane includendo sia il controllo dell'iperglicemia sia dei fattori di rischio. Questo paziente infatti potrebbe essere una persona indipendente che vive nella sua residenza privata, ma potrebbe anche essere una persona fragile con molte co-morbidità e disabilità funzionali a dispetto di un stile di vita generalmente autonomo da preservare, piuttosto che ospite in strutture di lungo-degenza. La gestione del diabete nei pazienti anziani dovrà quindi essere personalizzata tenendo in considerazione questo spettro di possibilità (5).

Gli obiettivi glicemici

Ci sono in letteratura pochi dati specificamente focalizzati per comprendere quali debbano essere gli obiettivi glicemici nel paziente diabetico anziano (6, 7). Siccome il rischio di sviluppare le complicanze del diabete e l'impatto che il diabete può avere sulla qualità e sull'aspettativa di vita dipendono, dalla durata di malattia e dall'età di insorgenza della malattia, come in un paziente più giovane il principio ispiratore dovrà essere quello di un obiettivo di HbA1c nel paziente anziano individualizzato sulla base della tipologia di farmaco o farmaci utilizzati e del rischio di ipoglicemia che ad essi si associa, nonché alla capacità del paziente di aderire allo specifico schema di trattamento proposto.

In assenza di studi clinici randomizzati di lunga durata quindi, un paziente anziano posto in terapia con farmaci che non determinano un elevato rischio di ipoglicemia (metformina, DPP4 inibitori, pioglitazone, SGLT-2 inibitori, agonisti del recettore del GLP-1 ed acarbiosio o loro combinazioni) deve avere un obiettivo terapeutico di HbA1c < 7% e per ottenere questo target dovrebbe mantenere le glicemie a digiuno e pre-prandiali nell'ambito dei valori di norma senza indurre ipoglicemie.

Qualora risulti indispensabile l'uso di farmaci a rischio di ipoglicemia (sulfoniluree o repaglinide, insulina) dovrà essere perseguito un obiettivo meno a rischio di ipoglicemie (HbA1c 7.0-7.5%) che potrà anche essere più elevato (7.5-8.0%) in presenza di fragilità, co-morbidità, decadimento cognitivo e trattamenti farmacologici complessi.

Il controllo dell'iperglicemia

E' da anni noto che l'iperglicemia cronica aumenta il rischio di disidratazione, altera le funzioni cognitive e l'acuità visiva, e aumenta il rischio di infezioni (8) tutte condizioni che possono indurre un declino funzionale e aumentare il rischio di cadute. D'altra parte, il paziente anziano può tollerare livelli mediamente elevati di glucosio nel sangue prima che questi inducano diuresi osmotica, a causa della ridotta funzione renale spesso presente e quindi del ridotto carico di glucosio tubulare da riassorbire.

Il rischio di ipoglicemia

La forte raccomandazione sulla necessità di evitare l'ipoglicemia e sull'utilizzo di farmaci con basso rischio di ipoglicemia trova la sua ragione nella vulnerabilità all'ipoglicemia del soggetto anziano, nel quale è aumentata in modo sostanziale (9,10). Il soggetto anziano è più predisposto a sviluppare le manifestazioni neuroglucopeniche dell'ipoglicemia (irritazione, confusione mentale, delirio, astenia) rispetto a quelle conseguenti all'attivazione adrenergica (tremore, sudorazione), con la conseguenza di una ridotta capacità di riconoscere i sintomi dell'ipoglicemia (11). Oltre al mancato riconoscimento dei sintomi dell'ipoglicemia, il paziente diabetico anziano potrebbe erroneamente attribuirli ad altre condizioni come malattie neurologiche primitive, trascurando la loro prevenzione e trattamento. Questi episodi

ipoglicemici, non ben identificati e caratterizzati, possono aumentare il rischio cardiovascolare e la disfunzione autonoma cardiaca (12,13).

Anche i risultati dello studio ACCORD, nel quale i partecipanti sono stati allocati a ricevere un controllo glicemico intensivo da paragonare ad un controllo glicemico standard, che fu interrotto precocemente a causa di un eccesso di mortalità nel gruppo in controllo intensivo (14) suggeriscono un ruolo prognostico fondamentale dell'ipoglicemia. In particolare una analisi post hoc dei dati ha dimostrato che nell'intera popolazione l'ipoglicemia severa (definita come un solo episodio nel periodo di osservazione) era associata ad un rischio più elevato di morte (15).

Inoltre, l'ipoglicemia severa quale causa di accesso in pronto soccorso (soprattutto quando ripetuto) si associa ad un rischio aumentato di demenza, anche se rimane da stabilire se questo rapporto sia di causalità o di conseguenza (16,17). Occorre poi considerare che anche episodi di ipoglicemia modesta/moderata possono avere effetti deleteri nella persona anziana, aumentando il rischio di caduta e quindi di frattura e di istituzionalizzazione del paziente.

In questa delicata valutazione, visti i rischi associati all'ipoglicemia, deve essere considerata in modo attento e sempre la necessità di evitare l'utilizzo di farmaci per il diabete che amplificano questo rischio, da soli o in associazione al trattamento insulinico. In ogni caso dopo la terapia insulinica, sono le sulfoniluree, da sole o in associazione, ad essere la causa più frequente di accesso al pronto soccorso per ipoglicemia (18).

E' importante poi ricordare che la determinazione dell'emoglobina glicata potrebbe non essere accurata in molte condizioni che possono affliggere il paziente diabetico anziano quali l'anemia severa e tutte le condizioni che influenzano la durata di vita media del globulo rosso, l'insufficienza renale cronica, le epatopatie croniche, recenti trasfusioni o terapia con eritropoietina, malattie acute transitorie e/o ospedalizzazioni.

Educazione al controllo glicemico

Quando il diabete compare in età avanzata può essere una evenienza comune quella di incontrare difficoltà nel fornire una adeguata educazione terapeutica per la gestione del compenso glicemico e del monitoraggio glicemico. Per tale ragione, i programmi educativi dovrebbero essere adattati alle caratteristiche dei singoli pazienti. Sono riassunte di seguito alcune raccomandazioni relative all'educazione (Box 1), tipologia di glucometro (Box 2), modalità di monitoraggio (Box 3).

Box 1. Raccomandazioni relative al programma di educazione
Utilizzare programmi di educazione sia individuale sia di gruppo, specialmente se il paziente è fragile, presenta deficit cognitivi o fisici
Somministrare uno/due temi alla volta
I contenuti dovrebbero essere espressi con semplicità e lentamente, considerando la possibilità di ripetere gli aspetti fondamentali anche in diverse sessioni, in giorni diversi
Dovrebbero essere considerate, quando possibile, più sessioni educative per evitare di somministrare troppe informazioni
Focalizzare l'attenzione del paziente a prestare attenzione ai sintomi tipici dell'ipoglicemia

Box 2. Tipologia di glucometro
Raccomandare strumenti di facile uso (pochi passaggi operativi)
Raccomandare strumenti di più facile lettura (caratteri di più grandi dimensioni)
Raccomandare glucometri con risposta vocale per i pazienti con ridotta acuità visiva o non vedenti

Box 3. Modalità di monitoraggio
Far comprendere al paziente l'importanza del monitoraggio domiciliare della glicemia con controlli mirati soprattutto prima di intraprendere attività come la guida o l'utilizzo di strumenti potenzialmente pericolosi
Limitare il numero di controlli giornalieri in relazione al tipo di trattamento antidiabetico, monitorando la glicemia in momenti diversi del giorno e/o in diversi giorni della settimana
Se il paziente non è in grado di eseguire il monitoraggio, può essere necessario aggiustare l'obiettivo terapeutico per minimizzare il rischio di ipoglicemia
Pianificare con il paziente un piano di gestione dell'ipoglicemia
Incoraggiare il paziente a portare con se zucchero semplice e ad averlo sempre disponibile in caso di ipoglicemia

Bibliografia

1. www.istat.it/it/istituto-nazionale-di-statistica.
2. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Volume XXIII Rapporto 2015.
3. Boemi M, Candido R, Felace G, et al. Le monografie degli Annali AMD 2011. Focus su Anziani con diabete. www.aemmedi.it/files/pdf/Annali%20Anziani%20web.pdf
4. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults: a consensus report. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 2342.
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient centered approach. Position Statement of the ADA and EASD. *Diabetes Care* 2012; 35: 1364-1379.
6. Thorpe CT, Gellad WF, Good CB, et al. Tight glyceic control and use of hypoglycemic medications in older veterans with type 2 diabetes and comorbid dementia. *Diabetes Care* 2015; 38: 588.
7. Lipska KJ, Krumholz H, Soones T, Lee SJ. Polypharmacy in the Aging Patient: A Review of Glycemic Control in Older Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA* 2016; 315:1034.
8. Mooradian AD, Perryman K, Fitten J, et al. Cortical function in elderly noninsulin dependent diabetic patients. Behavioral and electrophysiologic studies. *Arch Intern Med* 1988; 148:2369.

9. Geller AI, Shehab N, Lovegrove MC, et al. National estimates of insulin related hypoglycemia and errors leading to emergency department visits and hospitalizations. *JAMA Intern Med* 2014; 174:678.
10. Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 711–722.
11. Matyka K, Evans M, Lomas J, et al. Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycemia in normal aging in healthy men. *Diabetes Care* 1997; 20:135.
12. Adler GK, Bonyhay I, Failing H, et al. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control. *Diabetes* 2009; 58:360.
13. Khunti K, Davies M, Majeed A, et al. Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all cause mortality in insulin treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care* 2015; 38:316.
14. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559.
15. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM et al. The association between symptomatic, severe hypoglycemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340:b4909.
16. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301:1565.
17. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2013; 173:1300.
18. Marchesini G, Veronese G, Forlani G et al. The management of severe hypoglycemia by the emergency system; the Hypothesis study. *NMCD* 2014; 24: 1181-1188.

Terapia non-insulinica

Raccomandazioni

- Ai pazienti che non raggiungono i target glicemici con le modificazioni della dieta e dello stile di vita è indicato prescrivere la metformina come prima linea di terapia farmacologica. *(Livello della prova III, forza della raccomandazione A)*
- La metformina è controindicata nei pazienti con malattia renale cronica al IV stadio (eGFR <30 ml/min), insufficienza cardiaca (classe III/IV NYHA), insufficienza respiratoria o epatica. *(Livello della prova VI, forza della raccomandazione A)*
- Nei pazienti che presentano controindicazioni o che non tollerano la metformina, è indicato l'impiego in monoterapia (*prima linea di trattamento*) di un farmaco che non induce ipoglicemia, scegliendo fra acarbiosio, agonista del recettore GLP-1, inibitore DPP-4, inibitore SGLT-2 e pioglitazone. *(Livello della prova VI, forza della raccomandazione A)*
- In caso di mancato controllo metabolico con la monoterapia (*prima linea di trattamento*), a questa dovrà essere aggiunto un secondo farmaco non insulinico (*seconda linea di trattamento*) ed eventualmente un terzo e un quarto farmaco (*terza e quarta linea di trattamento*) scelto fra quelli che non causano ipoglicemia e in funzione del quadro clinico (fenotipo glicemico, comorbidità, terapie concomitanti con possibili interazioni indesiderate). *(Livello della prova VI, forza della raccomandazione A)*
- Per la loro efficacia, l'elevata tollerabilità, la semplicità d'uso, il profilo di sicurezza cardiovascolare e l'ampio numero di studi clinici randomizzati in popolazioni anziane, gli inibitori della DPP-4 rappresentano una opzione terapeutica da preferire a sulfoniluree e repaglinide nei pazienti anziani non adeguatamente controllati con la sola metformina o con intolleranza o controindicazioni alla metformina. *(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)*
- Occorre cautela nell'uso di inibitori SGLT-2 nei pazienti di età superiore a 75 anni a rischio di deplezione di volume. *(Livello della prova VI, forza della raccomandazione A)*
- In caso di rischio di frattura ossea o di scompenso cardiaco non dovrebbe essere usato il pioglitazone. *(Livello della prova I, forza della raccomandazione A)*
- Tra i farmaci non insulinici, gli agonisti del recettore di GLP-1 sono quelli più efficaci in termini di riduzione del livello di HbA1c nei soggetti anziani. *(Livello della prova I, forza della raccomandazione A)*
- Nei vecchi (età superiore a 75 anni) l'esperienza d'uso degli agonisti del recettore di GLP-1 è ancora limitata e tali farmaci dovrebbero essere usati con cautela e sospesi in caso di rilevanti disturbi gastrointestinali che potrebbero causare deplezione di volume. In ogni caso questi farmaci vanno sospesi in caso di filtrato glomerulare inferiore a 30 ml/min. *(Livello della prova VI, forza della raccomandazione A)*

- A causa del rischio di ipoglicemia e di molteplici osservazioni in merito ad un aumentato rischio cardiovascolare, gli agonisti dei recettori delle sulfoniluree (sulfoniluree o repaglinide) non devono essere usati nella terapia del diabete dell'anziano a meno che non siano l'unica opzione possibile per controindicazione o non tollerabilità dei farmaci delle altre classi. Tra le sulfoniluree la molecola di scelta dovrebbe essere la gliclazide in quanto ha un più basso rischio di ipoglicemia e non è associata ad aumento del rischio cardiovascolare come le altre molecole della classe.
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)
- In caso di pregresso evento cardiovascolare, nella terapia dell'iperglicemia deve essere presente un farmaco con documentati benefici cardiovascolari quali empagliflozin, liraglutide o pioglitazone, salvo sua controindicazione o non indicazione oppure mancata tollerabilità.
(Livello della prova II, forza della raccomandazione A)
- Tutti i benefici e i potenziali rischi delle varie opzioni terapeutiche e la eventuale non rimborsabilità delle stesse dovrebbero essere attentamente discussi con il paziente.
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)

Commento

La terapia del diabete tipo 2 nell'anziano (età pari o superiore a 65 anni) corrisponde alla terapia del diabete in due casi su tre. Infatti il 65% delle persone con diabete ha un'età dai 65 anni in su e circa il 20% ha più di 80 anni (1). L'età media dei diabetici italiani è 68 anni a testimoniare il fatto che chi cura il diabete ha spesso a che fare con persone nella terza o nella quarta età della vita. Quello che è importante ricordare è che l'approccio terapeutico non deve essere improntato alla rassegnazione perché si tratta in gran parte di persone che hanno ancora molti anni di vita davanti a sé. L'aspettativa di vita di un 65 enne con il diabete, ad esempio, è di oltre 15 anni, un lasso di tempo sufficiente affinché un inadeguato trattamento del diabete possa tradursi in un peggioramento della prognosi in termini di morbidità, mortalità e qualità della vita. Una scelta terapeutica inadeguata può riferirsi alla prescrizione di un farmaco che determina ipoglicemia con potenziali ripercussioni negative soprattutto cardiovascolari o alla mancata prescrizione di un farmaco in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari e quindi possibilità di mancato beneficio, cioè in un danno.

Gli studi specificamente disegnati per confrontare l'efficacia e la sicurezza di farmaci appartenenti alle diverse classi in soggetti anziani (>65 anni) o vecchi (>75 anni) sono pochi mentre esistono diversi studi che hanno incluso soggetti di età avanzata consentendo la realizzazione di sottoanalisi focalizzate sull'anziano.

Questi studi dovrebbero essere utilizzati per guidare le scelte nel ricco armamentario composto attualmente di ben 8 classi di farmaci non insulinici: biguanidi (metformina), sulfoniluree (glibenclamide, gliclazide, glimepiride, glipizide, gliquidone), meglitinidi (repaglinide), inibitori della alfa-glucosidasi (acarbosio), tiazolidinedioni (pioglitazone), agonisti del recettore di

GLP-1 (dulaglutide, exenatide, liraglutide, lixisenatide), inibitori DPP-4 (alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), inibitori SGLT2 (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin).

La metformina è il farmaco di prima linea nei soggetti anziani con diabete tipo 2, sebbene non esistano studi clinici randomizzati che hanno indagato l'efficacia e la sicurezza nei pazienti anziani. Il trattamento con metformina è associato a basso rischio d'ipoglicemia, può indurre un modesto calo ponderale e può ridurre il rischio di cancro in pazienti anziani con diabete (2,3). I pazienti più anziani hanno una maggiore tendenza a sperimentare una inappropriata perdita di peso quando trattati con metformina che deve essere attentamente monitorata. Gli effetti collaterali includono meteorismo, diarrea, deficit di vitaminica B12 (4-6). Il trattamento con metformina è controindicato nei pazienti con insufficienza renale cronica con filtrato glomerulare inferiore a 30 ml/min o grave insufficienza cardiaca (NYHA III/IV) e/o respiratoria per il rischio di acidosi lattica (7,8). Il trattamento con metformina deve essere interrotto prima delle procedure o esami che prevedono l'uso del mezzo di contrasto, durante i ricoveri per eventi acuti o interventi chirurgici, e in caso di peggioramento della funzione renale o epatica. Nello UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), in un sottogruppo di paziente obesi randomizzati a metformina si è osservata una riduzione significativa della morbilità e della mortalità cardiovascolare, rispetto ai pazienti in terapia convenzionale ed a quelli randomizzati a insulina o sulfoniluree (9). Una riduzione di morbilità cardiovascolare è stata riportata anche in un trial in cui la metformina è stata aggiunta al trattamento con insulina in pazienti con diabete tipo 2 (10) e in una meta-analisi di trial randomizzati (11). Questi risultati favorevoli sono stati ottenuti su campioni molto piccoli di soggetti e con età media inferiore a 65 anni. La metformina può anche essere utile associata alla terapia con insulina basale.

Le sulfoniluree e la repaglinide devono essere usate con cautela perché causano ipoglicemie con un rischio di episodi gravi o mortali che aumenta esponenzialmente con l'età (12, 13). Il rischio d'ipoglicemia dovrebbe essere valutato soprattutto in anziani con disfunzione cognitiva, in quelli che si alimentano in modo irregolare e in presenza di difficoltà a riconoscere e trattare le crisi ipoglicemiche. L'ipoglicemia indotta dagli agonisti dei recettori delle sulfoniluree è anche più comune nei pazienti anziani con insufficienza renale, disfunzione cardiaca o gastroparesi. Le caratteristiche individuali (metabolismo, presenza di metaboliti attivi) dei farmaci agonisti dei recettori delle sulfoniluree devono essere tenuti in considerazione per evitare prolungate ipoglicemie in particolare nei pazienti con insufficienza renale. La gliclazide RM è preferibile a glimepiride e glibenclamide perché è associata ad un rischio di ipoglicemia inferiore (14-20). Inoltre, le varie molecole differiscono tra loro per affinità miocardica, e questo potrebbe tradursi in differenze di sicurezza cardiovascolare: negli studi osservazionali, la gliclazide si associa ad una morbilità e mortalità cardiovascolare inferiore, e la glibenclamide ad una morbilità e mortalità più elevate, rispetto alle altre molecole della classe (21-29). La glibenclamide è stata recentemente aggiunta tra i farmaci controindicati nei pazienti anziani dalla American Geriatrics Society (30).

La repaglinide ha efficacia simile alle sulfoniluree (31) con un maggiore effetto sull'iperglicemia postprandiale e un minore effetto sulla glicemia a digiuno rispetto alla

glibenclamide. Essendo assunta prima dei pasti, la repaglinide può essere sospesa in caso di riduzione dell'appetito fornendo una maggiore flessibilità per la popolazione anziana fragile con abitudini alimentari erratiche. Non sono stati effettuati studi clinici in pazienti con età >75 anni. Il trattamento con repaglinide è associato a una frequenza più bassa di ipoglicemia nei pazienti anziani rispetto a glibenclamide (31). La somministrazione di repaglinide determina una concentrazione plasmatica più elevata nei pazienti con insufficienza epatica e nei pazienti anziani con diabete tipo 2. Questa classe di farmaci deve essere considerata comunque di quarta o quinta linea nella terapia del diabete dell'anziano.

I tiazolidinedioni sono farmaci efficaci nell'anziano (32, 33), presentano una bassa incidenza di ipoglicemia, possono essere usati in caso di insufficienza renale cronica ma provocano un incremento ponderale dovuto, in alcuni casi, a ritenzione idrica che spiegherebbe l'aumento del rischio di scompenso cardiaco (34-37). Il pioglitazone è pertanto controindicato nei pazienti con insufficienza cardiaca o storia di insufficienza cardiaca. Limitatamente al sesso femminile, i tiazolidinedioni riducono la densità ossea ed aumentano di circa due volte il rischio di fratture (38). Sono stati inoltre riportati casi post-marketing di nuova insorgenza o peggioramento di edema maculare diabetico con diminuzione dell'acuità visiva in soggetti in trattamento con i tiazolidinedioni, incluso pioglitazone, in particolare in chi era in trattamento combinato con insulina (39).

L'acarbosio inibisce l'enzima α -glucosidasi che scinde i carboidrati complessi e i disaccaridi trasformandoli in monosaccaridi, ritardando l'assorbimento dei carboidrati dal tratto gastrointestinale riducendo, conseguentemente, le escursioni glicemiche postprandiali. Non vi sono studi mirati in pazienti anziani, ma ha un buon profilo di sicurezza e non causa ipoglicemia (40, 41). I principali effetti collaterali sono la flatulenza e la diarrea, che ne possono limitare l'uso.

Gli inibitori della Dipeptidil Peptidasi (DPP)-4 sono ugualmente efficaci nei pazienti giovani e anziani, sono caratterizzati da un basso rischio di ipoglicemia o aumento di peso, sono ben tollerati e non hanno effetti collaterali gastrointestinali (42-48). Gli inibitori di DPP-4 possono essere utilizzati in pazienti con insufficienza renale anche grave con un adeguamento della dose per tutte le molecole tranne linagliptin. Nello studio SAVOR-TIMI53, il trattamento con saxagliptin è risultato associato ad un aumento, modesto ma statisticamente significativo, dell'incidenza di ricovero per scompenso cardiaco, senza differenze nella mortalità specifica (49, 50). Un analogo trend, seppure non significativo, è stato osservato nello studio EXAMINE con alogliptin (51, 52), mentre nessun segnale di rischio è emerso nello studio TECOS con sitagliptin (53, 54) o nei precedenti trial con endpoint metabolico, indipendentemente dalla molecola usata (55). Il significato clinico di queste osservazioni è di difficile interpretazione in quanto studi osservazionali retrospettivi su ampi database non hanno confermato l'incremento di ospedalizzazione per scompenso cardiaco durante trattamento con saxagliptin (56,57) e un'altra analisi su studi osservazionali suggerisce una riduzione del rischio di ospedalizzazioni per scompenso quando gli inibitori di DPP-4 sono confrontati con comparatore attivo (55). Per la loro efficacia, l'elevata tollerabilità, la semplicità d'uso, il profilo di sicurezza cardiovascolare e l'ampio numero di studi

clinici randomizzati in popolazioni anziane (42-48, 58), gli inibitori della DPP-4 rappresentano una opzione terapeutica da preferire a sulfonilurre e repaglinide nei pazienti anziani inadeguatamente controllati con la sola metformina o con intolleranza o controindicazioni alla metformina. Possono anche essere utilmente associati alla terapia con insulina basale.

Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2) o gliflozine bloccano il riassorbimento del glucosio dal filtrato nei tubuli renali, lasciando che il glucosio filtrato venga eliminato con le urine e producendo così una riduzione della glicemia e dell'HbA1c, senza stimolare la secrezione insulinica. L'escrezione urinaria di glucosio (glicosuria) indotta dagli inibitori di SGLT2 è associata a calo ponderale, moderata diuresi e natriuresi transitoria. Quest'ultimo effetto potrebbe determinare fenomeni di deplezione di volume (quali ipotensione, ipotensione ortostatica, sincope e disidratazione) nei pazienti anziani, soprattutto in quelli che assumono diuretici (59-64). Gli inibitori di SGLT2 provocano una lieve riduzione del filtrato glomerulare, che è però transitoria e reversibile; non hanno invece alcun effetto negativo sulla funzione renale a lungo termine (65,66). L'inizio del trattamento di inibitori di SGLT2 nei pazienti con insufficienza renale (eGFR inferiore a 60 ml/min*1,73 m²) non è indicato, perché con la riduzione del filtrato glomerulare questi farmaci perdono la loro efficacia ipoglicemizzante. Il trattamento con inibitori di SGLT2 non si associa ad ipoglicemia. Il principale effetto collaterale sono le infezioni genitali, generalmente lievi, più frequenti nel sesso femminile e nei soggetti con pregresse infezioni genitali (67). Gli inibitori di SGLT2 hanno effetti favorevoli su alcuni fattori di rischio cardiovascolare, come peso corporeo, pressione arteriosa e acido urico che potrebbero contribuire alla protezione cardiovascolare osservata nello studio EMPAREG-OUTCOME (65). In tale studio è stato anche osservato un effetto protettivo nei confronti della nefropatia (66). Il buon profilo di efficacia e tollerabilità degli inibitori di SGLT2 anche in pazienti anziani (59-64) e i benefici cardiovascolari in prevenzione secondaria (65,66) rendono questi farmaci una utile opzione nel trattamento dei pazienti anziani in fallimento con sola metformina o di quelli con intolleranza o controindicazioni alla metformina. Gli inibitori di SGLT2 sono utili anche in combinazione con l'insulina, per ridurre il fabbisogno insulinico e contrastare l'aumento di peso. Per diminuire il rischio di ipotensione e disidratazione nel paziente anziano occorre prendere in considerazione un aggiustamento della terapia con farmaci antipertensivi e specialmente diuretici quando si inizia il trattamento con gli inibitori di SGLT2.

Gli agonisti del recettore del GLP-1 esplicano la propria azione potenziando la biosintesi e la secrezione di insulina e inibendo la secrezione di glucagone in maniera glucosio-dipendente; inoltre, rallentano lo svuotamento gastrico e riducono l'appetito. Le formulazioni disponibili vengono somministrate per iniezione sottocutanea giornaliera o settimanale. Il trattamento con gli agonisti del recettore del GLP-1 è altamente efficace, non si associa a ipoglicemia in monoterapia ed è ben tollerato anche negli anziani (68-73). Il trattamento con agonisti del recettore del GLP-1 ha effetti favorevoli su vari fattori di rischio cardiovascolare, quali peso corporeo pressione arteriosa, profilo lipidico e fattori infiammatori (74). I trial di sicurezza cardiovascolare con lixisenatide (ELIXA) e liraglutide (LEADER), e tra gli agonisti del recettore del GLP-1 in fase di sviluppo, quello con semaglutide (SUSTAIN) hanno evidenziato una riduzione significativa degli

eventi cardiovascolari maggiori associati con il trattamento con liraglutide (75) e semaglutide (76) mentre il trattamento con lixisenatide in pazienti con recente episodio di sindrome coronarica acuta non è stato associato ad alcun incremento nell'incidenza di nuovi eventi rispetto al placebo (77). Nausea e vomito sono i più frequenti eventi avversi transitori che si riscontrano nelle settimane iniziali di trattamento con gli agonisti del recettore del GLP-1 nel 20-25% dei soggetti; tali effetti sono più pronunciati con le molecole a più breve durata d'azione (78, 79). Gli agonisti del recettore del GLP-1 essendo somministrati per via iniettiva sottocutanea richiedono abilità visive, motorie, cognitive che potrebbero essere un ostacolo nella popolazione anziana fragile. Le formulazioni settimanali potrebbero costituire un'opzione valida per quei pazienti che hanno difficoltà a ricordare l'assunzione della terapia o che richiedono l'intervento di un *caregiver*. Possono anche essere utilmente associati alla terapia con insulina basale. Sia la nausea e la diminuzione dell'appetito nei pazienti che fanno uso di questi farmaci possono indurre perdita di peso che richiede attento monitoraggio soprattutto nei pazienti più anziani magri. L'elevata efficacia e il buon profilo di tollerabilità degli agonisti del recettore del GLP-1 anche in pazienti anziani (68-73) e i benefici cardiovascolari in prevenzione secondaria (75,76) rendono questi farmaci una valida opzione in alternativa all'insulina nei pazienti in sovrappeso o obesi nel trattamento dei pazienti anziani che falliscono alla terapia con ipoglicemizzanti orali (80, 81).

Il profilo di efficacia e sicurezza dei vari farmaci permette l'allestimento di una terapia individuale calibrata sul proprio caso clinico ("personalizzazione"), tenendo conto di numerosi fattori peculiari del singolo paziente anziano sia di tipo clinico (fragilità) sia di tipo sociale (solitudine, depressione, istituzionalizzazione). Raramente la scelta è dettata dalla sola efficacia ipoglicemizzante mentre maggiore valore viene dato ai possibili benefici sul rischio cardio-nefrovascolare, sulla qualità di vita, sulla necessità o meno di titolazione e di automonitoraggio glicemico, sul rischio d'ipoglicemia e di ospedalizzazione per complicanze.

Bibliografia

1. CINECA e Società Italiana di Diabetologia - Osservatorio ARNO Diabete - Il profilo assistenziale della popolazione con diabete - Report 2015 - Collana Rapporti ARNO - vol. XXIII, CINECA, Bologna, 2015.).
2. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer. *Diabetes Care* 2009;32:1620-5.
3. Baur DM, Klotsche J, Ole-Petter R, Hamnvik OPR. Type 2 diabetes mellitus and medications for type 2 diabetes mellitus are associated with risk for and mortality from cancer in a German primary care cohort. *Metabolism* 2011;60: 1363-71.
4. Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA, Montgomery DA. Vitamin-B12 status of patients on long-term metformin therapy. *BMJ* 1971;2:685-687
5. Andrès E, Vidal-Alaball J, Federici L, Loukili NH, Zimmer J, Kaltenbach G. Clinical aspects of cobalamin deficiency in elderly patients. Epidemiology, causes, clinical manifestations, and treatment with special focus on oral cobalamin therapy. *Eur J Intern Med* 2007;18:456-462
6. Stowers JM, Smith OA. Vitamin B 12 and metformin. *BMJ* 1971;3:246-247

7. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014;312(24):2668-75.
8. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, Vanderloo SE, McAlister FA. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail.* 2013; 6(3):395-402.
9. UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352:854-65.
10. Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009; 6:616-25.
11. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13:221-8.
12. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, et al. Individual sulfonylureas and serious hypoglycemia in older people. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:751-5.
13. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, et al. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med* 1997;157:1681-6.
14. Greco D, Pisciotta M, Gambina F, Maggio F. Severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients aged 80 years or older. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010;118:215-9.
15. Tessier D, Dawson K, Tétrault JP, et al. Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. *Diabet Med* 1994;11:974-80.
16. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:467-73.
17. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007; 30:389-94.
18. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004;34:535-42.
19. Chan SP, Colagiuri S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 110:75-81
20. Andersen SE, Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82:1291-1302
21. Monami M, Luzzi C, Lamanna C, Chiasserini V, et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22:477-82.
22. Khalangot M, Tronko M, Kravchenko V, Kovtun V. Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risks: data from large Ukrainian observational cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 86:247-53.
23. Horsdal HT, Johnsen SP, Søndergaard F, et al. Sulfonylureas and prognosis after myocardial infarction in patients with diabetes: a population-based follow-up study. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25:515-22.

24. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: A nationwide study. *Eur Heart J* 2011; 32:1900-8.
25. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, et al. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14:803-9.
26. Bo S, Castiglione A, Ghigo E, et al. Mortality outcomes of different sulphonylurea drugs: the results of a 14-year cohort study of type 2 diabetic patients. *Eur J Endocrinol* 2013; 169:117-26.
27. Mogensen UM, Andersson C, Fosbøl EL, et al. Sulphonylurea in combination with insulin is associated with increased mortality compared with a combination of insulin and metformin in a retrospective Danish nationwide study. *Diabetologia* 2015; 58:50-8.
28. Simpson SH, Lee J, Choi S, et al. Mortality risk among sulphonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3:43-51.
29. 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. *Ann Intern Med* 2011; 154:602-13.
30. Campanelli CM; American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:616–631
31. Papa G, Fedele V, Rizzo MR, et al. Safety of type 2 diabetes treatment with repaglinide compared with glibenclamide in elderly people: a randomized, open-label, two-period, cross-over trial. *Diabetes Care* 2006;29:1918-20.
32. Rajagopalan R, Xu Y, Abbadessa M; Quartet Study Group. The effect of pioglitazone on glycemic and lipid parameters and adverse events in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a post hoc analysis of four randomized trials. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2006;4(2):123-33.
33. Rajagopalan R, Perez A, Ye Z, et al. Pioglitazone is effective therapy for elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs Aging* 2004;21:259-71.
34. Lago RM, Singh PP, Nesto RW Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with “prediabetes” and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 370:1129-36.
35. Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MaCurdy TE, et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA* 2010;304:411-8.
36. Winkelmayr WC, Setoguchi S, Levin R, Soloman DH. Comparison of cardiovascular outcomes in elderly patients with diabetes who initiated rosiglitazone vs pioglitazone therapy. *Arch Intern Med* 2008;168:2368-75.
37. Lipscombe LL, Gomes T, Lévesque LE, et al. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA* 2007;298:2634-43.
38. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:32-9.
39. Idris I, Warren G, Donnelly R. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2012; 172:1005-11.
40. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 1999; 22: 960–64.

41. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et al. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD003639.
42. Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, Caporossi S, Golm GT, Langdon RB, Williams-Herman D, Kaufman KD, Amatruda JM, Goldstein BJ, Steinberg H. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:1049-58.
43. Schernthaner G, Durán-García S, Hanefeld M, Langslet G, Niskanen L, Östgren CJ, Malvoti E, Hardy E. Efficacy and tolerability of saxagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled study (GENERATION). *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:630-8.
44. Barnett AH, Huisman H, Jones R, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 1413–1423.
45. Strain WD, Lukashevich V, Kothny W, Hoellinger MJ, Paldánus PM. Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): a 24 week, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2013;382: 409-16.
46. Rosenstock J, Wilson C, Fleck P. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, double-blind, randomized, 1-year study. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15 :906-14.
47. Karyekar CS, Ravichandran S, Allen E, Fleming D, Frederich R. Tolerability and efficacy of glycemic control with saxagliptin in older patients (aged ≥ 65 years) with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Clin Interv Aging.* 2013;8:419-30.
48. Schernthaner G¹, Barnett AH, Patel S, Hehnke U, von Eynatten M, Woerle HJ. Safety and efficacy of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: a comprehensive analysis of data from 1331 individuals aged ≥ 65 years. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:1078-86.
49. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369:1317-26.
50. Leiter LA, Teoh H, Braunwald E, Mosenzon O, Cahn A, Kumar KM, Smahelova A, Hirshberg B, Stahre C, Frederich R, Bonnici F, Scirica BM, Bhatt DL, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of saxagliptin in older participants in the SAVOR-TIMI 53 trial. *Diabetes Care.* 2015;38:1145-53.
51. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369:1327-35.
52. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015; 385:2067-76.
53. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:232-42.
54. Bethel MA, Engel SS, Green JB, Huang Z, Josse RG, Kaufman KD, Standl E, Suryawanshi S, Van de Werf F, McGuire DK, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Assessing the Safety of Sitagliptin in Older Participants in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin (TECOS). *Diabetes Care.* 2017 in press. doi: 10.2337/dc16-1135
55. Li L, Li S, Deng K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ* 2016; 352:i610.

56. Fu AZ, Johnston SS, Ghannam A et al. Association between hospitalization for heart failure and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: an observational study. *Diabetes Care* 2016; 39:726-34.
57. Toh S, Hampp C, Reichman ME, et al. Risk for hospitalized heart failure among new users of saxagliptin, sitagliptin, and other antihyperglycemic drugs: a retrospective cohort study. *Ann Intern Med* 2016; 164:705-14.
58. Gokhale M, Buse JB, Jonsson Funk M, Lund J, Pate V, Simpson RJ, Stürmer T. No increased risk of cardiovascular events in older adults initiating dipeptidyl peptidase 4 inhibitors versus therapeutic alternatives. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Feb 14. doi: 10.1111/dom.12906.
59. Fioretto P, Mansfield TA, Ptaszynska A, Yavin Y, Johnsson E, Parikh S. Long-term safety of dapagliflozin in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of Phase IIb/III studies. *Drugs Aging.* 2016 ;33(7):511-22
60. Bode B, Stenlöf K, Sullivan D, Fung A, Usiskin K. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Hosp Pract* 2013; 41: 72–84.
61. Sinclair A, Bode B, Harris S, Vijapurkar U, Mayer C, Fung A, Shaw W, Usiskin K, Desai M, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *BMC Endocr Disord.* 2014; 18:14:37.
62. Bode B, Stenlöf K, Harris S, Sullivan D, Fung A, Usiskin K, Meininger G. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55-80 years with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015 ;17:294-303.
63. Chen A, Thynne T. Sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors: a review of their use in older people with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Pharmacy Practice and Research* 2016; 46, 377–383
64. Sinclair AJ, Bode B, Harris S, Vijapurkar U, Shaw W, Desai M, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin in individuals aged 75 and older with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64:543-52
65. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-28.
66. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:323-34.
67. Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2016; 6:e009417
68. Bode BW, Brett J, Falahati A, Pratley RE. Comparison of the efficacy and tolerability profile of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, in patients with type 2 diabetes ≥ 65 and < 65 years of age: a pooled analysis from phase III studies. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011; 9:423-33
69. Pencek R, Blickensderfer A, Li Y, Brunell SC, Chen S. Exenatide once weekly for the treatment of type 2 diabetes: effectiveness and tolerability in patient subpopulations. *Int J Clin Pract.* 2012; 66:1021-32
70. Hanefeld M, Berria R, Lin J, Aronson R, Darmon P, Evans M, Van Gaal L. Lixisenatide treatment for older patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on oral antidiabetics: meta-analysis of five randomized controlled trials. *Adv Ther.* 2014;31:861-72.
71. Raccach D, Miossec P, Esposito V, Niemoeller E, Cho M, Gerich J. Efficacy and safety of lixisenatide in elderly (≥ 65 years old) and very elderly (≥ 75 years old) patients with type 2

- diabetes: an analysis from the GetGoal phase III programme. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015;31:204-11.
72. Boustani MA, Pittman I 4th, Yu M, Thieu VT, Varnado OJ, Juneja R. Similar efficacy and safety of once-weekly dulaglutide in patients with type 2 diabetes aged ≥ 65 and < 65 years. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18:820-8.
 73. Meneilly GS, Roy-Duval C, Alawi H, Dailey G, Bellido D, Trescoli C, Manrique Hurtado H, Guo H, Pilorget V, Perfetti R, Simpson H; GetGoal-O Trial Investigators. Lixisenatide therapy in older patients with type 2 diabetes inadequately controlled on their current antidiabetic treatment: the GetGoal-O randomized trial. *Diabetes Care.* 2017 Feb 10. pii: dc162143. doi: 10.2337/dc16-2143
 74. Robinson LE, Holt TA, Rees K, Randeve HS, O'Hare JP. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2013;3: e001986
 75. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311-22.
 76. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:1834-1844.
 77. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373:2247-57.
 78. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, Porter L; DURATION-1 Study Group. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet.* 2008;372:1240-50
 79. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, Zychma M, Blonde L. A study of two glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: liraglutide once daily compared with exenatide twice daily in a randomised, 26-week, open-label trial (LEAD-6). *The Lancet* 374, 39-47, 2009
 80. Pawaskar M, Li Q, Reynolds MW. Metabolic outcomes of elderly patient populations initiating exenatide BID versus insulin glargine in an ambulatory care setting. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28:991-7
 81. Buse JB, Peters A, Russell-Jones D, Furber S, Donsmark M, Han J, MacConell L, Maggs D, Diamant M. Is insulin the most effective injectable antihyperglycaemic therapy? *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:145-51.

Terapia insulinica

Raccomandazioni

- In alcuni pazienti anziani, soprattutto con lunga storia di diabete, la carenza di insulina endogena, anche stimolata da secretagoghi, rende indispensabile l'inizio di una terapia insulinica.
(Livello di prova I, forza della raccomandazione A)
- La prima insulina da prescrivere è un analogo basale.
(Livello di prova I, forza della raccomandazione A)
La scelta fra i diversi analoghi basali deve essere adattata alle specifiche esigenze cliniche e sociali del singolo paziente.
(Livello di prova VI, forza della raccomandazione C)
- L'inizio di una terapia insulinica deve essere accompagnata da un adattamento della concomitante terapia non insulinica per il diabete, possibilmente sospendendo sulfoniluree e glinidi.
(Livello di prova II, forza della raccomandazione B)
- L'obiettivo glicemico deve essere adattato al singolo paziente, cercando di limitare episodi di ipoglicemia anche non grave ed iperglicemie gravi.
(Livello di prova I, forza della raccomandazione A)
- In alcuni pazienti può rendersi indispensabile l'avvio di uno schema insulinico di tipo basal-bolus.
(Livello di prova I, forza della raccomandazione A)

Commento

Perché l'insulina

Le numerose classi di farmaci non insulinici per il diabete di tipo 2 [1] permettono di ritardare nel paziente diabetico anziano l'inizio di una terapia insulinica [2]. Tuttavia, il progressivo declino della secrezione endogena di insulina, oltre a caratterizzare la patogenesi e la storia clinica del diabete di tipo 2 [3], rende talvolta indispensabile l'avvio di tale terapia, soprattutto nei pazienti con lunga storia di diabete. La terapia insulinica è certamente la più efficace, con riduzioni di emoglobina glicosilata anche di 1-3.5% [4]. Il ritardo dell'inizio di una terapia insulinica è spesso legato a barriere culturali (l'insulina è spesso considerata come ultima risorsa [5]) e comportamentali (inerzia terapeutica del medico [6]). Nel caso dell'anziano, tuttavia, esistono vere barriere che il medico deve tenere in considerazione prima di iniziare tale terapia [7]. Il rischio per ipoglicemia, maggiore con la terapia insulinica rispetto ad altri farmaci [8], rappresenta certamente un importante limite. Il limite maggiore è tuttavia rappresentato dal grado di "fragilità" del paziente (vedi paragrafo specifico). In tali situazioni alcune comorbidità (quali deficit cognitivo anche parziale, difficoltà motorie, difficoltà visive) rendono spesso poco praticabile una terapia iniettiva con insulina, rendendo indispensabile da parte del medico una attenta valutazione del contesto sociale in cui vive il paziente [9]. E' evidente che la prescrizione della

terapia insulinica deve comprendere, come nel paziente insulino-trattato non anziano, una adeguata educazione terapeutica volta non solo al corretto utilizzo dei sistemi iniettivi, ma anche alla prevenzione delle complicanze ed alla verifica delle competenze (Tabella 1).

Tabella 1 Azioni terapeutiche preliminari alla prescrizione di una terapia insulinica

1. Verifica (almeno annuale) delle capacità di apprendimento, memoria, motorie e visive del paziente
2. Eventuale verifica (almeno annuale) dell'apprendimento e della continuità assistenziale dei care-givers (parenti, badanti, altro)
3. Educazione al corretto utilizzo del sistema iniettivo
4. Educazione al corretto utilizzo del sistema di monitoraggio della glicemia
5. Educazione per la prevenzione dell'ipoglicemia
6. Prescrizione nutrizionale personalizzata (con eventuale counting carboidrati)
7. Eventuale educazione all'autotitolazione
8. Prescrizione della terapia insulinica

Quale insulina

Una volta stabilita la necessità e la fattibilità di una terapia insulinica si dovrà individuare il tipo e lo schema di insulina da prescrivere. Sebbene non esistano studi specifici sulla terapia insulinica nell'anziano (ancor meno nel paziente fragile), esiste sufficiente consenso che la terapia insulinica iniziale debba essere rappresentata da una mono-somministrazione di un analogo basale [10]. Ad oggi esistono 4 analoghi basali disponibili (Tabella 2).

Tabella 2 Caratteristiche farmacodinamiche delle insuline basali

<i>Analogo</i>	<i>emivita</i>	<i>durata d'azione</i>
Glargine U100 [11]	10-12 ore	21-27 ore
Glargine U300 [12]	12-14 ore	26-32 ore
Detemir [13]	8-12 ore	16-23 ore
Degludec [14]	24-26 ore	> 42 ore

Non esistono criteri che permettano di preferire un analogo basale rispetto ad un altro ed ognuno di essi ha i suoi vantaggi ed i suoi svantaggi [15]. Glargine U100 è ormai considerato l'analogo basale di riferimento [11-14], sia per la poliennale esperienza (e conseguente padronanza nell'utilizzo e prescrizione) sia per essere l'unico con comprovata sicurezza cardiovascolare [16] (quest'ultima estensibile anche a glargine U300). Ha tuttavia lo svantaggio, in alcuni pazienti, di avere una durata di azione inferiore alle 24 ore, imponendo la sua

somministrazione, soprattutto nei pazienti in terapia basal-bolus, intorno alle ore 22 [11]. Questa difficoltà è superata nella nuova formulazione glargine U300, la cui durata supera le 24 ore e permette una certa flessibilità nella somministrazione [17]. Glargine U300, tuttavia, ha una ridotta potenza e necessita di un aumento di circa il 20% della dose somministrata [18]. Detemir, per il suo meccanismo di azione legato all'associazione-dissociazione con l'albumina, vanta una minore variabilità intra-individuale rispetto alle altre insuline basali; la più breve emivita può rendere necessaria una doppia somministrazione dell'insulina (ad esempio 08:00 e 22:00); questa necessità può tuttavia essere considerata, in alcuni pazienti, un vantaggio (ad esempio per pazienti che hanno un fabbisogno insulinico diverso fra notte e giorno). Degludec, infine, ha il notevole vantaggio di una ben più lunga durata di azione. Se da una parte questa permette un'estrema flessibilità nell'orario di somministrazione, anche di molte ore (almeno una volta raggiunto lo stato stazionario, per raggiungere il quale servono almeno 3 giorni) dall'altra limita il poter variare la dose resa in occasione di condizioni intercorrenti (malattie che aumentino il fabbisogno insulinico o digiuni che lo riducano). In altre parole, la scelta dell'insulina basale deve soprattutto tenere conto delle necessità cliniche ma anche sociali del singolo paziente (tabella 1). Anche l'eventuale titolazione deve essere semplice, ad esempio con una dose di partenza prudente (10U) e aumento progressivo di una sola unità al giorno fino al raggiungimento del target (protocollo validato solo per glargine [19]).

Altri fattori

Al momento di inserire una terapia insulinica il medico deve compiere ogni sforzo per evitare che la nuova prescrizione terapeutica possa indurre una ipoglicemia, anche non grave (definita come una glicemia < 70 mg/dl) [20]. Esistono infatti sostanziali evidenze che al numero di ipoglicemie più che all'obiettivo glicemico proposto, possa essere legato un aumento della mortalità [21]. E' indispensabile, soprattutto nel paziente anziano con lunga storia di diabete, una attenta valutazione clinico-strumentale della neuropatia autonoma, in quanto accompagnata da un maggiore rischio per malattie cardiovascolari [22] ma anche da una più frequente incapacità di avvertire la condizione di ipoglicemia (hypo unawareness) [23]. In casi selezionati può essere utile l'uso estemporaneo di un monitoraggio della glicemia in continuo [24]. Dal punto di vista fisiopatologico l'insulina esogena induce ipoglicemia per il suo meccanismo di azione glucosio-indipendente; per ridurre il rischio di ipoglicemia appare dunque utile, al momento di iniziare una terapia insulinica, la completa sospensione di altri farmaci con simile meccanismo di azione glucosio-indipendente quali le sulfoniluree e le glinidi [25]; anche perché, la decisione di intraprendere la terapia insulinica spesso è conseguente alla constatazione che sulfoniluree o glinidi non sono più in grado di garantire un controllo glicemico adeguato.

Nel caso di pazienti che manifestano una prevalente iperglicemia post-prandiale, la terapia insulinica con solo analogo basale può risultare insufficiente e può diventare utile o indispensabile l'inizio di una terapia insulinica prandiale; tale terapia necessita di un maggiore sforzo educativo (incluso il counting dei carboidrati, tabella 1) [1].

Bibliografia

1. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. *Diabetologia*. 2015 Mar;58(3):429-42. doi: 10.1007/s00125-014-3460-0.
2. Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (EDICT): a randomized trial. Abdul-Ghani MA, Puckett C, Triplitt C, Maggs D, Adams J, Cersosimo E, DeFronzo RA. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Mar;17(3):268-75. doi: 10.1111/dom.12417.
3. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. Cersosimo E, Triplitt C, Mandarino LJ, DeFronzo RA. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.2015 May 28.
4. Management of type 2 diabetes mellitus in older adults. Kim KS, Kim SK, Sung KM, Cho YW, Park SW. *Diabetes Metab J*. 2012 Oct;36(5):336-44. doi: 10.4093/dmj.2012.36.5.336.
5. Barriers and facilitators to starting insulin in patients with type 2 diabetes: a systematic review. Ng CJ, Lai PS, Lee YK, Azmi SA, Teo CH. *Int J Clin Pract*. 2015 Oct;69(10):1050-70. doi: 10.1111/ijcp.12691.
6. Under-treatment of type 2 diabetes: Causes and outcomes of clinical inertia. Bailey CJ. *Int J Clin Pract*. 2016 Dec;70(12):988-995. doi: 10.1111/ijcp.12906.
7. Polypharmacy in the Aging Patient: A Review of Glycemic Control in Older Adults With Type 2 Diabetes. Lipska KJ, Krumholz H, Soones T, Lee SJ. *JAMA*. 2016 Mar 8;315(10):1034-45. doi: 10.1001/jama.2016.0299.
8. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. Frier BM. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Dec;10(12):711-22. doi: 10.1038/nrendo.2014.170.
9. Management of diabetes in the elderly. Bansal N, Dhaliwal R, Weinstock RS. *Med Clin North Am*. 2015 Mar;99(2):351-77. doi: 10.1016/j.mcna.2014.11.008.
10. Insulin therapy in the elderly patient with diabetes. Tanwani LK. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011 Feb;9(1):24-36. doi: 10.1016/j.amjopharm.2011.02.006.
11. Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-acting insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes: a double-blind, randomized, crossover study. Porcellati F, Rossetti P, Busciantella NR, Marzotti S, Lucidi P, Luzio S, Owens DR, Bolli GB, Fanelli CG. *Diabetes Care*. 2007 Oct;30(10):2447-52. doi: 10.2337/dc07-0002.
12. Pharmacodynamic and pharmacokinetic evaluation of insulin glargine U300 for the treatment of type 1 diabetes. Hurren KM, O'Neill JL. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016 Dec;12(12):1521-1526. doi: 10.1080/17425255.2016.1245722.
13. Pharmacodynamics of the long-acting insulin analogues detemir and glargine following single-doses and under steady-state conditions in patients with type 1 diabetes. Koehler G, Treiber G, Wutte A, Korsatko S, Mader JK, Semlitsch B, Pieber TR. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Jan;16(1):57-62. doi: 10.1111/dom.12178.
14. Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec and insulin glargine. Heise T, Hövelmann U, Nosek L, Hermanski L, Böttcher SG, Haahr H. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(8):1193-201. doi: 10.1517/17425255.2015.1058779.
15. Impact of the mode of protraction of basal insulin therapies on their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and resulting clinical outcomes. Heise T, Mathieu C. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Jan;19(1):3-12. doi: 10.1111/dom.12782.

16. Cardiovascular and Other Outcomes Postintervention With Insulin Glargine and Omega-3 Fatty Acids (ORIGINALE). ORIGIN Trial Investigators. *Diabetes Care*. 2016 May;39(5):709-16. doi: 10.2337/dc15-1676.
17. Efficacy and Safety of Flexible Versus Fixed Dosing Intervals of Insulin Glargine 300 U/mL in People with Type 2 Diabetes. Riddle MC, Bolli GB, Home PD, Bergenstal RM, Ziemien M, Muehlen-Bartmer I, Wardecki M, Vinet L, Jeandidier N, Yki-Järvinen H. *Diabetes Technol Ther*. 2016 Apr;18(4):252-7. doi: 10.1089/dia.2015.0290.
18. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemien M, Rojeski M, Espinasse M, Riddle MC. *Diabetes Care*. 2015 Dec;38(12):2217-25. doi: 10.2337/dc15-0249.
19. A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with Type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study. Gerstein HC, Yale JF, Harris SB, Issa M, Stewart JA, Dempsey E. *Diabet Med*. 2006 Jul;23(7):736-42. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01881.x.
20. Minimizing Hypoglycemia in Diabetes. International Hypoglycaemia Study Group.. *Diabetes Care*. 2015 Aug;38(8):1583-91. doi: 10.2337/dc15-0279.
21. Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control. Akalin S, Berntorp K, Ceriello A, Das AK, Kilpatrick ES, Koblik T, Munichoodappa CS, Pan CY, Rosenthal W, Shestakova M, Wolnik B, Woo V, Yang WY, Yilmaz MT; Global Task Force on Glycaemic Control. *Int J Clin Pract*. 2009 Oct;63(10):1421-5. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02165.x.
22. Cardiovascular autonomic dysfunction predicts severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: a 10-year follow-up study. Yun JS, Kim JH, Song KH, Ahn YB, Yoon KH, Yoo KD, Park YM, Ko SH. *Diabetes Care*. 2014;37(1):235-41. doi: 10.2337/dc13-1164.
23. Association between severity of hypoglycemia and loss of heart rate variability in patients with type 1 diabetes mellitus. Silva TP, Rolim LC, Sallum Filho C, Zimmermann LM, Malerbi F, Dib SA. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 May 30. doi: 10.1002/dmrr.2830.
24. Continuous glucose monitoring health outcomes. Edelman SV, Bailey TS. *Diabetes Technol Ther*. 2009 Jun;11 Suppl 1:S68-74. doi: 10.1089/dia.2009.0012.
25. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemien M, Sestakauskas K, Goyeau H, Home PD; on behalf of the EDITION 3 study investigators. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Apr;17(4):386-94. doi: 10.1111/dom.12438.

L'ipoglicemia

Raccomandazioni

- Per ipoglicemia si intende una condizione caratterizzata da una bassa concentrazione di glucosio nel sangue (con o senza sintomi) che espone un individuo a pericolo. Ai fini del presente documento è definita da una glicemia < 70 mg / dl.
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)
- I pazienti anziani con diabete hanno un'aumentata frequenza di episodi di ipoglicemia, ed in particolare di ipoglicemia grave o fatale. L'ipoglicemia grave è associata alla durata della malattia diabetica, all'età e a una maggiore durata del trattamento insulinico.
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)
- Nelle persone anziane, l'ipoglicemia è una malattia molto diffusa ma certamente sottostimata, che può causare gravi conseguenze (ad esempio maggior rischio di cadute, deficit cognitivo, aumentato rischio cardiovascolare, ricovero ospedaliero).
(Livello della prova III, forza della raccomandazione B)
- Gli anziani sono a più alto rischio di ipoglicemia per diverse ragioni, tra cui una progressiva insufficienza renale ed una riduzione della secrezione di glucagone correlata all'età. Nei pazienti anziani è anche alterata la soglia glicemica che attiva i sintomi legati all'ipoglicemia. Anche una consistente disfunzione cognitiva può contribuire a un'alterata percezione dei sintomi (hypoglycemia unawareness).
(Livello della prova III, forza della raccomandazione B)
- Il rischio di grave ipoglicemia, potenzialmente fatale, aumenta nei pazienti anziani che assumono farmaci per il diabete insieme ad altre terapie (politerapie), nei pazienti recentemente dimessi dall'ospedale, in quelli malnutriti o che risiedono in case di cura, ed in quelli con deficit cognitivo.
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)
- E' fondamentale la massima personalizzazione della cura, dai target metabolici alla scelta dei farmaci. I pazienti anziani trattati con regime insulinico intensivo o con sulfoniluree sono a maggior rischio di ipoglicemie.
(Livello della prova I, forza della raccomandazione A)
- Le sulfoniluree possono provocare ipoglicemia e questo aspetto deve essere considerato 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, ed in particolare in ipoglicemie gravi, è diversa a seconda della sulfonilurea usata, essendo maggiore per la glibenclamide e minore per la gliclazide. Diverse linee-guida sconsigliano nel paziente diabetico anziano l'uso della glibenclamide per la sua lunga durata d'azione e quindi per il maggior rischio di ipoglicemia.
(Livello della prova III, forza della raccomandazione B)
- Una mirata strategia di informazione deve essere impostata ed attuata sia per i pazienti che per i familiari o per gli assistenti (care-givers) in modo da ridurre il rischio di successivi episodi di ipoglicemia.
(Livello della prova IV, forza della raccomandazione A)

Commento

L'ipoglicemia è la complicanza più temuta del trattamento del diabete in tutti i pazienti. L'età è stata identificata come un fattore di rischio indipendente per l'ipoglicemia grave (1). I pazienti anziani con diabete vanno incontro con maggiore frequenza e gravità ad episodi di ipoglicemia (2,3). Anche l'ipoglicemia asintomatica valutata mediante monitoraggio continuo della glicemia è frequente in questa popolazione (4). Le ragioni per questo aumentato rischio sono varie, e comprendono alterazioni nel sistema di contro-regolazione inclusa la secrezione di glucagone (5), un'alterata percezione dei sintomi, con aumentato rischio di "*hypoglycemia unawareness*" e alterazioni psicomotorie che impediscono al paziente di identificare i sintomi, di trattare l'ipoglicemia correttamente o di segnalare l'episodio ipoglicemico ai *caregiver* (6). Questi episodi possono causare gravi conseguenze, come maggior rischio di cadute, fratture (7), deficit cognitivo fino alla demenza (8-10) e aumentato rischio cardiovascolare (11,12). Frequenti episodi di ipoglicemia tra i pazienti anziani affetti da neuropatia autonoma o l'uso di alcuni farmaci quali i beta-bloccanti possono causare *hypoglycemia unawareness* aumentando il rischio di ipoglicemia grave (13). Inoltre, molti pazienti anziani, specialmente quelli che vivono da soli, hanno paura delle ipoglicemie e tendono a sovra-trattare un episodio di ipoglicemia o sospendere l'assunzione di farmaci ipoglicemizzanti e di insulina per prevenire l'episodio ipoglicemico determinando ampie fluttuazioni della glicemia, scarso controllo metabolico, scarsa compliance ed aderenza alla terapia (4).

Il rischio di grave ipoglicemia aumenta nei pazienti anziani che assumono farmaci per il diabete insieme ad altre terapie (politerapie), nei pazienti recentemente dimessi dall'ospedale, in quelli malnutriti o che risiedono in case di cura (14), ed in quelli con deficit cognitivo. È importante per prevenire gli episodi d'ipoglicemia e per ridurre il rischio di declino cognitivo valutare attentamente e rivalutare i pazienti in caso di peggioramento del controllo metabolico e di declino funzionale che possono causare difficoltà nella gestione delle cure (auto-monitoraggio glicemico, titolazione dell'insulina). Perciò, nei pazienti anziani è importante eseguire lo screening per la disfunzione cognitiva e discutere i risultati con i *caregivers*. I pazienti più anziani che risiedono in case di cura sono particolarmente vulnerabili agli episodi d'ipoglicemia. Essi hanno una serie di complicazioni cliniche e comorbidità che possono aumentare il rischio di ipoglicemia quali riduzione della funzione renale, alterazioni della controregolazione ormonale e disidratazione, appetito variabile, problemi nell'assunzione del cibo, politerapia e rallentato assorbimento intestinale (14). Un'altra considerazione nel caso di pazienti istituzionalizzati è che la valutazione clinica dei pazienti non è quotidiana a differenza dei ricoverati in ambito ospedaliero. Da ciò scaturisce la preoccupazione che i pazienti istituzionalizzati possono avere periodi di frequenti ipoglicemie o larghe escursioni glicemiche incontrollate dal medico curante.

Tra i farmaci ipoglicemizzanti orali, le sulfoniluree sono associate a maggiore rischio di provocare ipoglicemia e questo aspetto deve essere considerato nella strategia terapeutica del paziente anziano. La probabilità di incorrere in ipoglicemie, ed in particolare in ipoglicemie gravi, è diversa a seconda della sulfonilurea usata, essendo maggiore per la glibenclamide. Diverse linee-

guida sconsigliano nel paziente diabetico anziano l'uso della glibenclamide per la sua lunga durata d'azione e quindi per il maggior rischio di ipoglicemia (15).

Bibliografia

1. Leese GP, Wang J, Broomhall J, et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care*. 2003;26:1176–80
2. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Man˜as 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. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:497–502
3. Miller ME, Bonds DE, Gerstein H, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:b5444
4. Munshi MN, Segal AR, Emmy Suhl E, et al. Frequent hypoglycemia among elderly patients with poor glycemic control. *Arch Intern Med* 2011;171: 362-4.
5. Meneilly GS, Cheung E, Tuokko H. Counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in the elderly patient with diabetes. *Diabetes* 1994;43:403-10.
6. Bremer JP, Jauch-Chara K, Hallschmid M, et al. Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1513e7.
7. Sinclair AJ, Conroy SP, Bayer AJ. Impact of diabetes on physical function in older people. *Diabetes Care* 2008; 31: 233-5.
8. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes: systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005;48:2460–2469,
9. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301: 1565-72.
10. Bruce DG, Davis WA, Casey GP, et al. Severe hypoglycemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: the Freemantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2009;52:1808-15.
11. AlexID,Constantinescu,PanaghiuL,etal.Cardiovascular risk in elderly patients. *J Prev Med* 2002; 10.
12. De Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, et al. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the action in diabetes and vascular disease: preterax and diamicron modified release controlled evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia* 2009;52: 2328-36
13. Chelliah A, Burge MR. Hypoglycaemia in elderly patients with diabetes mellitus: causes and strategies for prevention. *Drugs Aging*. 2004;21(8):511–30.
14. Migdal A, Yarandi SS, Smiley D, Umpierrez GE. Update on diabetes in the elderly and in nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc* 2011;12:627–632
15. Campanelli CM; American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:616–631

La gestione dell'anziano ricoverato

Raccomandazioni

- Al momento dell'ammissione in ospedale la storia del diabete mellito deve essere raccolta con cura e riportata nella cartella clinica.
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)
- Nei soggetti ricoverati con diabete noto deve essere programmata una determinazione della HbA 1c se non effettuata nei 2-3 mesi precedenti.
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)
- Nell'anziano con polipatologia e disabilità il controllo glicemico rimane un obiettivo da perseguire nel contesto di una più articolata gestione secondo i principi della valutazione multidimensionale geriatrica, pur in assenza di trial dedicati al diabetico.
(Livello della prova I, forza della raccomandazione A)
- Il controllo della pressione arteriosa è parte integrante e prioritaria del diabetico anziano in qualunque setting. Il tipo di terapia antiipertensiva merita di essere riconsiderato qualora si riscontrino insufficienza renale inapparente.
(Livello della prova III, forza della raccomandazione B)
- Il ricorso all'insulina si rende necessario in presenza di condizioni critiche e/o quando sono controindicati gli ipoglicemizzanti, oltre che nel paziente chirurgico.
(Livello della prova III, forza della raccomandazione A)
- Fattori intercorrenti, ad esempio gravi infezioni, possono modificare il fabbisogno insulinico e le necessità nutrizionali, rendendo indispensabile il tailoring.
(Livello della prova IV, forza della raccomandazione B)
- L'adozione di una nutrizione enterale o parenterale rende indispensabile il ricorso alla terapia insulinica. La titolazione andrebbe eseguita impiegando insulina e.v. prima di adottare eventualmente la via sottocutanea.
(Livello della prova IV, forza della raccomandazione B)
- L'insufficienza renale grave si associa a riduzione del fabbisogno insulinico. La comparsa o l'aggravarsi di insufficienza renale deve indurre ad un monitoraggio stretto della glicemia.
(Livello della prova IV, forza della raccomandazione A)
- Un monitoraggio glicemico secondo protocolli dedicati è raccomandato anche per pazienti anziani non diabetici sottoposti ad interventi chirurgici maggiori o esposti a condizioni mediche stressanti (es. sepsi, terapia steroidea, riacutizzazione BPCO con insufficienza respiratoria) in quanto non trascurabile è il rischio di iperglicemia.
(Livello della prova IV, forza della raccomandazione B)
- Nell'anziano con problematiche chirurgiche maggiori in trattamento con antidiabetici non-insulinici, nei quali appare necessario uno stretto controllo glicemico, risulta indispensabile intraprendere una terapia insulinica.
(Livello della prova VI, forza della raccomandazione B)
- Prima della dimissione va verificata la capacità di gestione della terapia, soprattutto se insulinica, e del controllo glicemico domiciliare. E' auspicabile in tali situazioni l'intervento

da parte di personale esperto in grado di fornire supporto educativo e informativo. Utile la programmazione di un controllo ambulatoriale e l'inserimento del paziente in un percorso di gestione integrata domiciliare con il medico di medicina generale.

(Livello della prova VI, forza della raccomandazione A)

Commenti

Nonostante l'elevato numero di pazienti anziani con diabete ricoverati in ospedale, pochi studi hanno focalizzato l'attenzione sulla gestione della terapia. E' quindi necessario riferirsi a studi osservazionali su tale popolazione di pazienti o all'applicazione ai pazienti geriatrici di conclusioni derivate da studi condotti su popolazione con età media non geriatrica e con una rappresentanza di pazienti geriatrici generalmente modesta. Inoltre in molti di questi studi non sono stati analizzati gli anziani più complessi e problematici, quelli che più comunemente si ritrovano in ospedale per acuti, in setting sia medico che chirurgico, e per i quali la terapia è più difficile (1-5). Solo in alcune situazioni, come la sepsi e la Multi-Organ Failure, l'età media delle casistiche è tendenzialmente elevata, il che permette una più agevole estensione delle conclusioni degli studi al paziente geriatrico.

Uno dei primi aspetti da considerare è che al momento dell'ammissione deve essere riportata la diagnosi di diabete nella scheda clinica individuale, così come la storia di eventuali complicanze croniche micro- e macro vascolari e comorbidità. In tutti i pazienti inoltre dovrebbe essere effettuata oltre alla misurazione della glicemia, anche quella della HbA1c, se non eseguita negli ultimi 2-3 mesi (6). Alcune condizioni spesso presenti nel paziente anziano con diabete, come anemia emolitica, insufficienza renale cronica, deficit di ferro, l'impiego di eritropoietina, rappresentano fattori in grado di modificare la sopravvivenza eritrocitaria e quindi il livello di HbA1c.

Le misure comportamentali e dietetiche in parte differiscono da quelle usate a domicilio sia per il diverso tipo di vita che per esigenze correlate con procedure diagnostiche e trattamento di patologie acute intercorrenti.

Nella maggior parte dei pazienti deve essere sospesa la terapia con anti-iperglicemici orali. Nei pazienti già trattati con insulina è necessario una rivalutazione della dose ed un eventuale adattamento dello schema insulinico in relazione alle condizioni cliniche del paziente. Queste stesse valutazioni andranno effettuate al momento della dimissione. E' sconsigliato l'impiego di schemi di terapia che prevedono solo la somministrazione di insulina al bisogno ("sliding scale") (7). L'uso di insulina basale e l'eventuale associazione di insulina prandiale appare lo schema più indicato, in quanto più flessibile ed adattabile alle necessità soprattutto di pazienti complessi (7). La somministrazione di insulina supplementare per correggere valori elevati di glicemia deve essere eseguita con cautela soprattutto nelle ore notturne, al fine di ridurre il rischio di ipoglicemia notturna.

Non esistono regole di uso validate per l'anziano con problematiche chirurgiche. Valgono quindi i protocolli in uso per il paziente chirurgico in generale. Mediamente, la somministrazione sottocutanea è ammissibile per procedure minori e di breve durata, altrimenti si ricorre

all'infusione di insulina pronta, ma solo per valori glicemici superiori a 180 mg/dl (8). Alcuni interventi chirurgici ad alto impatto sul metabolismo glucidico, come le pancreatectomie parziale o totale, sono eseguiti sempre più spesso in età geriatrica per motivi epidemiologici e implicano un peculiare approccio al controllo glicemico. Peraltro, tale approccio non differisce in funzione dell'età.

In caso di alimentazione parenterale o enterale è necessario impiegare insulina basale per garantire un adeguato controllo glicemico. La somministrazione dell'insulina per via endovenosa sarà riservata ai pazienti critici o nelle fasi perioperatorie.

La riduzione del fabbisogno insulinico in corso di insufficienza renale ha origine multifattoriale, anche se sembra prevalere il ruolo della ridotta attività insulinica renale. Pertanto può verificarsi un sensibile calo del fabbisogno insulinico, che si accentua ulteriormente nel paziente dializzato (burnt out diabetes) (9).

Nel corso di infezioni acute è opportuno eseguire un monitoraggio glicemico stretto (ogni 4-6 ore secondo opportunità) e l'eventuale correzione della terapia onde evitare crisi ipo- e iperglicemiche. La notevole variabilità interindividuale del fenomeno rende impossibile fornire una regola comportamentale generale e implica un tailoring della strategia di controllo glicemico e adattamento posologico.

Nell'anziano con polmonite il diabete è un fattore che aggrava il problema polmonare, anche in virtù della ridotta resistenza dei muscoli respiratori, e implica quindi un più stretto monitoraggio terapeutico. È interessante osservare che il diabetico dimesso dopo una polmonite presenta una sensibile riduzione della spettanza di vita residua, specie per mortalità cardiovascolare, rispetto ad un diabetico di pari età e simile stato di salute (10, 11).

Nei pazienti che richiedono la somministrazione di corticosteroidi, ad esempio in pazienti con BPCO, è preferibile l'impiego della terapia insulinica secondo uno schema basal-plus o basal bolus (7).

La comparsa di modificazioni delle funzioni cognitive durante e dopo l'ospedalizzazione, possono richiedere una maggiore supervisione per evitare errori nella gestione dell'insulina dopo la dimissione.

L'elevato rischio di ipoglicemia (spesso asintomatica), e delle complicanze associate, insieme alle problematiche associate alla gestione in ospedale suggeriscono un limitato innalzamento del range glicemico ottimale, soprattutto in corso di Multi-Organ Failure (12-14). È stato dimostrato che una glicemia mediana >148.5 mg/dl durante il ricovero si associa ad una ridotta mortalità nel periodo compreso tra 90 giorni fino a 6 anni dopo la dimissione. Lo stesso effetto è stato registrato per la maggiore variabilità glicemica intra-ospedaliera (15). Ciò dovrebbe spingere ad un approccio più conservativo del controllo glicemico (5, 10). Infatti nei pazienti non critici sono considerati accettabili valori glicemici pre-prandiali <140 mg/dl, postprandiali <180 mg/dl o valori random <180 mg, se ottenibili senza rischi elevati di ipoglicemia (6).

La raccomandazione a supporto dell'applicazione della valutazione multidimensionale ai pazienti anziani in ospedale per acuti non è fondata su studi su casistica dedicata, ma nasce per affinità in quanto la valutazione multidimensionale è risultata giovare ai pazienti anziani critici ad alta complessità, con variabile prevalenza del diabete tra i problemi attivi (16, 17).

Le strategie per la terapia dell'ipertensione non differiscono da quelli consigliati per il setting domiciliare se non in rapporto a situazioni intercorrenti che implicino variazioni di terapia. Il riscontro di albuminuria comporta l'adozione delle misure terapeutiche valide in generale per tale condizione o la loro programmazione in dimissione (18).

La prevalenza di insufficienza renale inapparente o misconosciuta per creatinina normale in virtù della sarcopenia è elevata nell'anziano. La determinazione della eGFR ha rilievo ai fini della terapia farmacologica sia del diabete che di altre condizioni trattate con farmaci idrosolubili (19). La più recente formula BIS, sviluppata per l'età geriatrica, non è ancora diffusamente raccomandata e, quindi, non va preferita alla CKD-EPI.

Le raccomandazioni per l'anziano ricoverato in ospedale per acuti possono in qualche misura discostarsi da quelle relative ad anziani ospiti di residenze sanitarie assistenziali (RSA) o altre strutture di cure intermedie. Possono differire sia gli obiettivi (es HbA1c, obiettivo valido in RSA, non in ospedale per acuti) sia i mezzi per perseguirli, ad esempio in rapporto alla disponibilità di personale sanitario della RSA. In mancanza di regole condivise, serve un adattamento sia degli obiettivi che dei mezzi alle possibilità. Ad esempio, le raccomandazioni per un controllo meno stringente abitualmente fondate sullo stato di salute e sulla spettanza di vita del paziente diabetico potrebbero essere anche condizionate dalla disponibilità di sorveglianza e supporto in una struttura intermedia. Mancano evidenze e raccomandazioni, ma è diffusa la coscienza del problema (2, 3, 20).

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care* 2012; 35(Suppl 1):S11-63; PMID:22187469; <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-s011>
2. American Diabetes Association. Older adults. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1):S81–S85 | DOI: 10.2337/dc16-S013
3. Sinclair A et al. Diabetes Mellitus in Older People: Position Statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *JAMDA* 13 (2012) 497e502
4. American Diabetes Association (ADA) Standards of medical care in diabetes – 2016 *Clin Diabetes* 2016;34:3-21
5. Murad MH, Coburn JA, Coto-Yglesias F, Dzyubak S, Hazem A, Lane MA, Prokop LJ, Montori VM Glycemic control in non-critically ill hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:49–58.
6. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016 AMD-SID [http://www. Standarditaliani.it](http://www.Standarditaliani.it) - Accesso 26.02.2017
7. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:16–38.
8. Keegan MT, Goldberg ME, Torjman MC, Coursin DB. Perioperative and Critical Illness Dysglycemia – Controlling the Iceberg. *J Diab Sci Technol* 2009; 3: 1288-1291
9. Iyer SN and Tanenberg RJ. Managing diabetes in hospitalized patients with chronic kidney disease *Cleveland Clinic J Medicine* 2016; 83(4): 301-310.

10. Koziel H, Koziel MJ. Pulmonary complications of diabetes mellitus. *Pneumonia. Infect Dis Clin North Am* 1995; 9(1): 65–96.
11. Falcone M, Tiseo G, Russo A, Giordo L, Manzini E, Bertazzoni G, Palange P, Taliani G, Cangemi R, Farcomeni A, Vullo V, Violi F, Venditti M. Hospitalization for Pneumonia is Associated With Decreased 1-Year Survival in Patients With Type 2 Diabetes. *Medicine* 2016; 95:1-8.
12. Finfer S. Clinical controversies in the management of critically ill patients with severe sepsis
13. *Virulence*. 2014; 5 :200-5.
14. Hanefeld, E. Duetting, P. Bramlage. Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes—a systematic review *Cardiovascular Diabetology*, 12 (2013), pp. 135–145
15. NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1346-9; PMID:19318385.
16. Timmons JG, Cunningham SG, Sainsbury CAR, Jones GC. Inpatient Glycemic Variability and Long-Term Mortality in Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.06.013>.
17. Van Craen K, Braes T, Wellens N, Denhaerynck K, Flamaing J, Moons P, Boonen S, Gosset C, Petermans J, Milisen K. The effectiveness of inpatient geriatric evaluation and management units: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Jan;58(1):83-92.
18. Totten A, Carson S, Peterson K, Low A, Christensen V, Tiwari A. Evidence Brief: Effect of Geriatricians on Outcomes of Inpatient and Outpatient Care. VA Evidence-based Synthesis Program Evidence Briefs [Internet]. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2011- 2012 Jun. PMID: 22741188.
19. Iyer SN and Tanenberg RJ. Managing diabetes in hospitalized patients with chronic kidney disease *Cleveland Clinic J Medicine* 2016; 83(4): 301-310.
20. Corsonello A, Pedone C, Corica F, Mazzei B, Di Iorio A, Carbonin P, Incalzi RA; Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano (GIFA). Concealed renal failure and adverse drug reactions in older patients with type 2 diabetes mellitus. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 Sep;60(9):1147-51.
21. Anderson P. Managing diabetes in nursing and care homes. *Nurs Times*. 2014 Aug 20-Sep 2;110(34-35):20-1