

IL PUNTO DI VISTA DEL DIABETOLOGO

The diabetologist's point of view

Giuseppe Bellastella¹, Elisabetta Della Volpe¹, Maria Ida Maiorino¹,
Katherine Esposito², Dario Giugliano¹

1 Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche, Neurologiche, Metaboliche e dell'Invecchiamento,
Seconda Università degli Studi di Napoli

2 Dipartimento Medico-Chirurgico di Internistica Clinica e Sperimentale "F. Magrassi-A. Lanzara",
Seconda Università degli Studi di Napoli

Keywords

Elderly
Diabetes
Frailty
Hypoglycemia
Comorbidity

Abstract

Up to 1 in 5 older people have diabetes and a similar proportion may have undiagnosed diabetes. The diabetes course is different in healthy and frail elderly subjects. In older people, diabetes induces frailty precipitating concomitant diseases; the association between its complications, other comorbidity, and multiple therapies drastically increases the risk of disability.

Different glucose targets have been suggested for older people; the clinician has to consider the history and the risk of hypoglycemia, life expectancy, microvascular or macrovascular complications, comorbidities, cognitive deficits and capacity to self-manage. In particular, the low blood glucose states should be strictly avoided. The hypoglycaemic events, that in the United States exceed hyperglycemic ones as number of hospitalizations, are considered important cardiovascular risk factor; a history of severe hypoglycaemic episodes has also been associated with a greater risk of cognitive deficits and dementia. The main scientific societies suggest a less stringent glycemic target for the frail elderly subjects (HbA1c <8.0-8.5%; 64-69 mmol/mol). Moreover, no patient should start glucose-lowering therapy with drugs until the fasting glucose level is consistently 7 mmol/L (126 mg/dl) or higher. As regard to blood pressure, an acceptable target may be <140/90 mmHg and <150/90 mmHg in older people and in frail older people, respectively. After a general evaluation including a nutritional screening, therapeutic approach should be individualized for each patient. Metformin represents a valid first line therapy when a strict monitoring of renal function is provided, while long-acting sulphonylurea or an intensive insulin regimen are at high risk of hypoglycemia.

Introduzione

In Italia il numero di soggetti affetti da diabete è cresciuto di 1 milione negli ultimi 10 anni, raggiungendo complessivamente i 3 milioni di persone; a questi si aggiunge una quota di individui, certamente superiore al milione, affetti da malattia senza saperlo. Si stima che, nel caso venisse mantenuto il trend attuale, nel 2020 le persone affette da diabete raggiungeranno i 4 milioni, con ripercussioni economiche ed assistenziali enormi. Inoltre, l'incremento costante del numero di soggetti ultra65enni, passati negli ultimi 8 anni dai 10 ai 12 milioni e destinati ad essere 20 milioni nel 2050, contribuisce a rendere il quadro ancora più complesso. Si stima che una persona su 10 fra i 65 e i 70 anni è affetta da diabete; oltre i 70 una persona su 5 è affetta ed una percentuale sovrapponibile è affetta senza saperlo; pertanto la quota di persone anziane che, oltre al diabete, sarà affetta dalle altre condizioni croniche tipiche della terza età sarà in progressivo aumento.

L'assistenza all'anziano fragile rappresenterà, dunque, un problema sociale di notevoli proporzioni ed una sfida per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Rispetto al soggetto giovane e adulto, l'anziano si caratterizza per una maggiore eterogeneità clinica e funzionale, potendo andare incontro ad un rapido mutamento delle condizioni di salute

Corrispondenza: Giuseppe Bellastella, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche, Neurologiche, Metaboliche e dell'Invecchiamento Seconda Università degli Studi di Napoli, Piazza L. Miraglia, 2 - 80138 Napoli. E-mail: giuseppe.bellastella@unina2.it

in risposta a patologie intercorrenti anche di limitata severità, a situazioni ambientali sfavorevoli o ad eventi psicologicamente traumatizzanti. Ci sono anziani in buono stato di salute (*healty aging*) e anziani affetti cronicamente da patologie multiple, con stato di salute instabile e frequentemente disabili. Tale “instabilità clinica” si accentua ancor più nell’anziano diabetico poiché, alle diverse comorbilità, alla politerapia e ad uno stato nutrizionale spesso non favorevole, si aggiunge il rischio di sviluppo delle complicanze proprie del diabete con una facilitata progressione verso il cosiddetto invecchiamento “patologico”. Il diabete mellito in età geriatrica agisce, pertanto, come induttore di “fragilità”, potendo accelerare la progressione di condizioni patologiche concomitanti e contribuendo alla transizione verso la disabilità e l’invecchiamento “patologico”, caratterizzato da polipatologia, comorbilità e perdita dell’autosufficienza. Sono necessari target glicemici meno stringenti, volti soprattutto al raggiungimento/mantenimento di uno stato di benessere, piuttosto che ad un controllo glicemico ottimale. Il diabetico anziano presenta un maggior rischio di andare incontro a declino cognitivo, concausa di scarsa *compliance* alla terapia; è spesso affetto da ipertensione arteriosa e dislipidemia con un incremento ulteriore del rischio cardiovascolare. Tali condizioni, insieme ad un aumentato rischio di eventi avversi connesso alla terapia, comportano un netto peggioramento della qualità di vita.

Diagnosi

La diagnosi di diabete nell’anziano non è sempre agevole, poiché possono esservi delle presentazioni anomale di malattia che conducono a misconoscere il problema, sotto-stimandolo. È possibile, infatti, che nell’anziano, i classici sintomi di presentazione del diabete (poliuria, polidipsia e polifagia) siano del tutto assenti o magari sostituiti da sintomi più aspecifici (come astenia, perdita di peso, e nicturia o pollachiuria, spesso imputata ad ipertrofia prostatica). Una marcata iperglicemia può essere presente solo saltuariamente mentre più frequente è la presenza di infezioni batteriche o micotiche recidivanti, sia a livello cutaneo che del tratto genito-urinario. Nell’anziano, il diabete può esordire direttamente con la presenza di una complicanza di tipo macroangiopatico (in particolar modo l’infarto del miocardio e l’ictus cerebrale) o, meno frequentemente, con una riduzione del visus (per la retinopatia diabetica associata o meno a cataratta) o della funzione renale; può associarsi frequentemente allo sviluppo/ peggioramento di disabilità croniche con conseguente riduzione delle performance psicofisiche [1], costituendo, inoltre, un importante fattore predittivo di mancato recupero da eventuali disabilità motorie [2].

L’ipogonadismo, particolarmente frequente nei maschi diabetici nonché nell’anziano non diabetico, comporta una riduzione della libido e dell’attività sessuale, un’alterazione della composizione corporea con aumento della massa grassa e riduzione della massa magra ed ossea, della forza muscolare, della densità ossea e del senso di benessere che si manifesta con depressione, ansietà, irritabilità ed insonnia. Recenti studi hanno, inoltre, evidenziato un possibile ruolo del testosterone nelle fasi iniziali della malattia di Alzheimer [3]. Alla riduzione della densità ossea contribuisce anche la carenza di vitamina D, apparentemente implicata nella patogenesi dell’insulino-resistenza, che sembrerebbe aumentare il rischio cardiovascolare in soggetti diabetici con insufficienza renale di grado moderato [4, 5].

Un’endocrinopatia che può peggiorare il compenso glicemico è l’ipertiroidismo [6]. Spesso, soggetti anziani con gozzo possono presentare un’improvvisa tireotossicosi, magari in seguito a trattamento con farmaci antiaritmici come l’amiodarone, con un repentino peggioramento dei profili glicemici. Eventi chiave sono l’aumentata produzione epatica di glucosio, l’aumentato assorbimento glucidico intestinale, minore emivita dell’insulina legata a maggiore velocità di degradazione della stessa e immissione in circolo di precursori insulinici biologicamente inattivi come la pro-insulina. Pertanto, si considera opportuna una valutazione della funzione tiroidea in anziani che presentino un improvviso peggioramento dei profili glicemici [6]. Lo scarso controllo glicemico costituisce un fattore predittivo indipendente di morbidità e mortalità nel diabetico anziano. Tuttavia, è noto che un aumento della frequenza degli episodi ipoglicemici correlato ad un approccio terapeutico più intensivo, può determinare un incremento del rischio di eventi cardiovascolari e che il maggior predittore di infarto

o ictus nell'anziano diabetico sia costituito dagli episodi di severa ipoglicemia [7, 8]. Una storia di ipoglicemie ricorrenti sembra associarsi anche ad un maggior rischio di demenza [9]. Il rischio di ipoglicemia nell'anziano è maggiore rispetto all'adulto per l'assenza di sintomi e per alterazioni del sistema autonomico e dei meccanismi di controregolazione. Infatti, l'invecchiamento è sicuramente associato ad un decremento dell'attività dell'ormone della crescita (GH) che normalmente aumenta la produzione epatica di glucosio, contrasta l'azione dell'insulina e mobilizza gli acidi grassi liberi. Molte caratteristiche dell'invecchiamento sono pertanto simili ad aspetti tipici della condizione di deficit di GH.

Attualmente, negli Stati Uniti, il numero di ricoveri in emergenza per eventi ipoglicemici ha francamente superato quelli per iperglicemia [10]. Inoltre, secondo i dati del *National Electronic Injury Surveillance System*, su 97.648 accessi in presidi di primo soccorso per ipoglicemia in corso di terapia insulinica, circa un terzo veniva ospedalizzato e un 60% presentava sequele neurologiche severe [11].

Target metabolici

Alla luce di tali considerazioni, gli obiettivi del controllo glicemico nel diabetico anziano andrebbero sempre individualizzati e perseguiti in sicurezza cercando, in primo luogo, di evitare le ipoglicemie ma tenendo conto anche dell'aspettativa di vita, delle complicanze micro e macrovascolari, delle patologie associate, dei deficit cognitivi e della capacità di autogestirsi. L'importanza di un approccio individualizzato al paziente geriatrico è stata recepita già nel 2004 dall'*American Diabetes Association* e viene ormai riproposta annualmente, fino alle ultime linee guida emanate: in esse si fa riferimento all'utilizzo degli stessi obiettivi terapeutici dell'adulto non anziano (HbA1c <7,5%) per coloro i quali vanno incontro ad un invecchiamento non patologico (*healty aging*) e a target meno stringenti per l'anziano fragile (<8%) [12]. Anche gli ultimi Standard Italiani per la cura del diabete mellito raccomandano di perseguire un obiettivo glicemico meno stringente (HbA1c <8,0-8,5%; 64-69 mmol/mol) nell'anziano fragile (affetto da demenza, pluripatologie, complicanze, con aspettativa di vita breve) nel quale il rischio di ipoglicemie dovuto ad un controllo glicemico intensivo può superare i benefici attesi. Inoltre, non è raccomandato il perseguimento di una glicemia a digiuno <108 mg/dL e si sconsiglia di iniziare un trattamento ipoglicemizante se la glicemia a digiuno non è stabilmente >126 mg/dL (Livello dell'evidenza VI, Forza della raccomandazione B) [13]. Secondo gli algoritmi dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD), gli obiettivi terapeutici nell'anziano con diabete mellito devono mirare a: controllare l'iperglicemia per mantenere il paziente asintomatico, garantire la migliore qualità di vita possibile, evitare l'ipoglicemia e prevenire le complicanze acute e croniche. Un'emoglobina glicata compresa fra 7,6% e 8,5% (60-69 mmol/mol) rappresenta un target metabolico sufficiente a garantire questi obiettivi [14].

Anche l'*European Diabetes Working Party for Older People* (EDWPOP) suggerisce un target glicemico meno stringente per l'anziano fragile (HbA1c 7,6-8,5%) [15], mentre per il target pressorio viene indicato, sia dall'EDWPOP che dall'*American Diabetes Association* (ADA), un valore <140/90 e <140/80 mmHg, rispettivamente, per i diabetici anziani, e un valore <150/90 mmHg per i diabetici anziani fragili [15, 16].

Considerando che la cardiopatia ischemica è la principale causa di mortalità nel diabete tipo 2, ancor più nelle fasce di età avanzata, il target lipidico (LDL <100 mg/dL; <70 mg/dL per gli anziani con molteplici fattori di rischio cardiovascolare) non è trascurabile. Inoltre, lo studio PROSPER, condotto in soggetti ultrasettantenni, ha evidenziato che la somministrazione di statina (pravastatina) permette di ridurre del 19% gli eventi coronarici maggiori, del 24% la mortalità cardiovascolare e del 25% gli attacchi ischemici transitori [17].

Certamente il paziente anziano con diabete tipo 2 deve essere oggetto di una valutazione multidimensionale che includa, oltre che una stima globale delle funzioni affettiva, cognitiva e fisica, anche quella dello stato nutrizionale. A tal proposito, occorre ricordare che il BMI (indice di massa corporea) può sovrastimare lo stato nutrizionale del soggetto anziano, la cui statura tende a ridursi. Pertanto la circonferenza addominale, essendo meno condizionata dalla statura e correlando con il rischio cardiometabolico, sembra costituire un miglior parametro per la valutazione dello stato nutrizionale in

questa categoria di pazienti. Gli Standard Italiani per la cura del diabete mellito raccomandano, inoltre, l'utilizzo del *Mini-Nutritional Assessment* (MNA) al fine di identificare i soggetti a rischio di malnutrizione e quelli malnutriti [13].

Terapia

L'approccio terapeutico così come il target glicemico devono essere individualizzati e devono tener conto delle comorbidità presenti, dello stato funzionale e cognitivo e della necessità di prevenire le ipoglicemie, che costituiscono il principale evento avverso collegato all'utilizzo di alcuni ipoglicemizzanti: anche un episodio di ipoglicemia lieve può, infatti, avere gravi conseguenze in persone anziane e fragili determinando episodi di capogiro o debolezza che possono incrementare il rischio di cadute e fratture. Per questo motivo, l'insulina e i secretagoghi come sulfaniluree e glinidi dovrebbero essere utilizzati con cautela negli anziani. Sicuramente vanno evitate le sulfaniluree ad emivita più lunga come glibenclamide e clorpropamide; il pioglitazone non va somministrato nello scompenso cardiaco. Le complicanze connesse al diabete costituiscono la principale causa di morbilità, disabilità e mortalità in soggetti anziani affetti da diabete tipo 2. La terapia insulinica multiiniettiva trova indicazione in caso di mancata risposta al trattamento orale o di concomitanti controindicazioni allo stesso; la somministrazione di un'insulina basale rappresenta un valido presidio, sicuro in termini di rischio ipoglicemico. Laddove indicato il trattamento orale, la prima linea è costituita senza dubbio dalla metformina in associazione alla dietoterapia. In diabetici anziani la metformina è utilizzabile con cautela fino a una velocità di filtrazione glomerulare (VFG) stimata di 30 mL/min-1/1,73 m², purché siano attentamente considerati i fattori di rischio di peggioramento della funzione renale; al di sotto di tali valori non è opportuno [13]. Nell'impiego della metformina nell'anziano fragile occorre porre particolare attenzione all'evenienza di acidosi lattica che, seppur rara, può presentarsi con maggiore frequenza nel soggetto anziano con alterazione della funzione renale. In caso di intolleranza o controindicazione alla metformina, gli algoritmi AMD indicano la possibilità di ricorrere agli inibitori della DPP-4, che non danno rischio di ipoglicemie e hanno un effetto neutro sul peso corporeo [14]. Uno studio inglese condotto su 40.000 pazienti ha evidenziato come la somministrazione dei DPP-4 inibitori in aggiunta a metformina si associ ad una riduzione della mortalità e dei MACE (*Major Adverse Cardiovascular Events*), rispetto al trattamento con sulfaniluree. Il rischio di mortalità per tutte le cause è risultato significativamente inferiore nei pazienti trattati con DPP-4 inibitori e un simile trend è stato registrato anche per gli eventi cardiovascolari maggiori [18]. In alternativa, secondo gli algoritmi AMD è possibile ricorrere all'acarbiosio, indicato, da solo o in combinazione con altri ipoglicemizzanti, soprattutto in caso di scompenso lieve-moderato e con prevalente iperglicemia post-prandiale, o alle sulfaniluree a basso rischio di ipoglicemia (in ordine di preferenza: gliclazide, glipizide, gliquidone e glimepiride) [18].

In ogni caso, la terapia medica deve essere iniziata con bassi dosaggi da incrementare gradualmente fino a che non viene raggiunto l'obiettivo terapeutico o si manifestino effetti collaterali del farmaco. Nei pazienti in terapia con metformina il filtrato glomerulare va valutato ogni anno e in caso di aumento del dosaggio.

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 patologie 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.

Bibliografia

- [1] Gregg EW, Beckles GL, Williamson DF, et al. Diabetes and physical disability among older U.S. adults. *Diabetes Care*. 2000; 23:1272-1277.
- [2] Clark DO, Stump TE, Wolinsky FD. Predictors of onset of and recovery from mobility difficulty among adults aged 51-61 years. *Am J Epidemiol*. 1998; 148:63-71.

- [3] Verdile G, Laws SM, Henley D, et al. AIBL Research Group Associations between gonadotropins, testosterone and amyloid in men at risk of Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2014; 19:69-75.
- [4] Bellastella G, Maiorino MI, Olita L, et al. Vitamin D deficiency in type 2 diabetic patients with hypogonadism. *J Sex Med*. 2014; 11:536-542.
- [5] Choncol M, Cigolini M, Targher G. Association between 25-hydroxyvitamin D deficiency and cardiovascular disease in type 2 diabetic patients with mild kidney dysfunction. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23:269-274.
- [6] Guastamacchia E, Triggiani V, Aglialoro A, et al; Associazione Medici Endocrinologi & Associazione Medici Diabetologi. Documento di consenso Tireopatie e Diabete. Raccomandazioni per la pratica clinica. 2014.
- [7] Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360:129-139.
- [8] van Dieren S, Kengne AP, Chalmers J, et al. Intensification of medication and glycaemic control among patients with type 2 diabetes - the ADVANCE trial. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16:426-432.
- [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; 301:1565-1572.
- [10] Lipska KJ, Ross JS, Wang Y, et al. National Trends in US Hospital Admissions for Hyperglycemia and Hypoglycemia Among Medicare Beneficiaries, 1999 to 2011. *JAMA Intern Med*. 2014; 174:1116-1124.
- [11] 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; 174:678-686.
- [12] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012; 35:1364-1379.
- [13] Associazione Medici Diabetologi – Società Italiana di Diabetologia -Standard Italiani per la cura del diabete mellito. 2014
- [14] Algoritmi AMD online – La personalizzazione della terapia nel diabete tipo 2. Disponibile sul sito http://www.aemmedi.it/algoritmi_it_2013/. Ultimo accesso luglio 2014.
- [15] Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas 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.
- [16] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. *Diabetes Care*. 2014; 37:S14-80.
- [17] Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360:1623-1630.
- [18] Morgan CL, Mukherjee J, Jenkins-Jones S, et al. Combination therapy with metformin plus sulphonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16:977-983.