

## IL DIABETE NELL'ANZIANO: TALVOLTA MEGLIO TOGLIERE?

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

Negli ultimi anni in ambito diabetologico si pone molta attenzione alla necessità di individualizzare la terapia in modo sartoriale, considerando comorbidità, durata di malattia e, non ultimo, età del paziente (1).

Secondo i dati ISTAT, su 100 persone affette da diabete mellito (DM) in Italia, 70 hanno più di 65 anni e 40 più di 75 anni (2). Secondo le previsioni dell'Istituto, nel 2050 la durata media della vita raggiungerà 81.4 anni per gli uomini e 88.1 anni per le donne (tenendo come anno base il 2001).

Nel 2014 l'*American Geriatric Society* ha prodotto un decalogo di riflessioni sulle scelte terapeutiche nel paziente ultra65enne. Questo lavoro si iscrive nell'ambito della campagna *Choosing Wisely*, avviata nel 2012 dall'*American Board of Internal Medicine*, volta a promuovere la discussione tra medici e pazienti in merito ai percorsi decisionali in Medicina e a ridurre il ricorso a procedure e/o terapie non necessarie o rischiose. Tra i 10 suggerimenti forniti, compariva l'invito a **preferire un compenso glico-metabolico moderato nei pazienti anziani, evitando l'uso di farmaci diversi dalla metformina, allo scopo di mantenere l'HbA1c < 7.5% (58 mmol/mol)** (3).

Analogo spunto appare nella recente campagna *Choosing Wisely* Canada e viene ripreso e approfondito dal gruppo *Deprescribing Project* del *Bruyer Reserche Institute* Canadese con il lavoro di Farrel e coll (4). Questo nasce da una revisione sistematica della letteratura (condotta secondo i parametri del *GRADE working group*), e dall'analisi del vissuto dei pazienti in merito ai rischi legati alla sospensione di un'ipoglicemizzante orale, alla qualità di vita, al numero di compresse assunte. La revisione sistematica della letteratura non è stata limitata a studi sulla popolazione anziana, ma ha incluso tutti gli studi di depotenziamento condotti sulla popolazione adulta. In merito all'età anagrafica e biologica si utilizzano le seguenti definizioni: giovane-vecchio (65-74 anni), anziano (74-85 anni), grande anziano (> 85 anni). Le conclusioni dello studio orientano al depotenziamento della terapia ipoglicemizzante nei pazienti con DM di tipo 2 ultra65enni, che assumano uno o più farmaci ipoglicemizzanti orali e presentino almeno uno dei seguenti fattori:

- rischio di ipoglicemia;
- rischio di effetti collaterali farmaco-specifici;
- scarso beneficio dalla terapia in atto, per la concomitanza di fragilità o demenza o ridotta aspettativa di vita/fine vita.

Per **depotenziamento terapeutico** (DT) viene intesa la sospensione, la riduzione di dose o la sostituzione del farmaco con altro medicinale. Il DT mira a evitare solo l'iperglicemia sintomatica (diuresi osmotica) nei pazienti in cui il raggiungimento di un beneficio dal trattamento richiederebbe un tempo superiore all'aspettativa di vita (considerato il tempo di comparsa di complicanze iperglicemia-indotte).

I **farmaci meritevoli di depotenziamento** sono quelli che possono esporre a rischio di ipoglicemia (tabella 1), in particolare:

- sulfaniluree (alto rischio ipoglicemico per glibenclamide, basso per gliclazide);
- insulina NPH e insulina pronta (non più disponibili in Italia);
- glinidi (sebbene a basso rischio ipoglicemico).

Nel lavoro viene proposto un algoritmo che tiene conto non solo della scelta terapeutica per la patologia diabetica, ma anche di altri fattori che influenzano il controllo glicemico, come la poli-farmacoterapia (tabella 2), il contesto socio-assistenziale in cui si muove il paziente e la cura di sé (tabella 3).

Particolare attenzione deve infine essere posta nell'informazione in merito agli effetti dell'ipoglicemia (tabella 4).

### Commento

La scelta di depotenziare la terapia ipoglicemizzante può essere considerata "buona pratica" medica nell'anziano diabetico con fragilità, demenza o ridotta aspettativa di vita. Restano da valutare in questa popolazione:

- per quali valori di iperglicemia e dopo quale tempo di esposizione si esplichino un danno in acuto e nel medio periodo (tabella 6);



- i rischi farmaco-specifici diversi dall'ipoglicemia, specie in occasione di patologie intercorrenti: acidosi metabolica da metformina, cheto-acidosi euglicemica e rischio di disidratazione da gliflozine (stante la progressiva riduzione dello stimolo della sete nel soggetto anziano).

**Bibliografia**

1. Garber AJ, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2017 executive summary. *Endocr Pract* **2017**, *23*: 207-38.
2. ISTAT. Il diabete in Italia. [20/7/2017](#).
3. [www.choosingwisely.org](http://www.choosingwisely.org)
4. Farrel B, et al. Deprescribing antihyperglycemic agents in older persons: evidence-based clinical practice guidelines. *Can Fam Physician* **2017**, *63*: 832-43.
5. Riccio M. Diabete nell'anziano. [Endowiki](#).

**ALGORITMO PER IL DEPOTENZIAMENTO TERAPEUTICO (modificato da 4)**

Tabella 1 Ipoglicemizzanti orali e rischio di ipoglicemia	
<b>NON a rischio</b>	Alfa-glucosidasi inibitori DPP-IV inibitori Agonisti GLP-1 Metformina Gliflozine Tiazolidinedioni
<b>A RISCHIO</b>	Insulina (rischio maggiore per insulina umana regolare e NPH) Sulfaniluree (glibenclamide: rischio più elevato; gliclazide: rischio più basso) Glinidi (basso rischio)

Tabella 2 Farmaci che influiscono sul controllo glicemico	
Possono indurre modificazioni dirette, con meccanismo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• all'avvio -&gt; iperglicemia (che può indurre ad aumentare il dosaggio della terapia ipoglicemizzante)</li> <li>• alla sospensione -&gt; ipoglicemia dovuta a sovra-dosaggio della terapia anti-diabetica di fondo (se somministrati in concomitanza con ipoglicemizzanti orali a rischio ipoglicemico)</li> </ul>	Chinolonici (spec. gatifloxacina) β-bloccanti (eccetto carvedilolo) Tiazidici Anti-psicotici atipici (spec. olanzapina, clozapina) Corticosteroidi Inibitori della calcineurina (ciclosporina, sirolimus, tacrolimus) Inibitori delle proteasi
Interagiscono con ipoglicemizzanti orali	Cotrimoxazolo (sulfaniluree)
Possono indurre ipoglicemia	Alcool MAO-inibitori Salicilati Chinolonici Chinina β-bloccanti ACE-inibitori Pentamidina

<b>Tabella 3</b> <b>Come motivare il paziente e il <i>care-giver</i></b>
Alcuni grandi anziani (> 85 anni) preferiscono una terapia meno intensiva, specie se è in atto una copiosa poli-farmacoterapia o se sono a rischio di ipoglicemia
I pazienti e i <i>care-giver</i> possono essere maggiormente coinvolti e motivati sulla modifica degli obiettivi glicemici e sul depotenziamento della terapia ipoglicemizzante se ne comprendono il razionale, in particolare: <ul style="list-style-type: none"> <li>• i rischi legati all'ipoglicemia;</li> <li>• il rischio di un controllo glico-metabolico troppo stringente (nessun beneficio per valori di HbA1c &lt; 6% (42 mmol/mol), a fronte di un incremento del rischio ipoglicemico);</li> <li>• i tempi in cui si esplica l'effetto di uno stretto controllo glico-metabolico;</li> <li>• la riduzione della certezza del beneficio del trattamento ipoglicemizzante quando concomitano fragilità o demenza e nel fine-vita.</li> </ul>
Scopo del trattamento: evitare i sintomi da iperglicemia - diuresi osmotica (sete, disidratazione, cadute a terra, stanchezza, insufficienza renale) e prevenire le complicanze (necessari 5-10 anni di trattamento per esplicitare tale beneficio)
In molti Paesi si concorda per un trattamento meno aggressivo nei diabetici > 85 anni
La sensibilizzazione del paziente e del <i>care-giver</i> verso il DT può essere favorita da: <ul style="list-style-type: none"> <li>• una disamina di tutte le opzioni di DT;</li> <li>• la proposta di un programma di monitoraggio del compenso metabolico, con la possibilità di ripristino del regime terapeutico iniziale qualora venga superato un <i>cut-off</i> glicemico definito</li> </ul>

<b>Tabella 4</b> <b>Informazioni per il paziente e il <i>care-giver</i> sul fenomeno ipoglicemia</b>
<p>Il grande anziano fragile è più esposto al rischio di ipoglicemia.</p> <p>Il rischio di ipoglicemia è più elevato se l'obiettivo glicemico è più stretto.</p> <p>I sintomi di ipoglicemia comprendono: sudorazione, tachicardia, tremori, ma tale sintomatologia tipica può essere assente nell'anziano.</p> <p>Nell'anziano la presenza di limitazioni a carico della sfera cognitiva e di quella fisica può ridurre la capacità di rispondere ai sintomi di ipoglicemia.</p> <p>Alcuni farmaci possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia (es <math>\beta</math>-bloccanti).</p> <p>I danni legati all'ipoglicemia possono essere gravi e comprendono: decadimento cognitivo, ridotte <i>performance</i> fisiche, cadute a terra e fratture, crisi comiziali, accessi in PS e ospedalizzazioni.</p>

<b>Tabella 5</b> <b>Consigli sul depotenziamento terapeutico</b>
<p>Definire un obiettivo di HbA1c e dei valori limite, in relazione ai quali tornare alla dose precedente, riprendere il farmaco interrotto o mantenere la dose scelta.</p> <p>Concordare con il paziente/<i>care-giver</i> un programma di riduzione della terapia ipoglicemizzante: non vi sono evidenze a supporto di un particolare approccio de-prescrittivo; è possibile sospendere completamente la terapia ipoglicemizzante orale o ridurre il dosaggio gradualmente, con modifiche ogni 1-4 settimane.</p> <p>La terapia ipoglicemizzante va aumentata di dose o ripresa (se precedentemente sospesa) nel caso compaiano iperglicemie sintomatiche o persistano valori glicemici superiori agli obiettivi proposti (tab 6).</p>

<b>Tabella 6</b>		
<b>Proposta di valori <i>target</i> in diabetici tipo 2, ultra65enni e a rischio di ipoglicemia</b>		
<b>Tipologia di paziente</b>	<b>HbA1c</b>	<b>Glicemia a digiuno o pre-prandiale</b>
Senza comorbilità e con aspettativa di vita > 10 anni	< 7% (53 mmol/mol)	< 216 mg/dL (12 mmol/L)
Progressivamente più anziano, fragile, con plurime comorbilità	< 8.5% (69 mmol/mol)	< 216 mg/dL (12 mmol/L)*
Aspettativa di vita < 5 anni o nel fine vita		< 270 mg/dL (15 mmol/L)**

\* In accordo con i dati della *Canadian Diabetes Association*, si ritiene che l'iperglicemia divenga sintomatica per valori costantemente > 90-216 mg/dL (5-12 mmol/L).

\*\* Secondo un documento dell'*International Diabetes Federation* del 2013 la glicemia nel fine-vita è considerata accettabile per valori compresi tra 165-270 mg/dL (9-15 mmol/mol) (Sinclair A, et al. Global guideline for managing older people with type 2 diabetes. International Diabetes Federation, [2013](#)).