

MIGLIORE TERAPIA PER IL DIABETE TIPO 2 NELL' ANZIANO

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Il paziente diabetico anziano richiede una gestione clinica e farmacologica complessa. Gli **obiettivi della terapia** ipoglicemizzante in questo paziente dovrebbero essere (1):

1. controllo dell'iperglicemia,
2. prevenzione di un calo di peso indesiderato,
3. prevenzione dell'ipoglicemia,
4. prevenzione delle complicanze micro e macro-vascolari correlate al diabete,
5. salvaguardia della qualità di vita e mantenimento o miglioramento delle condizioni generali.

Nella consapevolezza dell'esigenza, clinica ed etica, di offrire agli anziani affetti da diabete di tipo 2 un miglior supporto terapeutico, anche nei recenti Standard Italiani per la cura del diabete mellito è stata svolta un'attenta analisi delle migliori scelte terapeutiche da effettuare in questa delicata categoria di pazienti.

Innanzitutto l'**obiettivo glicemico** da prefissare deve essere **calibrato** in funzione del quadro clinico globale del paziente, delle sue specifiche copatologie e della sua funzionalità cognitiva. Gli obiettivi di HbA_{1c} saranno ambiziosi (< 7-7.5%, 53-58 mmol/mol) per i pazienti autosufficienti, in buone condizioni generali e con aspettativa di vita di almeno 8-10 anni, mentre saranno meno restrittivi (< 8-8.5%, 64-69 mmol/mol) per i pazienti più fragili, con importanti comorbidità o aspettativa di vita breve (2,3). Negli anziani con breve aspettativa di vita si è osservato, infatti, che dopo 2 anni si ottenevano maggiori benefici perseguendo valori di HbA_{1c} tra 64-74 mmol/mol (8.0-8.9%) rispetto a quelli tra 53 e 63 mmol/mol (7.0-7.9%) (3).

È fondamentale la massima **personalizzazione della cura**, dagli obiettivi metabolici alla scelta dei farmaci. Devono essere attentamente **evitate le ipoglicemie**, non soltanto per i rischi direttamente connessi allo squilibrio metabolico, ma anche per gli incidenti e le ulteriori complicanze che possono accompagnare gli episodi ipoglicemici (cadute, fratture, ospedalizzazione, aumento della mortalità, ecc). Il rischio di grave ipoglicemia, potenzialmente fatale, raddoppia nel grande anziano che assume farmaci per il diabete e politerapie (4). Ipoglicemie da sulfaniluree o insulina rappresentano una frequente causa di ricovero per effetti collaterali da farmaci nelle persone con età > 65 anni (5).

La **metformina** rappresenta il farmaco di **prima scelta** anche nei pazienti anziani (6), monitorando attentamente la funzionalità renale (ogni anno in tutti i diabetici anziani con filtrato glomerulare > 60 mL/min, ogni 6 mesi per valori di VFG 45-60 mL/min, ogni 3 mesi per valori < 45 mL/min). Il farmaco dovrà essere ridotto di dosaggio se VFG < 60 mL/min (max 1 g/die) e sospeso in presenza di VFG < 30 mL/min. Sarà inoltre indispensabile in questa popolazione indicare la necessità di sospendere la metformina in caso di riduzione dell'alimentazione e dell'idratazione e almeno 48 ore prima di esami con mezzo di contrasto o interventi chirurgici.

Quale farmaco associare alla metformina quando da sola non garantisce il compenso auspicato? In un recentissimo studio (7), che ha preso in considerazione il rischio di sviluppare eventi avversi cardiovascolari maggiori e la mortalità per gruppi di pazienti trattati con metformina e sulfanilurea *versus* metformina e **inibitori di DPP-4** (DPP-4i), tutte le cause di mortalità e di eventi cardiovascolari maggiori (infarto miocardico e *ictus*) sono state ridotte nei pazienti trattati con metformina e DPP-4i. Al momento attuale, in Italia sono commercializzati sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin e alogliptin, tutti somministrabili *per os*. È documentata la loro ottima efficacia clinica nei pazienti anziani (8) e probabilmente sono i soli farmaci ipoglicemizzanti a poter vantare studi di intervento su pazienti > 65 anni (anche > 75 anni nel caso del vildagliptin) (9-12). I DPP-4i, inoltre, possono essere usati fino a gradi estremi di insufficienza renale senza variazione di dosaggio (linagliptin) o a dosaggio ridotto. Tutte queste caratteristiche ne fanno una classe da considerare di prima linea nel trattamento del paziente diabetico anziano, in aggiunta o in alternativa alla metformina (13).

Le **sulfaniluree** possono provocare ipoglicemia, aspetto che le penalizza nella strategia terapeutica del paziente anziano. La probabilità di incorrere in ipoglicemie è molto elevata per glibenclamide (sconsigliata nel paziente anziano) e minore per gliclazide, sebbene recenti studi ne abbiano sottolineato la pericolosità.



Olga Eugenia Disoteo¹ (olga.disoteo@ospedaleniguarda.it) & **Barbara Pirali²**

¹Diabetologia, Ospedale Niguarda, Milano

²Clinica Humanitas Mater Domini, Castellanza (VA)

A cura di:
Renato Cozzi

Per quanto concerne le altre opzioni terapeutiche, la scheda tecnica della **repaglinide** non ne raccomanda l'uso in pazienti > 75 anni, non sono stati effettuati studi di associazione con insulina, glitazoni, sulfaniluree e acarbosio e il suo uso potrebbe essere associato ad aumentata incidenza di sindrome coronarica acuta.

Il **pioglitazone** trova difficile collocazione nel paziente anziano fragile, per il rischio di ritenzione idrica e scompenso cardiaco, di osteoporosi e per la non infrequente coesistenza di maculopatia.

L'esperienza clinica di trattamento farmacologico con **analoghi/agonisti del GLP-1** in persone diabetiche anziane è scarsa, ma sembra tuttavia auspicabile il loro impiego per il basso rischio di ipoglicemie, l'efficacia sull'HbA_{1c}, gli effetti positivi su pressione arteriosa, profilo lipidico e peso corporeo, almeno nella fascia di pazienti con età compresa tra 65 e 75 anni.

L'**acarbosio** non provoca ipoglicemie ed è neutro sul peso corporeo, anche se i frequenti e fastidiosi effetti collaterali (flatulenza e diarrea) sovente limitano l'adesione alla terapia e possono limitarne la scelta terapeutica nel paziente anziano.

Infine, la prescrizione della **terapia insulinica** nel soggetto anziano dovrà tener conto non solo della cinetica dei diversi tipi di insulina ma, soprattutto, della capacità di autogestione della terapia da parte del paziente o dei *caregiver*. Dovrà essere personalizzato il numero di iniezioni e lo schema terapeutico e attentamente valutato il rischio ipoglicemico e il presidio da adottare. Il trattamento con un'insulina basale è generalmente la prima scelta nella popolazione anziana, in considerazione della sua efficacia, semplicità di gestione, monosomministrazione giornaliera e del minor rischio di indurre ipoglicemie rispetto al trattamento con insuline pre-miscelate o con analoghi rapidi.

Bibliografia

1. Sinclair AJ. Special considerations in older adults with diabetes: meeting the challenge. *Diabetes Spectrum* [2006, 19: 229-33.](#)
2. Lee S, Eng C. Goals of glycemic control in frail older patients with diabetes. *JAMA* [2011, 305: 1350-1.](#)
3. Yau CK, Eng C, Cenzer IS, et al. Glycosylated hemoglobin and functional decline in community-dwelling nursing home-eligible elderly adults with diabetes. *J Am Geriatr Soc* [2012, 60: 1215-21.](#)
4. Doubova S, Morales H, Arreola L. Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. *BMC Health Serv Res* [2007, 7: 147.](#)
5. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* [2011, 365: 2002-12.](#)
6. 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 Metab* [2011, 37: S27-38.](#)
7. Morgan CLI, Mukherjee J, Jenkins-Jones S, et al. Combination therapy with metformin plus sulfonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. *Diabetes Obes Metab* [2014, 16: 977-83.](#)
8. Monami M, Cremasco F, Lamanna C, et al. Predictors of response to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: evidence from randomized clinical trials. *Diabetes Metab Res Rev* [2011, 27: 362-72.](#)
9. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, et al. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* [2011, 13: 55-64.](#)
10. Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* [2011, 27: 1049-58.](#)
11. Doucet J, Chacra A, Maheux P, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* [2011, 27: 863-9.](#)
12. Barnett AH, Huisman H, Jones R, et al. 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: 1413-23.](#)



13. Felace G, Boemi M, Bollati P, et al. La personalizzazione farmacologica nel diabete tipo 2: l'algoritmo terapeutico per l'anziano fragile. Il Giornale di AMD [2013, 16: 92-7](#).
14. Riccio M. Il diabete nell'anziano. [Endowiki](#).