

## Rassegna

# Ipoglicemia nel paziente diabetico anziano fragile

**A. Rauseo<sup>1</sup>, A. Pacilli<sup>1</sup>, R. Viti<sup>1</sup>, A. Palena<sup>1</sup>,  
S. Bacci<sup>1</sup>, G. D'Amico<sup>1</sup>, M.A. Annese<sup>1</sup>,  
P. Piscitelli<sup>1</sup>, A. Greco<sup>2</sup>, S. De Cosmo<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Struttura Complessa di Medicina Interna, IRCCS “Casa Sollievo della Sofferenza”, San Giovanni Rotondo (FG); <sup>2</sup>Struttura Complessa di Geriatria, IRCCS “Casa Sollievo della Sofferenza”, San Giovanni Rotondo (FG)

Corrispondenza: dott. Salvatore De Cosmo,  
Struttura Complessa di Medicina Interna, IRCCS “Casa  
Sollievo della Sofferenza”, viale Cappuccini,  
71013 San Giovanni Rotondo (FG)  
e-mail: s.decosmo@operapadrepio.it

G It Diabetol Metab 2015;35:239-246

*Pervenuto in Redazione il 12-06-2015  
Accettato per la pubblicazione il 20-07-2015*

Parole chiave: diabete mellito, anziano, controllo glicemico, terapia ipoglicemizzante intensiva, emoglobina glicata

Key words: diabetes mellitus, elderly, glycemetic control, intensive hypoglycemic therapy, glycated hemoglobin

## RIASSUNTO

Il diabete mellito è una malattia molto comune nell'età geriatrica. In Italia oltre il 20% della popolazione di età > 75 anni ne soffre. Molti di questi sono pazienti “fragili” con diverse comorbidità e diabete di lunga durata e nei quali il rischio di ipoglicemia è molto alto. Per questo motivo la presenza di una “sindrome geriatrica”, che include fragilità, decadimento cognitivo, difficoltà nella deambulazione, riduzione della vista e dell'udito, depressione, dolore cronico, necessita di essere valutata opportunamente in un approccio multidisciplinare.

Sebbene negli anni scorsi si sia documentato il beneficio del trattamento ipoglicemizzante intensivo, è diventato altrettanto chiaro che l'overtrattamento, particolarmente negli adulti anziani, costituisce un rilevante problema clinico a causa del rischio di ipoglicemia, associata essa stessa ad aumentata mortalità. Per questo motivo e in accordo ai suggerimenti dell'“approccio terapeutico centrato sul paziente” viene indicato un controllo glicemico meno stringente con un target di emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) più alto (per esempio < 8,0-8,5%) proprio in questi pazienti.

Per quanto riguarda l'utilizzo dei farmaci ipoglicemizzanti, il rischio maggiore di ipoglicemia è associato all'utilizzo di insulina e delle sulfoniluree, particolarmente la glibenclamide. Quest'ultima classe di farmaci andrebbe evitata nei pazienti anziani. Molto recentemente sono stati introdotti sul mercato nuovi farmaci ipoglicemizzanti associati a un rischio molto basso di ipoglicemie. In questa revisione vengono riesaminate anche le potenzialità di questi farmaci e degli analoghi dell'insulina nei pazienti anziani con fragilità e diabete.

## SUMMARY

### Hypoglycemia in the frail elderly diabetic patient

Diabetes is very common among the elderly. In Italy, more than 20% of people older than 75 suffer from the disease. Many of them are frail, with extensive comorbid conditions, or long-standing diabetes in whom the risk of hypoglycemia is very high. An appropriate multidimensional approach is therefore needed when assessing geriatric syndromes, including frailty, cognitive impairment, poor mobility, reduced vision and hearing, depression, and chronic pain.

Although in the last few years the benefits of intensive glucose treatment have been described, it is becoming increasingly clear that over-treatment, particularly in older adults, is a significant problem given the fact that hypoglycemia is related to a number of adverse conditions, including mortality. Consequently, and in the light of a "patient-centered approach", less stringent  $A_{1c}$  goals (such as  $< 8.0-8.5\%$ ) may be appropriate for these patients. The risk of hypoglycemia is highest with insulin and sulphonylureas, mainly glibenclamide. These latter drugs should be avoided in older diabetics. New hypoglycemic agents with a very low risk of hypoglycemia have recently been introduced on the market. This review assesses these drugs and insulin analogs.

## Introduzione

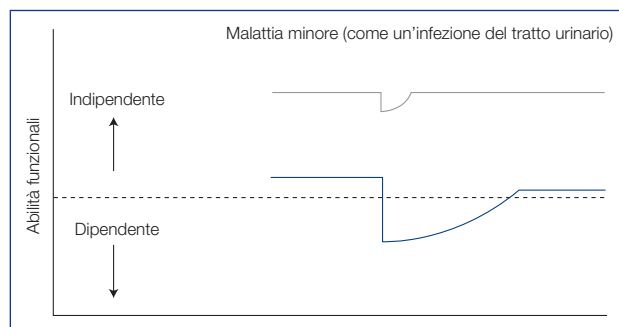
È noto che la prevalenza del diabete aumenta al crescere dell'età: oltre i 75 anni almeno una persona su cinque ne è affetta e, secondo i dati ISTAT, su 100 diabetici 80 hanno più di 65 anni e di questi 40 più di 75 anni<sup>(1)</sup>. Nei nostri centri di diabetologia, come riportato dagli Annali AMD, i pazienti con diabete ultra 65enni sono circa il 60%<sup>(2)</sup>. Da questo deriva che già ora, ma ancora di più nel prossimo futuro, il paziente diabetico anziano affollerà i nostri ambulatori e sarà quindi sempre più necessario anche per i diabetologi acquisire *expertise* per la gestione di problematiche relative ai pazienti diabetici anziani. L'età, oltre a rappresentare un rischio per lo sviluppo del diabete, rappresenta di per sé un potente promotore delle complicanze, acute e croniche, del diabete stesso. Per tutti questi motivi l'assistenza all'anziano, soprattutto fragile, rappresenterà nel prossimo futuro un problema sociale di notevoli proporzioni e una sfida per il Sistema Sanitario Nazionale, che ha individuato nell'invecchiamento e nella cronicità due dei punti critici sui quali intervenire in termini di programmazione e prevenzione, anche considerando che il diabete costa al SSN, annualmente, oltre 10 miliardi di euro<sup>(3)</sup>.

## L'anziano fragile

La popolazione anziana è estremamente eterogenea e oggi la valutazione multidimensionale può aiutarci nell'inquadramento del paziente geriatrico permettendoci di distinguere due grosse categorie:

- soggetti diabetici anziani sani (*healthy aging*), pazienti senza notevoli comorbidità per i quali l'aspettativa di vita sarà simile al diabetico adulto;
- soggetti diabetici anziani fragili: pazienti che presentano diverse comorbidità, che devono essere considerati individualmente in base al proprio stato funzionale e cognitivo, per i quali gli obiettivi del controllo glicemico saranno significativamente meno ambiziosi.

La fragilità è stata definita in vari modi, potremmo dire che rappresenta una condizione derivante dall'interazione di fattori sanitari, sociali e psicologici che rendono il paziente meno resiliente cioè con ridotta risposta a patologie intercorrenti, a situazioni ambientali, a eventi psicologicamente traumatizzanti, e quindi più instabile (Fig. 1)<sup>(4,5)</sup>. Tale "instabilità clinica", legata



**Figura 1.** Vulnerabilità di una persona anziana fragile a un cambiamento dello stato di salute improvviso dopo una malattia lieve. La linea grigia rappresenta la reazione di un anziano in buona condizione di salute il quale, dopo un evento stressogeno come per esempio un'infezione, ha un modesto deterioramento funzionale e quindi torna alla precedente omeostasi. La linea blu rappresenta invece un individuo anziano fragile che, dopo un evento stressogeno simile, va incontro a un deterioramento importante che si manifesta questa volta con dipendenza funzionale e un non ritorno alla condizione omeostatica precedente. La linea tratteggiata orizzontale rappresenta il limite tra lo stato di dipendenza e quello di indipendenza<sup>(4)</sup>.

alle diverse comorbidità, ma anche alla politerapia, a uno stato nutrizionale spesso non favorevole, a una deflessione del tono dell'umore, si aggiunge al rischio di sviluppo delle complicanze proprie del diabete che costituiscono la principale causa di morbidità, disabilità e mortalità in soggetti anziani affetti da diabete di tipo 2. Tra queste l'ipoglicemia che può agire essa stessa come induttore di "fragilità", accelerando la progressione di condizioni patologiche concomitanti<sup>(6)</sup>.

## Valutazione geriatrica multidimensionale

La valutazione geriatrica multidimensionale (VGM) fornisce informazioni cruciali per l'inquadramento del paziente diabetico geriatrico e per poter giungere a un intervento che sia il più possibile personalizzato. La VGM rappresenta uno strumento di screening le cui principali aree di valutazione includono:

- stato funzionale, ovvero la capacità del paziente di svolgere le attività quotidiane, che rappresenta una misura del grado di indipendenza del paziente;
- stato nutrizionale;
- stato emotivo;
- stato cognitivo;
- stato socio-economico;
- stato fisico.

Dal punto di vista operativo la VGM si attua somministrando al paziente scale di valutazione specifiche per ogni campo da esplorare, quali la disabilità funzionale (ADL, *activities of daily living*; IADL, *instrumental activities of daily living*), la cognitività (MMSE, *mini-mental-state examination*; SPMSQ, *short portable mental status questionnaire*), il tono dell'umore (GDS, *geriatric depression scale*), lo stato nutrizionale (MNA, *mini nutritional assessment*), il rischio di lesioni da decubito<sup>(7-9)</sup>. Volendo focalizzarsi sulle comorbidità, probabilmente il CIRS

(*cumulative illness rating scale*), meglio informa sulle condizioni del paziente<sup>(10)</sup>. Gli item del CIRS sono 14. Il CIRS, pur non essendo validato per i diabetici, può costituire una buona base di partenza per la costruzione del Piano di Cura.

## Ipoglicemia

Si parla di ipoglicemia quando la glicemia plasmatica scende al di sotto di < 70 mg/dl<sup>(11)</sup>. Questo valore indica il livello di glicemia al disotto del quale si attiva il sistema di controregolazione. In effetti negli anni sono stati utilizzati *cut-off* differenti di glicemia (da 54 a 70 mg/dl) per la definizione di ipoglicemia e quindi le stime di incidenza sono variabili. Nella pratica clinica la gravità dell'ipoglicemia è definita dalla capacità di un paziente di risolverla autonomamente (lieve) oppure necessita di un aiuto terzo per il recupero (grave)<sup>(11)</sup>. È da notare che con l'aumentare dell'età i sintomi ben noti dell'ipoglicemia possono perdere mano a mano di intensità e presentarsi con caratteristiche differenti. Negli anziani generalmente prevalgono i sintomi neuroglicopenici su quelli autonomici e questo rende a volte difficile fare la diagnosi di ipoglicemia<sup>(12)</sup>. Infatti l'ipoglicemia può presentarsi con vertigini o disturbi visivi, a volte invece i sintomi possono essere confusi con quelli della demenza, quali agitazione, confusione o modificazioni comportamentali. Peraltro i pazienti con demenza non sono capaci di riferire i sintomi tipici dell'ipoglicemia. Negli anziani, inoltre, la soglia glicemica dei sintomi autonomici dell'ipoglicemia è più bassa mentre la disfunzione cognitiva si manifesta a livelli glicemici più alti rispetto al giovane adulto, per cui i sintomi autonomici e neurologici possono manifestarsi a volte quasi simultaneamente con poco allarme; questo è definito "alterata sintomatologia dell'ipoglicemia"<sup>(13)</sup>. È noto che episodi subclinici di ipoglicemia, abbassando la soglia glicemica, possono alla lunga portare all'ipoglicemia asintomatica (*unawareness hypoglycemia*) avviando un circolo vizioso con un episodio di ipoglicemia che induce ulteriore ipoglicemia<sup>(14)</sup>. Ne deriva che molti episodi di ipoglicemia possono essere inavvertiti dal paziente e non diagnosticati dal medico con conseguente sottostima della frequenza dell'ipoglicemia stessa.

## Epidemiologia

La frequenza di ipoglicemie nell'anziano (> 75 anni di età) è difficile da stimare perché mancano studi clinici *ad hoc*. Inoltre molti episodi di ipoglicemia sono di lieve o media entità e quindi spesso non vengono registrati. Si pensa che in effetti la frequenza dell'ipoglicemia nell'anziano sia largamente sottostimata, essendo raramente, nella pratica clinica, segnalata dai sanitari come evento avverso. Eppure nel paziente fragile con diabete di tipo 2 l'ipoglicemia è un fattore potenziale di rischio per eventi cardiovascolari (morte improvvisa, aritmia, sindrome coronarica acuta) ed è stata imputata come causa di aumentata mortalità del gruppo di pazienti in trattamento intensivo dello studio ACCORD<sup>(15)</sup>. In uno studio retrospettivo condotto negli anni scorsi negli USA che ha coinvolto circa 20.000 pazienti, l'incidenza di ipoglicemia grave è stata di 1,23 episodi per

100 pazienti-anno in chi assumeva sulfoniluree e di 2,76 persone-anno in chi era trattato con insulina<sup>(16)</sup>. Questi dati sono stati raccolti in un periodo precedente la pubblicazione di articoli che documentavano i vantaggi del trattamento ipoglicemizzante intensivo<sup>(17)</sup>. La successiva introduzione nella pratica clinica della terapia ipoglicemizzante intensiva ha determinato un incremento degli episodi ipoglicemici con l'insulina che è diventata il secondo farmaco più comune associato a eventi avversi, come riportato dall'FDA, eventi avversi che sono triplicati dal 1998 al 2005<sup>(18,19)</sup>. Più recentemente uno studio condotto in Germania ha documentato come in oltre 3000 pazienti con diabete di tipo 2 ed età media di 66,1 anni, l'incidenza di ipoglicemia di qualsiasi gravità era pari al 14,1% durante un periodo di osservazione di un anno<sup>(20)</sup>. Uno studio retrospettivo pubblicato recentemente che ha analizzato dati di circa 34 milioni di soggetti di età superiore a 65 anni negli USA, ha mostrato come i ricoveri in ospedale per ipoglicemia nel periodo 1999-2011 hanno superato quelli dovuti all'iperglicemia e nei pazienti di età superiore a 75 anni erano il doppio rispetto ai più giovani<sup>(21)</sup>. Peraltro nel *Diabetes and Aging Study* si è visto come nella popolazione diabetica di età compresa tra 70 e 79 anni le complicanze più frequenti fossero la coronaropatia e l'ipoglicemia. La frequenza di quest'ultima aumentava significativamente con l'aumentare della durata della malattia e dell'età dei pazienti<sup>(22)</sup>. Vi sono inoltre dati in letteratura che mostrano come la frequenza di ipoglicemia sia, in genere, più elevata negli anziani che nei giovani<sup>(23)</sup>, così come sembra essere più elevata tra i diabetici anziani che vivono nelle residenze per anziani rispetto a quelli che vivono presso il proprio domicilio.

## Fattori favorevoli l'ipoglicemia

Nella tabella 1 sono riportati i potenziali fattori favorevoli l'ipoglicemia nel paziente anziano. Certamente l'età di per sé ha un ruolo, ma anche la malnutrizione, la presenza di comorbi-

**Tabella 1** Fattori di rischio di ipoglicemia nell'anziano.

- Età avanzata
- Malnutrizione
- Multiple comorbidità
- Malattie acute intercorrenti
- Terapia con insulina o sulfoniluree
- Storia di ipoglicemia
- Permanenza in case residenziali per anziani
- Ospedalizzazione recente
- Ipoglicemia inavvertita
- Ridotta risposta controregolatoria
- Disfunzione epatica o renale
- Ictus o TIA
- Assunzione di politerapia (≥ 5 farmaci)
- Demenza
- Depressione
- Scompenso cardiaco
- Isolamento sociale

lità multiple e le malattie acute intercorrenti. È da considerare che in questa fascia di età una larga parte di pazienti ha un ridotto filtrato glomerulare. Tale fenomeno comporta un'alterazione della farmacocinetica delle sostanze attive contenute nei farmaci ben descritta in letteratura ed espone i pazienti anziani a un rischio più elevato di ipoglicemia. Le condizioni cliniche generali e le comorbidità rivestono molta importanza sia nell'insorgenza dell'ipoglicemia sia nel recupero dall'ipoglicemia; per esempio, le epatopatie, con riserve di glicogeno epatico ridotte, predispongono il paziente a uno scarso e più lento recupero dall'ipoglicemia. In conclusione, la valutazione del rischio di ipoglicemia e la sua prevenzione sono elementi fondamentali per un corretto percorso di diagnosi e terapia del diabete nell'anziano, da valorizzare appieno in considerazione delle ricadute pratiche.

### Conseguenze dell'ipoglicemia

Sappiamo che l'ipoglicemia è associata a un maggiore rischio cardiovascolare, aumentato rischio di cadute con conseguenti fratture, maggiore ospedalizzazione, decadimento cognitivo, rischio di demenza, cambiamenti comportamentali, paure e ansietà, aumento di attacchi di panico e mortalità<sup>(24-31)</sup>. Riferendoci alla fragilità, è da sottolineare come in effetti il rapporto tra ipoglicemia e fragilità possa essere considerato bidirezionale poiché l'ipoglicemia può portare di per sé a una significativa morbidità, disabilità e quindi fragilità<sup>(6)</sup>. Come si diceva, spesso nell'anziano possono succedersi una serie di episodi ipoglicemici inavvertiti o poco avvertiti che determinano un danno cronico cerebrale che alla fine porta a una disfunzione cognitiva e progressiva fragilità fisica<sup>(12,13)</sup>. Gli stessi frequenti ricoveri in ospedale per ipoglicemia ricorrente, nei pazienti anziani possono portare a lungo andare a un deterioramento fisico e cognitivo. D'altronde la fragilità e la demenza sono essi stessi fattori di rischio di ipoglicemia innescando così un circolo vizioso. Lo studio di Shorr precedentemente citato<sup>(16)</sup> ha documentato anche che tra i pazienti valutati, erano quelli più anziani (gli ultra ottantenni) o che assumevano una politerapia (indice di presenza di comorbidità) oppure avevano ospedalizzazioni frequenti (che sottendono una fragilità) a più alto rischio di ipoglicemia. Che la demenza sia di per sé un fattore di rischio di ipoglicemia è documentato in una esperienza condotta negli USA su un'ampia popolazione di Veterani Americani che ha dimostrato come, tra i pazienti che assumevano insulina, erano proprio quelli con diagnosi di demenza a rischio più elevato di ipoglicemia (OR = 1,58, IC al 95% 1,53-1,62)<sup>(32)</sup>. È stato però brillantemente dimostrato anche il contrario, e cioè che l'ipoglicemia stessa contribuisce allo sviluppo di demenza nell'anziano<sup>(33)</sup>.

Anche se sappiamo che con l'aumentare dell'età si assiste a una maggiore prevalenza di iperglicemia (dovuta a una condizione di insulino-resistenza), nell'anziano fragile è più frequente assistere invece al verificarsi di ipoglicemie, dovute soprattutto alla malnutrizione e alla presenza di comorbidità. Questo è documentato anche dalla riduzione del numero di farmaci ipoglicemizzanti assunti dai pazienti fragili residenti in case per anziani protette<sup>(34)</sup>. Nell'età più avanzata si assiste inoltre al modificarsi del profilo rischio cardiovascolare con il

manifestarsi della cosiddetta "sindrome metabolica inversa" laddove l'iperglicemia, l'obesità, l'ipertensione arteriosa e l'insulino-resistenza non sono più predittori di mortalità ma al contrario (*reverse*) di sopravvivenza<sup>(35)</sup>. In questi casi l'ipoglicemia potrebbe rappresentare un marker di una cattiva condizione di salute associata alla fragilità, a comorbidità e alla fine a outcome negativi. Tuttavia una recente metanalisi dimostra come l'ipoglicemia grave sia di per sé associata a esito infuato, indipendentemente dalle comorbidità<sup>(36)</sup>. Vi è da aggiungere che l'ipoglicemia o bassi valori di HbA<sub>1c</sub> predicono un cattivo outcome anche nella popolazione non diabetica suggerendo che altri fattori oltre al controllo glicemico intensivo possono spiegare questa associazione<sup>(37)</sup>.

### Ipoglicemia, fragilità e implicazioni terapeutiche

Il paziente anziano fragile rappresenta l'esempio paradigmatico di *patient-centered approach* nella strategia terapeutica del diabete, come suggerito dal *Position Statement* congiunto, recentemente aggiornato, dell'ADA ed EASD<sup>(38)</sup>. In questo ambito la prima considerazione da fare è che il target glicemico nell'anziano va individualizzato, tenendo conto dello stato di salute complessivo del paziente e della sua aspettanza di vita. È stato suggerito di mantenere nell'anziano fragile i valori glicemici giornalieri in un range compreso tra 72 e 270 mg/dl, questo al fine di evitare i sintomi dell'ipo- o dell'iperglicemia<sup>(39)</sup>. È probabile che questi valori siano troppo generosi, sia in alto e soprattutto in basso. Di fatto il messaggio che però ne deriva è di non essere troppo aggressivi in questi pazienti in termini di terapia ipoglicemizzante. A tal proposito gli Standard di cura Italiani suggeriscono il perseguimento di una glicemia a digiuno < 108 mg/dl e sconsigliano di iniziare un trattamento ipoglicemizzante se la glicemia a digiuno non è stabilmente > 126 mg/dl<sup>(40)</sup>. In riferimento ai livelli di HbA<sub>1c</sub> invece, un valore target < 8% può essere considerato soddisfacente nel paziente fragile<sup>(41)</sup>. Anche gli Standard Italiani raccomandano di perseguire un obiettivo glicemico meno stringente (HbA<sub>1c</sub> < 8,0-8,5%) nell'anziano fragile nel quale il rischio di ipoglicemie dovuto a un controllo glicemico intensivo può superare i benefici attesi<sup>(40)</sup>. Il target di HbA<sub>1c</sub> può essere ridotto in pazienti anziani "sani" così come può essere aumentato in pazienti con maggiore fragilità, particolarmente per quelli che vivono nelle residenze per anziani protette e nei quali, in verità, può essere più utile misurare la variabilità giornaliera della glicemia rispetto ai livelli dell'HbA<sub>1c</sub> che sappiamo essere espressione di un controllo glicemico a più lungo termine. Peraltro, l'importanza di un approccio individualizzato al paziente geriatrico è stata recepita già nel 2004 dall'ADA e viene ormai riproposta annualmente fino alle ultime linee guida emanate quest'anno<sup>(41)</sup>.

Il secondo aspetto altrettanto importante da considerare nell'approccio terapeutico al paziente anziano fragile è la scelta del farmaco ipoglicemizzante. Oggi che l'armamentario terapeutico per la cura del diabete si particolarmente allargato, è necessario prestare ancora più attenzione nella scelta del far-

maco più adatto al paziente, ricordandoci dell'aforisma *primum non nocere*.

La metformina è il farmaco di prima scelta nel diabete di tipo 2. Il vantaggio principale nell'anziano deriva dall'efficacia e dal rischio di ipoglicemia molto limitato. Lo svantaggio principale nello stesso paziente è rappresentato dalla controindicazione in caso di insufficienza renale (valutata mediante la stima del filtrato glomerulare – eGFR – piuttosto che con la semplice creatininemia): la metformina può essere utilizzata con sicurezza in soggetti con eGFR > 60 ml/min, è certamente controindicata per eGFR < 30 ml/min, e va usata con cautela, riducendo progressivamente la dose, per valori di eGFR intermedi<sup>(42)</sup>. I possibili effetti gastrointestinali, la necessità di sospendere il farmaco in condizioni di ipossia tissutale e in previsione di esami diagnostici con mezzo di contrasto sono elementi da tenere particolarmente a mente nella scelta terapeutica nell'anziano. La scheda tecnica ufficiale del farmaco sottolinea la necessità di monitorare la funzione renale nell'anziano per una eventuale riduzione posologica o sospensione. Nel paziente anziano fragile è certamente poco raccomandabile, probabilmente non raccomandato, l'utilizzo delle sulfoniluree per l'elevato rischio di ipoglicemie a esse legato<sup>(42)</sup>. È pur vero che il rischio di ipoglicemia non è uguale per tutte le sulfoniluree, essendo più alto per la glibenclamide, che andrebbe letteralmente bandita dal nostro bagaglio farmaceutico, e meno per glicazide o la glipizide<sup>(43)</sup>. Queste differenze sono spiegate dai diversi profili farmacocinetici delle diverse molecole. Tra i secretagoghi, quella a più breve emivita è la repaglinide che però non è raccomandata per i pazienti di età superiore a 75 anni<sup>(44)</sup>. Per il pioglitazone, che ha effetti sia sulla glicemia a digiuno sia su quella postprandiale, è descritta un'azione vantaggiosa anche su altri parametri di rischio cardiovascolare oltre alla considerazione che non dà ipoglicemia<sup>(45,46)</sup>. Tuttavia, può avere effetti collaterali particolarmente temibili nell'anziano: ritenzione idrica con edemi, aumentato rischio di scompenso cardiaco, osteoporosi, rischio di neoplasia vescicale (in realtà, ancora in fase di valutazione estensiva)<sup>(38)</sup>. La scheda tecnica indica che non è necessario alcun aggiustamento della dose del farmaco nel paziente anziano, ma è richiesta un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, specificamente nell'anziano, per il rischio di scompenso cardiaco e di fratture (queste ultime osservate

particolarmente nel sesso femminile). Va inoltre valutata la situazione del paziente rispetto al rischio di carcinoma della vescica. L'acarbosio non dà ipoglicemia ma l'elevata incidenza di eventi gastrointestinali può rappresentare una limitazione dell'uso nei soggetti anziani<sup>(47)</sup>.

I vantaggi degli analoghi del GLP-1 (exenatide, liraglutide, lixisenatide) nella popolazione anziana derivano dal meccanismo di azione fisiologico, dal basso rischio di ipoglicemia, dalla semplicità d'uso senza necessità di titolazione. I limiti sono rappresentati dalla somministrazione iniettiva sottocute, con i problemi a essa legati (resistenza psicologica, necessità di supporto familiare/sociale, rischio di errore) e dall'effetto anoressizzante che, assieme ai possibili effetti collaterali gastrointestinali, può peggiorare una condizione di malnutrizione. Va ricordato che i dati sono limitati nella popolazione con più di 75 anni e, per l'exenatide, una possibile riduzione posologica nei pazienti ultrasettantenni<sup>(48,49)</sup>.

Per gli inibitori della DDP-4 o gliptine (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin) il numero estremamente ridotto di ipoglicemie, la sostanziale mancanza di effetti collaterali, l'effetto neutro sul peso, la semplicità della terapia, la non necessità di titolazione e di automonitoraggio intensivo, la non interferenza con i pasti ne fanno una scelta particolarmente vantaggiosa nell'anziano<sup>(50)</sup>. Da non molto tempo, in maniera apprezzabile, compaiono in letteratura i risultati di trial clinici randomizzati e controllati condotti in pazienti anziani, pazienti che in passato non venivano inclusi nei trial essendo l'età più avanzata un criterio di esclusione, per cui oggi sono disponibili i risultati di diversi studi condotti appunto nei pazienti anziani che documentano, oltre l'efficacia nella riduzione della HbA<sub>1c</sub>, un profilo di ipoglicemie e di eventi avversi sovrapponibili al placebo, come documentato per esempio per il vildagliptin dal trial INTERVAL condotto in una popolazione di pazienti con diabete ed età superiore ai 70 anni<sup>(51)</sup>. È da ricordare come, in considerazione della riduzione del filtrato glomerulare descritta nei pazienti anziani, sia possibile utilizzare sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin e alogliptin, in presenza di riduzione della funzionalità renale, riducendo la dose, mentre il linagliptin, per le sue caratteristiche farmacocinetiche, non richiede aggiustamento della dose (Tab. 2)<sup>(52,53)</sup>.

L'ultima classe, in ordine di tempo, introdotta nella pratica clinica, è quella delle glifozine e cioè gli inibitori dell'SGLT2<sup>(54)</sup>.

**Tabella 2.** Inibitori della DPP4 e incretino-mimetici nell'insufficienza renale: limitazioni e dosaggi<sup>(52,53)</sup>.

	Insuff. renale lieve (GFR 80-50 ml/min)	Insuff. renale moderata (GFR 50-30 ml/min)	Insuff. renale severa (GFR < 30 ml/min)	Dialisi
Sitagliptin	100 mg x 1	50 mg x 1	25 mg x 1	25 mg x 1
Vildagliptin	50 mg x 2	50 mg x 1	50 mg x 1	50 mg x 1
Saxagliptin	5 mg x 1	2,5 mg x 1	2,5 mg x 1	Non raccomandato
Linagliptin	5 mg x 1	5 mg x 1	5 mg x 1	5 mg x 1
Alogliptin	25 mg x 1	12,5 mg x 1	6,25 x 1	6,25 mg x 1
Exenatide	No variazione dose	Riduzione della dose	Non raccomandato	Non raccomandato
Liraglutide	No variazione dose	No variazione dose	Non raccomandato	Non raccomandato
Lixisenatide	No variazione dose	Cautela	Non raccomandato	Non raccomandato



Agiscono inibendo il riassorbimento di glucosio a livello renale con conseguente glicosuria. Sebbene abbiano il grosso vantaggio di non indurre ipoglicemie, di ridurre anche i valori pressori e il peso corporeo, gli eventi avversi di questi farmaci, sebbene non frequenti, inducono ad avere molta cautela nel loro utilizzo nel paziente anziano fragile. Questo soprattutto per la diuresi osmotica e la deplezione di volume che, sebbene con una bassa frequenza, sono descritte essere associate al loro utilizzo<sup>(55,56)</sup>. È nota anche l'aumentata frequenza di infezioni micotiche genitali, più frequenti nelle donne. Un recente studio della durata di 102 settimane ha valutato l'aggiunta di canaglifozin vs placebo in pazienti con diabete di tipo 2 di età compresa tra i 55 e gli 80 anni e non controllati dalla terapia ipoglicemizzante in corso. I risultati di questo studio hanno dimostrato come l'aggiunta del farmaco attivo associasse a un migliore controllo glicemico una riduzione del peso corporeo e della pressione arteriosa, a fronte di modesti eventi avversi. La presenza di eventi ipoglicemici era dovuta alla terapia ipoglicemizzante di base quando attuata con farmaci essi stessi associati all'aumento del rischio di ipoglicemia (come insulina e sulfoniluree)<sup>(57)</sup>. L'inizio della terapia con gliofine è controindicata in pazienti con un filtrato glomerulare < 60 ml/min. Recentemente sono stati segnalati dall'FDA e dall'EMA diversi casi di chetoacidosi (normoglicemica) in pazienti che assumevano questa classe di farmaci. Questo ha generato un alert specifico.

Infine la terapia insulinica, che di fatto è uno dei pilastri del trattamento del diabetico anziano, in particolare quando le condizioni generali e le comorbidità controindicano l'impiego degli altri ipoglicemizzanti. La disponibilità di analoghi ad

azione prolungata e analoghi rapidi dell'insulina ha certamente rivoluzionato la terapia insulinica, rendendola sempre più vicina alla fisiologia. In effetti, gli analoghi basali forniscono una migliore copertura della glicemia a digiuno, con minore rischio di ipoglicemia, specie notturna, rispetto all'insulina NPH<sup>(58)</sup>. Gli analoghi a breve durata d'azione invece controllano meglio la glicemia postprandiale e soprattutto possono essere somministrati anche subito dopo il pasto, in particolare in quelle situazioni in cui non è prevedibile quale sarà l'ingestione di cibo da parte del paziente<sup>(59,60)</sup>.

La terapia insulinica, tuttavia, presenta importanti limitazioni per il suo utilizzo nel paziente anziano, quali la resistenza da parte del paziente stesso e del contesto familiare che potrebbe non assicurare il necessario supporto per l'effettuazione della terapia, l'incapacità del paziente a gestire i dispositivi, la paura di eventi ipoglicemici, il rischio di ipoglicemia, la necessità di monitoraggio intensivo e di continuo adattamento posologico.

Nella tabella 3 sono riassunte le caratteristiche dei farmaci ipoglicemizzanti in rapporto alle necessità del paziente anziano fragile<sup>(52,53)</sup>.

## Conclusioni

L'assistenza all'anziano fragile diabetico rappresenta un problema sociale in espansione per l'allungamento della vita media e per il conseguente aumento del numero di diabetici anziani. Arduo è il compito del diabetologo che deve considerare il paziente complessivamente, valutare tutte le patolo-

**Tabella 3** Caratteristiche dei farmaci ipoglicemizzanti in rapporto alle necessità del paziente anziano fragile<sup>(52,53)</sup>.

	Vantaggi	Svantaggi	Cosa controllare
<b>Metformina</b>	No ipoglicemia	No in IRC, in ipossia, con mdc, disturbi GI	eGFR, disturbi GI, colite, filtrato glomerulare
<b>Pioglitazone</b>	No ipoglicemia, no adattamento in IRC	Scompenso cardiaco, rischio di fratture carcinoma vescica (?)	Edemi, scompenso, macroematuria di ndd, filtrato glomerulare
<b>Acarbosio</b>	No ipoglicemia, no adattamento in IRC	Disturbi GI	Disturbi GI, colite, enzimi epatici, filtrato glomerulare
<b>Sulfoniluree</b>		Ipoglicemia, SMBG intensivo, alterazioni cardiovascolari (?)	Profilo glicemico, filtrato glomerulare
<b>Repaglinide</b>	Impiego fino a eGFR = 30 ml/min	Ipoglicemia, SMBG intensivo, alterazioni cardiovascolari (?)	Profilo glicemico, filtrato glomerulare
<b>Analoghi GLP-1</b>	No ipoglicemia, no titolazione, no SMBG intensivo	Terapia iniettiva, effetto anoressizzante, disturbi GI	Stato nutrizione, disturbi GI, colite, filtrato glomerulare
<b>Inibitori DPP4</b>	No ipoglicemia, no titolazione, no SMBG intensivo		Filtrato glomerulare
<b>Inibitori dell'SGLT2</b>	No ipoglicemia, no SMBG intensivo	Infezioni vie genitali, diuresi osmotica	Filtrato glomerulare
<b>Insulina</b>	Efficacia, compatibile con qualsiasi comorbidità	Ipoglicemia, SMBG intensivo, titolazione, terapia articolata	Profilo glicemico

gie concomitanti, lo stato nutrizionale e cognitivo e pianificare uno schema terapeutico personalizzato. Gli obiettivi terapeutici devono essere meno stringenti al fine di evitare effetti collaterali della terapia e soprattutto per ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia. Minimizzare il rischio di ipoglicemia rappresenta una importante priorità terapeutica nelle persone con diabete di tutte le età. Una maggiore consapevolezza dell'importanza del fenomeno ipoglicemie, spesso misconosciuto, e il riconoscimento della qualità di vita, come elemento basilare, è un passo fondamentale per migliorare l'assistenza alle persone con diabete, soprattutto nelle categorie di pazienti più vulnerabili. Pertanto un uso più appropriato di farmaci che riducono il rischio di ipoglicemie è senz'altro auspicabile.

## Conflitto di interessi

Nessuno.

## Bibliografia

1. *Il diabete in Italia*. ISTAT 2012.
2. *Anziani con diabete*. Le Monografia degli Annali AMD 2011.
3. Bellastella G, Della Volpe E, Maiorino IM, Esposito K, Goigliano D. *Il punto di vista del Diabetologo*. Giornale Italiano di Farmaco-economia e Farmacoutilizzazione 2014;6:115-9.
4. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. *Frailty in elderly people*. Lancet 2013;381:752-62.
5. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. *Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2004;59:255-63.
6. Abdelhafiz AH, Rodríguez-Mañas L, Morley JE, Sinclair AJ. *Hypoglycemia in older people – a less well recognized risk factor for frailty*. Aging Dis 2015;6:156-67.
7. Yourman LC, Lee SJ, Schonberg MA, Widera EW, Smith AK. *Prognostic indices for older adults: a systematic review*. JAMA 2012;307:182-92.
8. Pilotto A, Franceschi M, Ferrucci L. *Multidimensional Prognostic Index (MPI) per la valutazione dell'anziano fragile ospedalizzato*. G Gerontol 2007;55:7-10.
9. Araki A, Ito H. *Diabetes mellitus and geriatric syndromes*. Geriatr Gerontol Int 2009;9:105-14.
10. Conwell Y, Forbes NT, Cox C, Caine ED. *Validation of a measure of physical illness burden at autopsy: the Cumulative Illness Rating Scale*. J Am Geriatr Soc 1993;41:38-41.
11. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L et al. *Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society*. Diabetes Care 2013;36:1384-95.
12. Matyka K, Evans M, Lomas J, Cranston I, Macdonald I, Amiel SA. *Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycemia in normal aging in healthy men*. Diabetes Care 1997;20:135-41.
13. Graveling AJ, Frier BM. *Impaired awareness of hypoglycaemia: a review*. Diabetes Metab 2010;36(suppl. 3):S64-74.
14. Cryer PE. *Mechanisms of hypoglycemia associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes*. Diabetes 2005;54:3592-601.
15. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM et al.; ACCORD trial group. *Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial*. Lancet 2010;376:419-30.
16. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. *Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas*. Arch Intern Med 1997;157:1681-6.
17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet 1998;352:837-53.
18. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. *Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998–2005*. Arch Intern Med 2007;167:1752-9.
19. Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. *Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults*. Ann Intern Med 2007;147:755-65.
20. Tschöpe D, Bramlage P, Binz C, Krekler M, Deeg E, Gitt AK. *Incidence and predictors of hypoglycemia in type 2 diabetes*. BMC Endocr Disord 2012;12:23.
21. Lipska KJ, Ross JS, Wang Y, Inzucchi SE, Minges K, Karter AJ et al. *National trends in US hospital admissions for hyperglycemia and hypoglycemia among Medicare beneficiaries, 1999 to 2011*. JAMA Intern Med 2014;174:1116-24.
22. Huang ES, Laiteerapong N, Liu JY, John PM, Moffet HH, Karter AJ. *Rates of complications and mortality in older patients with diabetes mellitus: the diabetes and aging study*. JAMA Intern Med 2014;174:251-8.
23. Bramlage P, Gitt AK, Binz C, Krekler M, Deeg E, Tschöpe D. *Oral antidiabetic treatment in type-2 diabetes in the elderly: balancing the need for glucose control and the risk of hypoglycemia*. Cardiovasc Diabetol 2012;11:122.
24. Johnston SS, Conner C, Aagren M, Smith DM, Bouchard J, Brett J. *Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2011;34:1164-70.
25. Desouza C, Salazar H, Cheong B, Murgo J, Fonseca V. *Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring*. Diabetes Care 2003;26:1485-9.
26. Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, Feingold KR, de Rekeneire N, Strotmeyer ES et al.; Health, Aging, and Body Composition Study. *Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults*. Diabetes Care 2008;31:391-6.
27. Johnston SS, Conner C, Aagren M, Ruiz K, Bouchard J. *Association between hypoglycaemic events and fall-related fractures in Medicare-covered patients with type 2 diabetes*. Diabetes Obes Metab 2012;14:634-43.
28. Green AJ, Fox KM, Grandy S; SHIELD Study Group. *Self-reported hypoglycemia and impact on quality of life and depression among adults with type 2 diabetes mellitus*. Diabetes Res Clin Pract 2012;96:313-8.
29. Laiteerapong N, Karter AJ, Liu JY, Moffet HH, Sudore R, Schillinger D et al. *Correlates of quality of life in older adults with diabetes: the diabetes & aging study*. Diabetes Care 2011;34:1749-53.
30. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. *Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia*. Diabetes Care 2012;35:1897-901.

31. Kagansky N, Levy S, Rimón E, Cojocaru L, Fridman A, Ozer Z et al. *Hypoglycemia as a predictor of mortality in hospitalized elderly patients*. Arch Intern Med 2003;163:1825-9.
32. Feil DG, Rajan M, Soroka O, Tseng CL, Miller DR, Pogach LM. *Risk of hypoglycemia in older veterans with dementia and cognitive impairment: implications for practice and policy*. J Am Geriatr Soc 2011;59:2263-72.
33. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. *Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus*. JAMA 2009;301:1565-72.
34. Sjöblom P, Tengblad A, Lofgren UB, Lannering C, Anderberg N, Rosenqvist U et al. *Can diabetes medication be reduced in elderly patients? An observational study of diabetes drug withdrawal in nursing home patients with tight glycaemic control*. Diab Res Clin Pract 2008;82:197-202.
35. Vischer UM, Safar ME, Safar H, Iaria P, Le Dudal K, Henry O et al. *Cardiometabolic determinants of mortality in a geriatric population: Is there a "reverse metabolic syndrome"?* Diab Metab 2009;35:108-14.
36. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. *Severe hypoglycemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis*. BMJ 2013;29:347:f4533.
37. Carson AP, Fox CS, McGuire DK, Levitan EB, Laclaustra M, Mann DM et al. *Low hemoglobin A<sub>1c</sub> and risk of all-cause mortality among US adults without diabetes*. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2010;3:661-7.
38. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. Diabetes Care 2015;38:140-9.
39. Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Summers KH, McCall A, Grimm KJ et al. *Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes*. Diabetes Care 2005;28:71-7.
40. Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia. *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014*.
41. American Diabetes Association. *Glycemic targets*. Sec. 6. In: *Standards of medical care in diabetes 2015*. Diabetes Care 2015;38(suppl. 1):S33-40.
42. 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;312:2668-75.
43. Tayek J. *SUR receptor activity vs. incidence of hypoglycaemia and cardiovascular mortality with sulphonylurea therapy for diabetes*. Diabetes Obes Metab 2008;10:1128-9.
44. Plosker GL, Figgitt DP. *Repaglinide: a pharmacoeconomic review of its use in type 2 diabetes mellitus*. Pharmacoeconomics 2004;22:389-411.
45. Yki-Järvinen H. *Thiazolidinediones*. N Engl J Med 2004;351:1106-18.
46. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK et al. *PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial*. Lancet 2005;366:1279-89.
47. van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, Rutten GE, van Weel C. *Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis*. Diabetes Care 2005;28:154-63.
48. Round EM, Engel SS, Golm GT, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. *Safety and tolerability of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: a pooled analysis of 25 clinical studies*. Drugs Aging 2014;31:203-14.
49. Miller EM. *Individualizing care with injectable glucose-lowering agents*. J Fam Pract 2013;62(12 suppl. CME):S12-9.
50. *Drugs for type 2 diabetes*. Treat Guidel Med Lett 2014;12:17-24. Disponibile su: <http://www.medicalletter.org>
51. Strain WD, Lukashevich V, Kothny W, Hoellinger MJ, Paldaniusv 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.
52. Muskiet MHA, Smits MM, Morsink LM, Diamant M. *The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes?* Nat Rev Nephrol 2014;10:88-103.
53. Bansal N, Dhaliwal R, MD, Weinstock RS. *Management of diabetes in the elderly*. Med Clin N Am 2015;99:351-77.
54. Ferrannini E, Solini A. *SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects*. Nat Rev Endocrinol 2012;8:495-502.
55. *FARXIGA-dapagliflozin propanediol tablet, film coated* [package insert]. E.R. Squibb & Sons, LLC; 2014. Disponibile su: [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_farxiga.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_farxiga.pdf)
56. *INVOKANA-canagliflozin tablet, film coated* [package insert]. Janssen Pharmaceuticals, Inc; 2014. Disponibile su: <https://www.invokanahcp.com/prescribinginformation.pdf>
57. Bode B, Stenlöf K, Harris S, Sullivan D, Fung A, Usiskin K et al. *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.
58. Ober SK, Watts S, Lawrence RH. *Insulin use in elderly diabetic patients*. Clin Interv Aging 2006;1:107-13.
59. Sharma V, Aggarwal S, Sharma A. *Diabetes in elderly*. J Endocrinol Metab 2011;1:9-13.
60. Odegard PS, Setter SM, Neumiller JJ. *Considerations for the pharmacological treatment of diabetes in older adults*. Diabetes Spectr 2007;20:239-47.