

# LA TERAPIA CON IPOGLICEMIZZANTI ORALI NEL PAZIENTE ANZIANO: SCELTE DIFFICILI PER UNA POPOLAZIONE IN CRESCITA

F. GREGORIO

Centro di Malattie del Ricambio e Diabetologia, Ospedale "E. Profili", Fabriano (AN)

**riassunto** L'aumento della durata media di vita nei Paesi industrializzati e l'elevata prevalenza del diabete mellito di tipo 2 nelle fasce d'età più avanzata giustificano il progressivo, rapido incremento del numero dei diabetici anziani. La scarsa correlazione fra età anagrafica ed età biologica all'interno della popolazione anziana rende impossibile proporre rigidi obiettivi metabolici e obbliga a un approccio terapeutico flessibile e individualizzato. In diabetici anziani con buone condizioni psicofisiche possiamo perseguire gli stessi obiettivi che ci proponiamo nei pazienti più giovani utilizzando le stesse strategie terapeutiche. Quando però l'anziano diabetico mostra limitazioni psicofisiche, presenta comorbidità importanti, effettua altre terapie croniche, gli obiettivi metabolici debbono essere ridimensionati e la strategia terapeutica attentamente rivalutata.

Dieta e attività fisica, cardini di ogni strategia antidiabetica, debbono essere applicati con flessibilità e buon senso nei pazienti anziani. I farmaci insulino-secretori vanno utilizzati con cautela per evitare il rischio di crisi ipoglicemiche che nell'anziano sono più frequenti, gravi e prolungate. Occorrerà far attenzione alle possibili interferenze con altri farmaci che l'anziano assume, preferire ipoglicemizzanti a breve durata d'azione, evitare posologie massimali. Fra gli antidiabetici ad azione insulino-sensibilizzante la metformina può risultare efficace e sicura se si tengono nella dovuta considerazione le note controindicazioni, ricordando che nell'anziano normali livelli plasmatici di creatinina non sempre indicano una normale funzionalità renale. I glitazoni possono rappresentare un'utile alternativa, ma occorre monitorare i livelli delle transaminasi e soprattutto occorre evitare di somministrarli ai non pochi pazienti anziani con ridotta funzione cardiaca. Quando infine la terapia orale risulta insufficiente è necessario passare con prudenza ma risolutezza a un trattamento insulinico, magari privilegiando un approccio combinato con antidiabetici orali.

Ogni diabetico anziano è una storia a sé e nessun trattamento può essere considerato sicuro *a priori* né *a priori* può essergli negato in considerazione dell'età.

Parole chiave. Terapia antidiabetica orale, pazienti anziani.

**summary** *Oral antidiabetic therapy in elderly diabetic patients: difficult choices for an increasing population. The association between the progressive increase of the life expectancy in industrialized countries and the increased prevalence of type 2 diabetes mellitus in the elderly largely explain the increasing of elderly diabetic patients.*

*Moreover the poor correlation between chronological and biological age in older subjects requires an individualised drug therapy rather than strict metabolic goals.*

*Older patients who are active and cognitively intact can be treated with the same drug treatments as younger patients for the same metabolic targets. On the other hand patients with limited life expectancy, multiple comorbid conditions and polypharmacy for other coexistent medical diseases need less intensive glycaemic goals and require a special care in monitoring the antidiabetic therapy.*

*Diet and physical activity, effective therapeutic tools for all diabetic patients, must be adapted carefully in elderly subjects.*

*In older population a special attention is also required in prescribing and monitoring the antidiabetic drug therapy.*

*All insulin secretagogues can cause hypoglycemia and it is well known that hypoglycemia is more frequent and prolonged in older patients and has a worse prognosis. Caution is needed for drug interactions in the elderly individuals under pharmacological treatments for other coexisting medical diseases and it is reasonable to*

*choose both short-acting and low doses of hypoglycaemic agents.*

*Among the anti-diabetic drugs that enhance insulin sensitivity, metformin results both effective and safe in aging patients but caution is needed to exclude subjects with the well known contraindications, mainly an impaired renal function. Glitazones represent a good alternative, but they should not be used in patients with congestive heart failure*

*When oral therapy becomes ineffective, the elderly patient must be switched to insulin alone or in combination with oral agents.*

*Each elderly diabetic patient has a different history and neither an antidiabetic treatment is "a priori" safe, nor it can be "a priori" denied taking only age into account.*

*Key-words. Oral antidiabetic therapy, elderly patients.*

## Il diabete nell'anziano: le dimensioni del problema

È noto che l'incidenza del diabete di tipo 2 aumenta significativamente nelle età più avanzate e il progressivo allungamento della durata media di vita nei Paesi industrializzati sta rendendo e sempre più renderà il diabete dell'anziano una patologia di ampia diffusione (1). Già oggi nel nostro Paese il diabete raggiunge prevalenze dell'8% al di sopra dei 60 anni e del 10-12% fra gli ultra-settantenni (2, 3). I diabetici oltre 65 anni finiscono così con il rappresentare quasi la metà dei pazienti che si rivolgono ai medici di medicina generale e dei centri antidiabetici (fig. 1), un numero che è destinato a raddoppiare nei prossimi 10 anni (4, 5) il che ben giustifica il titolo allarmante di un editoriale pubblicato sul British Medical Journal: "Non-insulin dependent diabetes mellitus: the gathering storm" (6). Occorre poi considerare che queste stime fanno riferimento ai soli casi di diabete noto, cioè di diabete diagnosticato, ma numerosi studi "di popolazione" hanno ripetutamente evidenziato come esistano altrettanti casi di diabete in cui non è mai stata fatta diagnosi di malattia (7). Questo significa che la prevalenza del diabete nell'età avanzata dovrebbe aggirarsi

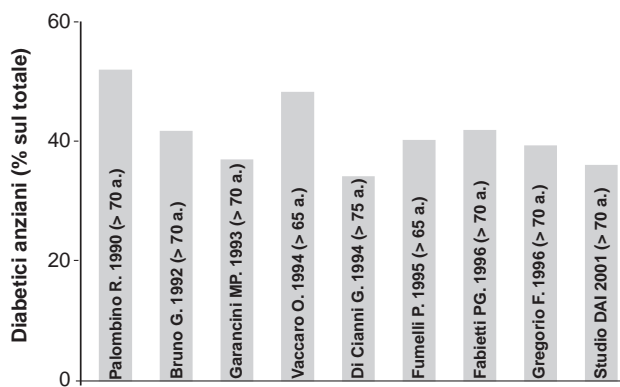


Fig. 1. Percentuale dei diabetici anziani sul totale della popolazione diabetica (diabete noto) negli studi italiani.

complessivamente intorno al 18-20%, il che in pratica vuol dire 2 pazienti diabetici per ogni 10 soggetti anziani (8).

Pensare poi ai casi di diabete non diagnosticato come forme "più lievi" di malattia, rappresenta un grossolano errore di valutazione perché l'assenza di diagnosi (e quindi di terapia) aumenta mortalità e morbilità di pazienti il cui diabete non è stato diagnosticato (7). Del pari è ingiustificato ritenere che l'iperglicemia nell'età avanzata sia una condizione quasi fisiologica, sostanzialmente "benigna" perché caratterizzata da rialzi glicemici che solo raramente raggiungono livelli "allarmanti" e che spesso risultano limitati ai periodi postprandiali. Infatti, è ormai ampiamente dimostrato che l'instabilità glicemica e l'iperglicemia postprandiale rappresentano importanti fattori di rischio vascolare, particolarmente in pazienti anziani (9, 10). Inoltre, l'aumentata aspettativa di vita fa sì che un cattivo compenso metabolico abbia tempo sufficiente per determinare l'insorgenza di complicanze anche in pazienti anziani tanto più che potrebbero già essere trascorsi anni fra l'insorgenza del diabete e il momento della sua diagnosi (11) e che l'età avanzata accelera lo sviluppo delle complicanze croniche proprie del diabete (12). Al contrario un controllo metabolico più stretto è in grado di annullare l'eccesso di morbilità (13, 14) e mortalità (14) che il diabete determina nei pazienti più anziani.

## Il trattamento antidiabetico nell'anziano: presupposti e obiettivi terapeutici

Le alterazioni metaboliche presenti nel diabete dell'età avanzata non si discostano significativamente da quelle presenti nei pazienti più giovani. Infatti, nei diabetici anziani magri prevale il difetto secretorio della  $\beta$ -cellula in risposta allo stimolo metabolico: l'insulina viene immessa in circolo in minor quantità (deficit quantitativo) e viene rilasciata in ritardo (deficit qualitativo)

(15). Al contrario, nei diabetici anziani in sovrappeso l'alterazione prevalente è l'insulino-resistenza a livello dei tessuti periferici (15). Però nel paziente anziano, anche in assenza di un significativo eccesso ponderale, spesso è presente una significativa insulino-resistenza: è probabile che la diminuzione della massa magra (intorno al 30% oltre i 70 anni) e la riduzione dell'attività fisica ne siano le cause (16).

Condividendo le basi patogenetiche, è ovvio che il trattamento del diabete nel paziente anziano risulti analogo a quello previsto nei pazienti più giovani e si basi essenzialmente su dieta, attività fisica, antidiabetici orali e insulina.

L'unica fondamentale differenza è la necessità di valutare ancor più attentamente il grado di efficienza psicofisica di ogni singolo paziente. Infatti, le condizioni cliniche sono estremamente variabili e spesso l'età biologica non correla con l'età anagrafica (10, 16, 17).

Negli anziani possono essere presenti deficit cognitivi, disturbi mnemonici, alterazioni del tono dell'umore (prevalentemente di tipo depressivo), alterazioni del ritmo sonno-veglia, un ridotto stimolo della sete. Spesso gli anziani si alimentano in modo incongruo, talora saltano i pasti o li riducono a spuntini frugali e, particolarmente nelle aree rurali, consumano assai presto il pasto serale allungando così il periodo di digiuno notturno. Pertanto si rende necessario un approccio assolutamente personalizzato valutando attentamente quale protocollo antidiabetico e quali obiettivi glicemici risultino opportuni nel singolo caso. Ciò spiega l'assenza, in letteratura, di linee guida definite e di target terapeutici netti (10, 15, 17).

L'ADA, che nel 2002 si era spinta a proporre come obiettivi "ragionevoli" una glicemia a digiuno < 140 mg/dL e postprandiale < 200-220 mg/dL (18), nel 2003 e nel 2004 si è limitata più genericamente a sottolineare la necessità di un "approccio individualizzato" specificando che "obiettivi terapeutici meno stretti possono essere appropriati... nei soggetti più vecchi" rispetto a quelli indicati nelle linee guida (19, 20).

È stato detto che "il trattamento ipoglicemizzante dei diabetici più anziani è basato essenzialmente su esperienze aneddotiche" e che "ogni proposta di approccio terapeutico rappresenta essenzialmente l'opinione dell'autore" (17). Volendo comunque fornire un qualche riferimento pratico, per quanto generico e meramente indicativo, proponiamo la cosiddetta regola dell'1/3. In pratica un'attenta valutazione del paziente anziano consente di determinare cinque variabili fondamentali: a) le sue capacità cognitive, comportamentali e motorie; b) il suo profilo di rischio vascolare; c) la presenza, il tipo e la gravità di eventuali patologie coesistenti; d) la presenza e la gravità di eventuali di-

sabilità dovute a complicanze del diabete; e) il suo grado di indipendenza o, al contrario, la necessità di assistenza da parte di terze persone (21). Sulla base di queste variabili circa 1/3 dei pazienti diabetici anziani risulterà in buone condizioni fisiche e sarà lecito ambire a un compenso metabolico ottimale, circa 1/3 dei pazienti presenterà una certa compromissione delle condizioni cliniche generali che renderà opportuno un approccio più morbido e graduale, il rimanente 1/3 presenterà una più marcata compromissione dello stato generale tale da sconsigliare obiettivi terapeutici ambiziosi (22) (tab. I).

Con un intento analogo la Veterans Health Administration ha proposto linee guida adattate alle peculiari condizioni e all'età fisiologica del paziente anziano giungendo a considerare accettabili livelli di HbA<sub>1c</sub> fino al 9% in pazienti con ridotta aspettativa di vita e/o in condizioni cliniche compromesse (23) (tab. II). Un simile approccio differenziato viene raccomandato anche dalle ultime linee guida dell'ADA (20).

In ogni paziente diabetico è doveroso prescrivere un adeguato regime alimentare che però nell'anziano non

**Tab. I. Obiettivi terapeutici nei pazienti diabetici anziani: la "regola dell'1/3"**

| Tipologia del paziente anziano | Obiettivi del trattamento   |   |
|--------------------------------|---|---|
| <b>1/3</b>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazienti autosufficienti, senza importanti limitazioni motorie e visive,</li> <li>• mentalmente attivi e pronti,</li> <li>• con il diabete come sola patologia cronica rilevante</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• controllo glicemico ottimizzato,</li> <li>• controllo pressorio ottimizzato,</li> <li>• stretto controllo dell'assetto lipidico</li> </ul>   |
| <b>1/3</b>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazienti relativamente indipendenti,</li> <li>• con limitazioni motorie e/o visive di una certa rilevanza,</li> <li>• con un certo grado di rallentamento delle funzioni cognitivo-comportamentali,</li> <li>• con altre comorbilità oltre al diabete</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• controllo glicemico accettabile,</li> <li>• controllo pressorio accettabile,</li> <li>• contenere il dismetabolismo lipidico</li> </ul>  |
| <b>1/3</b>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazienti con alto grado di dipendenza esterna,</li> <li>• in precarie condizioni fisiche,</li> <li>• in case protette, ADI, RSA,</li> <li>• con altre patologie croniche di rilevante impegno clinico</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• controllo dei sintomi di scompenso metabolico (poliuria, incontinenza, dimagrimento, astenia ecc.),</li> <li>• minimizzare il rischio di complicanze acute (ipoglicemia, disidratazione, iperosmolarità, acidosi metabolica ecc.),</li> <li>• considerare la possibilità di interazioni farmacologiche con altre terapie concomitanti</li> </ul> |

**Tab. II. Obiettivi terapeutici nei pazienti diabetici anziani: le linee guida della Veterans Health Administration**

| Comorbilità importanti ed età fisiologica (aspettativa di vita)     | Complicanze microvascolari                         |  |  |
|---|--|--|--|
|   | Assenti o lievi                                    | Moderate   | Gravi  |
| Comorbilità assenti e aspettativa di vita >15 anni                  | HbA1c: < 7%<br>(< 1% sopra il limite di normalità) | HbA1c: < 8%<br>(< 2% sopra il limite di normalità) | HbA1c: < 9%<br>(< 3% sopra il limite di normalità) |
| Comorbilità presenti ma lievi e aspettativa di vita fra 5 e 15 anni | HbA1c: < 8%<br>(< 2% sopra il limite di normalità) | HbA1c: < 8%<br>(< 2% sopra il limite di normalità) | HbA1c: < 9%<br>(< 3% sopra il limite di normalità) |
| Comorbilità presenti e severe e aspettativa di vita < 5 anni        | HbA1c: < 9%<br>(< 3% sopra il limite di normalità) | HbA1c: < 9%<br>(< 3% sopra il limite di normalità) | HbA1c: < 9%<br>(< 3% sopra il limite di normalità) |

dovrà essere necessariamente ipocalorico. Infatti, non sempre il paziente anziano presenta un sovrappeso tale da richiedere una dieta ipocalorica e non sempre una dieta ipocalorica è consigliabile nell'anziano. D'altra parte è improponibile avere la pretesa di stravolgere, in soggetti ormai anziani, le abitudini alimentari di tutta una vita. Spesso è sufficiente escludere gli zuccheri semplici dall'alimentazione e ridurre l'assunzione di vino quando eccessiva (5, 7, 17). Occorre poi tener presente che in molti anziani è latente una condizione malnutritiva a genesi multifattoriale che può essere fatta precipitare da modifiche troppo radicali della dieta abituale. Vi concorrono la ridotta capacità di acquistare o preparare i cibi (per disfunzioni psicocognitive e/o per disabilità fisica), le limitazioni finanziarie, la scarsa motivazione, un certo grado di anoressia (conseguenze di un generale calo psicoaffettivo o di un generico stato depressivo), la ridotta sensibilità gustativa, le limitazioni alimentari imposte da patologie coesistenti, la difficoltà alla masticazione (12, 17).

Anche l'attività fisica, cardine di ogni trattamento anti-diabetico, nella pratica clinica può essere solo raramente proposta a un paziente anziano. Infatti, esistono spesso controindicazioni per patologie a carico del sistema cardiocircolatorio, dell'apparato osteoarticolare, del sistema nervoso e dell'occhio, patologie dipendenti tanto dal diabete quanto dall'età (17, 24, 25). Anche quando non esistono controindicazioni, l'attività fisica dovrà essere aerobica (per es., nuoto, ciclismo, passeggio veloce), moderata (non superare il 50-60% della riserva di frequenza cardiaca), continua (almeno 3 volte la settimana) e andrà interrotta ogni 15-20 minuti con 4-5 minuti di recupero graduale. Particolare cura dovrà essere rivolta agli esercizi di stretching, di riscaldamento e di raffreddamento e occorrerà adeguare opportunamente la dieta aggiungendo 15-30 g di carboidrati, almeno il 50% dei quali in forma di carboidrati complessi.

### La terapia orale con insulino-secretori: quali le scelte e quali i rischi

Dal momento che anche nell'anziano diabetico deficit insulinico e insulino-resistenza rappresentano le anomalie metaboliche principali, la terapia antidiabetica verrà effettuata con farmaci insulino-secretori e insulino-sensibilizzanti.

Le sulfoniluree rappresentano i farmaci insulino-secretori per eccellenza. Si legano a uno specifico recettore presente sulla membrana cellulare, il quale determina la chiusura dei canali del potassio ATP-dipendenti inducendo la depolarizzazione della  $\beta$ -cellula con conseguente esocitosi dell'insulina dai granuli di deposito. Canali del potassio ATP-dipendenti esistono anche a livello cardiaco dove mediano il "precondizionamento ischemico" cioè una sorta di risposta adattativa delle cellule miocardiche nei confronti degli insulti ischemici. È stato osservato che le sulfoniluree sono in grado di inibirli in maniera analoga a quanto fanno con i canali del potassio presenti nelle  $\beta$ -cellule pancreatiche e, sebbene il significato clinico di tale blocco non sia ancora chiaro (26), ciò potrebbe far nascere dei dubbi sull'opportunità del loro impiego in soggetti di età avanzata.

Generalmente indicate come farmaci di prima scelta nell'anziano diabetico (15, 27, 28), le sulfoniluree vanno comunque impiegate con cautela soprattutto nel caso della glibenclamide che è certamente una delle più efficaci, delle più utilizzate, ma anche una di quelle a maggior durata d'azione e quindi a maggior rischio di ipoglicemia. Sulfoniluree a più breve durata d'azione, come la gliclazide, risultano più affidabili (27-30).

Le sulfoniluree circolano legate per oltre il 90% con le plasmoproteine e subiscono prevalentemente una metabolizzazione epatica con formazione di metaboli-

**Tab. III. Principali caratteristiche cliniche del diabete nel paziente anziano**

|  |
|--|
| Spesso è assente la triade polidipsia – poliuria – polifagia.  |
| I deficit cognitivi, comportamentali, depressivi e demenza sono più frequenti che negli anziani non diabetici.   |
| In genere i nuovi casi sono diagnosticati casualmente, spesso in occasione di fatti infettivi, accidenti vascolari o altre patologie intercorrenti.  |
| La glicosuria è poco attendibile per l'aumento della soglia renale al glucosio.  |
| Gli accidenti ipoglicemici da insulino-secretori o da terapia insulinica sono più frequenti, gravi e prolungati.   |
| È più facile l'insorgenza di un'acidosi lattica da biguanidi.  |
| L'iperosmolarità plasmatica insorge con maggiore facilità e può aggravare un deficit di funzionalità renale e/o determinare un coma iperosmolare.  |
| Il sovrappeso è meno frequente, circa il 20% dei diabetici anziani è sottopeso e può essere presente anoressia.  |
| Le patologie cardiovascolari sono 3-4 volte più frequenti che negli anziani non diabetici di pari età, hanno prognosi peggiore e più spesso sono oligo- o asintomatiche (ischemia miocardica silente). |
| Spesso è presente una neuropatia autonoma che aggrava disturbi urinari e/o gastrointestinali tipici dell'anziano.  |
| Sono frequenti i fatti infettivi broncopulmonari e urinari e insorgono facilmente lesioni ulcerative infette ai piedi.   |

ti (alcuni dei quali con una discreta attività ipoglicemizzante) che vengono in parte escreti con le urine. L'effetto antidiabetico delle sulfoniluree non ha un inizio immediato e pertanto questi farmaci vanno assunti 20-30 minuti prima del pasto ma, una volta somministrati, è assolutamente necessario che il pasto previsto venga assunto.

Il principale rischio in corso di trattamenti con sulfoniluree (così come per tutti gli insulino-secretori in generale) è rappresentato dall'ipoglicemia (tab. IV), un evento che nel paziente anziano risulta essere particolarmente frequente, grave e prolungato (12, 15, 27, 31-34) per vari motivi:

- ridotte funzionalità epatica e renale, entrambe età-dipendenti, che riducono l'inattivazione e/o l'escrezione delle sulfoniluree favorendone l'accumulo;
- presenza di affezioni acute o croniche età-dipendenti che impongono terapie concomitanti con farmaci verso molti dei quali le sulfoniluree presentano interazioni farmacologiche che ne pro-

lungano l'attività;

- diminuita risposta degli ormoni controregolatori all'ipoglicemia, riduzione dei sintomi di allarme adrenergici (per es., la sudorazione algida), rallentamento dei comportamenti psicomotori di compenso (per es., rapida assunzione di zucchero);
- compromissione, età-dipendente, delle funzioni cardiocircolatoria e cerebrovascolare che rendono ogni caduta glicemica un evento pericoloso, gravato da un'elevata morbilità e mortalità importante ricordare che gli episodi ipoglicemici, soprattutto quando l'ipoglicemia insorge lentamente, possono facilmente indurre a errori diagnostici nel paziente anziano. Un'ipoglicemia severa con sintomi neuroglicopenici, ma senza i tipici sintomi adrenergici di accompagnamento, può essere interpretata come accidente cerebrovascolare (27).

Un'ipoglicemia più lieve può determinare sintomi atipici come incubi notturni, cefalee mattutine, brevi episodi di disorientamento temporospaziale, confusione mentale al risveglio, disturbi neurologici transitori e la diagnosi viene facilmente fuorviata verso il sospetto di disturbi psicocomportamentali o su base neurovascolare (10, 12, 27, 31).

La glimepiride è l'ultima delle sulfoniluree a essere stata sintetizzata e introdotta in commercio. Seppure sostanzialmente simile alle altre molecole di questa classe, la glimepiride presenta alcune interessanti caratteristiche peculiari. Anch'essa si lega ai recettori per le sulfoniluree, ma agisce attraverso una subunità (di 65 kDa) differente da quella (di 140 kDa) alla quale si legano le altre sulfoniluree (35) ed è forse questo il motivo per cui non interagisce con i canali del potassio ATP-dipendenti del sistema cardiovascolare (36). Inoltre il legame della glimepiride con il recettore per le sulfoniluree avviene con una velocità 2-3 volte maggiore e la dissociazione con una rapidità 8 volte superiore rispetto alla glibenclamide (37). Ciò determina un più rapido inizio del suo effetto secretorio seguito da una fase di lento rilascio che presenta una durata intermedia fra il prolungato rilascio insulinico caratteristico della glibenclamide e quello breve della repaglinide (38, 39) (fig. 2). L'inattivazione epatica (con formazione di idrossi- e carbossi-derivati a debole o nulla attività antidiabetica) la rende più sicura nei diabetici di età più avanzata in cui è spesso presente una latente ipofunzione renale (40). La minore frequenza di accidenti ipoglicemici (37) e la possibilità di somministrarla in un'unica dose al mattino (41) consentono una maggiore sicurezza e una migliore compliance nei pazienti anziani.

Recentemente sono state proposte le glinidi, farmaci insulino-secretori che sono strutturalmente differenti

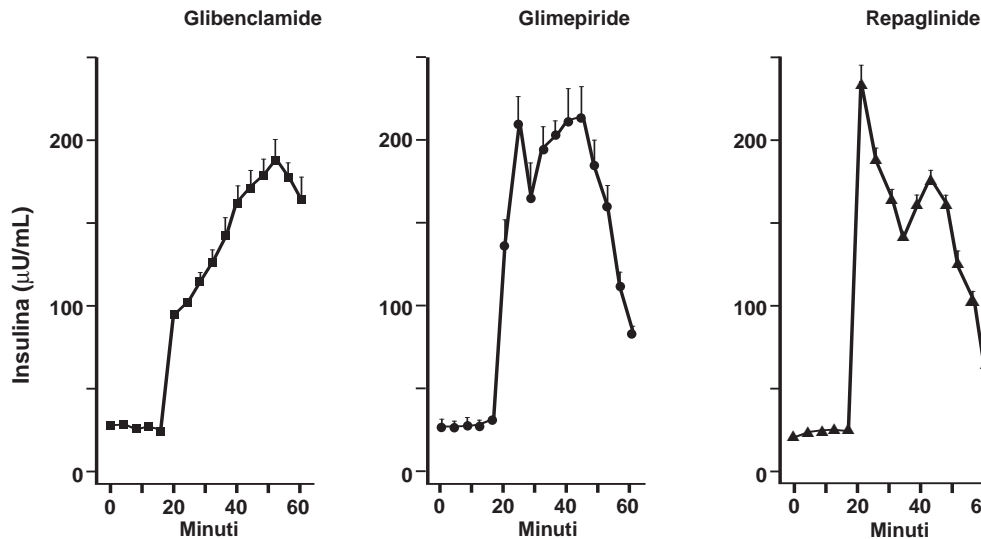


Fig. 2. Le diverse cinetiche di rilascio insulinico indotto da tre differenti farmaci insulino-secretori (38, 39).

dalle sulfoniluree e che agiscono su recettori  $\beta$ -cellulari differenti, ma che, analogamente alle sulfoniluree, provocano il rilascio di insulina chiudendo i canali del potassio ATP-dipendenti.

La repaglinide è il capostipite di questa nuova classe di farmaci. Presenta un assorbimento rapido (fig. 2) che rende inutile l'anticipazione di 20-30 minuti prima del pasto necessaria per le classiche sulfoniluree mentre la rapida metabolizzazione epatica (mediata dal citocromo P3A4 con formazione di metaboliti inattivi) contiene l'effetto ipoglicemizzante entro le 2 ore (42, 43). Tutto ciò rende l'azione ipoglicemizzante della repaglinide rapida e transitoria, particolarmente utile nei pazienti anziani in cui si vogliono controllare le iperglicemie postprandiali e nel contempo limitare i rischi di accidenti ipoglicemici interprandiali (44, 45). La possibilità di assumere la repaglinide subito prima del pasto e di ometterne la somministrazione se si prevede che il pasto non venga consumato ne fanno il farmaco di elezione per quei pazienti anziani che effettuano (per necessità o per scelta) regimi alimentari flessibili, in qualità, quantità e tempi dei pasti (27, 44, 45). Oltre alla repaglinide, è stata più recentemente introdotta in commercio anche la nateglinide che presenta un profilo farmacologico sostanzialmente sovrapponibile (46). Una raccomandazione di ordine generale è quella di utilizzare nell'anziano posologie di sulfoniluree o di glinidi minime necessarie, impiegando sempre dosaggi medi ed evitando quelli massimali che aggiungono poco in efficacia antidiabetica e molto in rischio ipoglicemico.

## La terapia orale con insulino-sensibilizzanti: farmaci vecchi e nuovi

Allorché gli insulino-secretori a dosi medie non riescono a mantenere il controllo glicemico entro limiti accettabili, si pone l'alternativa fra aumentare la posologia dell'insulino-secretore o aggiungere un antidiabetico ad azione insulino-sensibilizzante. Dal momento che la seconda opzione consente di contrastare l'insulino-resistenza, cioè l'altro momento patogenetico alla base del diabete di tipo 2, l'aggiunta di un insulino-sensibilizzante risulta la scelta più razionale.

Se poi consideriamo che circa l'80% dell'effetto ipoglicemizzante degli insulino-secretori si ottiene con posologie pari alla metà di quelle massime consigliate (47), l'impiego di dosaggi massimali poco aggiunge all'efficacia terapeutica mentre accentua sensibilmente il rischio di interazioni farmacologiche.

Fra i farmaci insulino-sensibilizzanti le biguanidi rappresentano certamente quelli più studiati, i meglio conosciuti, i più economici (47). L'acidosi lattica rappresenta l'unico effetto collaterale di rilievo in corso di terapia con biguanidi (tab. IV), ma si tratta di un fenomeno raro quando viene impiegata la metformina che presenta un basso rischio di accumulo grazie a una clearance renale pari a cinque volte quella della creatinina (48). Dal momento che si lega in percentuale trascurabile con le plasmaproteine e non subisce alcun processo di metabolizzazione, la possibilità di interazioni farmacologiche con terapie concomitanti è minima (48).

Dopo l'ingiustificata sospensione dal commercio statunitense, per anni l'utilizzo della metformina è stato visto con scarso favore e il suo impiego assolutamente

**Tab. IV. Possibili rischi dei trattamenti con antidiabetici orali e principali controlli da effettuare nel paziente anziano**

|  | Cosa temere               | Cosa controllare   | Quali precauzioni adottare   |
|--|---------------------------|--|--|
| <b>Insulino-secretori</b>                        | <b>Ipoglicemia</b>        | Indici di funzionalità epatica<br>Indici di funzionalità renale<br>Assenza di interazioni farmacologiche | Addestrare all'uso dell'automonitoraggio<br>Addestrare al riconoscimento precoce dei sintomi da ipoglicemia<br>Determinare la glicemia notturna  |
| <b>Metformina</b>                                | <b>Acidosi lattica</b>    | Indici di funzionalità renale<br>Indici di funzionalità epatica  | Controllare spesso la creatinemia<br>Controllare occasionalmente anche la clearance della creatinina<br>Controllare i livelli ematici di acido lattico<br>Se possibile determinare i livelli plasmatici di metformina (con HPLC) |
| <b>Glitazoni</b>                                 | <b>Scompenso cardiaco</b> | Insufficienza cardiaca<br>Uso di FANS o di insulina<br>Transaminasi                                      | Valutare la riserva cardiaca<br>Determinare i livelli di transaminasi  |
| <b>Inibitori <math>\alpha</math>-glicosidasi</b> | <b>Enterocolite</b>       | Colon irritabile, colite cronica   | Valutare sintomi gastrointestinali   |

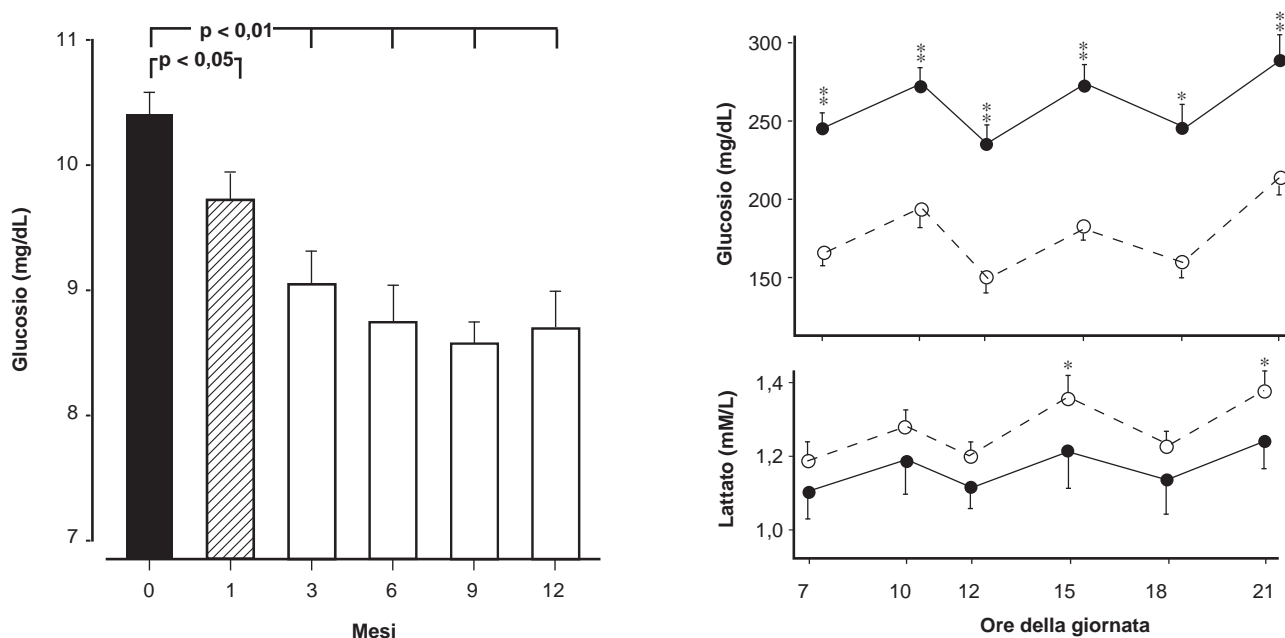
sconsigliato nei pazienti anziani (49). Il prolungato monitoraggio a cui è stata sottoposta in Canada (50), la revisione critica della FDA con successiva reintroduzione nel mercato USA, gli eccellenti risultati riportati dall'UKPDS (51), i recenti studi comprovanti efficacia e sicurezza anche in diabetici anziani (52-54), hanno finalmente restituito alla metformina il ruolo terapeutico di spicco che meritava.

Non essendo un insulino-secretore non è necessario somministrare la metformina prima dei pasti, anzi può essere utile assumerla dopo il pasto per ridurre gli effetti gastrointestinali (soprattutto dolori addominali e diarrea) che provoca nel 4-6% dei casi. In pazienti anziani è possibile iniziare il trattamento con un'unica dose di 850-1000 mg al momento di coricarsi che generalmente consente un efficace controllo della glicemia basale minimizzando il rischio di episodi ipoglicemici notturni (53, 54). Se necessario si possono aggiungere ulteriori somministrazioni a colazione e pranzo, ricorrendo eventualmente a compresse che contengono associazioni precostituite con una sulfonilurea solo per favorire la compliance di pazienti politrattati come lo sono spesso gli anziani. Sebbene la posologia massima consigliata sia 2000-2550 mg/die (dosaggio questo utilizzato nell'UKPDS), anche per la metformina occorre tener presente che l'80% della massima efficacia terapeutica si ottiene con una dose giornaliera di 1500 mg (47), una dose che non deve mai essere superata in un soggetto anziano.

Utilizzando queste posologie in diabetici ultrasettantenni, con buona funzionalità renale (creatinina < 1 mg/mL), è stato valutato se risultasse più vantaggioso conseguire un buon controllo glicemico utilizzando sulfoniluree a dosi piene oppure combinando

metformina e sulfoniluree entrambe a dosaggi ridotti. Un primo studio che ha coinvolto 84 pazienti (76 dei quali lo ha portato a termine) ed è durato un anno ha inteso determinare sicurezza ed efficacia delle due opzioni alternative (53). È stato osservato che l'effetto antidiabetico è risultato simile a quello ottenuto con le sole sulfoniluree e che l'aumento dei livelli ematici di acido lattico nei pazienti trattati con metformina è risultato modesto, sempre largamente al di sotto dei limiti di normalità (fig. 3). Nei diabetici trattati con metformina è stata riscontrata una certa riduzione del peso, ma il fatto più interessante è stato constatare che la riduzione di peso ha interessato solo i pazienti anziani con un BMI > 25 e non quelli già inizialmente normopeso (53).

In uno studio successivo che ha coinvolto 205 pazienti anziani (174 dei quali lo hanno portato a termine) si è voluto non solo confermare quanto già evidenziato in termini di efficacia e sicurezza, ma soprattutto ampliare la valutazione agli altri effetti non strettamente antidiabetici della metformina (54). Per quanto riguarda il rapporto efficacia/sicurezza a parità di controllo metabolico, nel gruppo dei pazienti trattati con le sole sulfoniluree, sono stati riportati 7 episodi ipoglicemici contro i 2 episodi riportati nel gruppo trattato con associazione di sulfoniluree e metformina a dosaggi più bassi (54). Inoltre, è stata osservata, ma solo nel gruppo trattato con metformina, una riduzione dei livelli degli FFA e dell'acido urico, un miglioramento dell'assetto lipidico (riduzione delle LDL e aumento delle HDL), un riequilibrio del quadro emostatico (riduzione di  $\beta$ -TG, FP4, PAI-antigene e attività) effetti tutti evidentemente utili in pazienti a rischio cardiovascolare sia perché diabetici sia perché anziani (54) (fig. 4).



**Fig. 3.** A sinistra sono indicati i livelli di emoglobina glicosilata negli 84 pazienti ultra-settantenni già in terapia con dosi medie di sulfoniluree all'inizio dello studio (mese 0, barra piena), 1 mese (barra tratteggiata) 3, 6, 9 e 12 mesi (barre vuote) dopo l'aggiunta della metformina. A destra sono indicati i profili giornalieri della glicemia e dell'acido lattico determinati, negli stessi pazienti, all'inizio dello studio (cerchi pieni) e 1 mese (cerchi vuoti) dopo l'aggiunta della metformina. \* $p < 0,01$ , \*\* $p < 0,005$ . I profili determinati dopo tre, sei, nove e dodici mesi di trattamento sono risultati analoghi a quelli osservati dopo il primo mese e non sono stati riportati nella figura (53).

Questi risultati non ci debbono però indurre a sottovalutare il rischio di acidosi lattica da metformina, rischio che, al pari dell'ipoglicemia da insulino-secretori, nell'anziano risulta essere particolarmente frequente, grave e prolungato per fattori età-dipendenti quali:

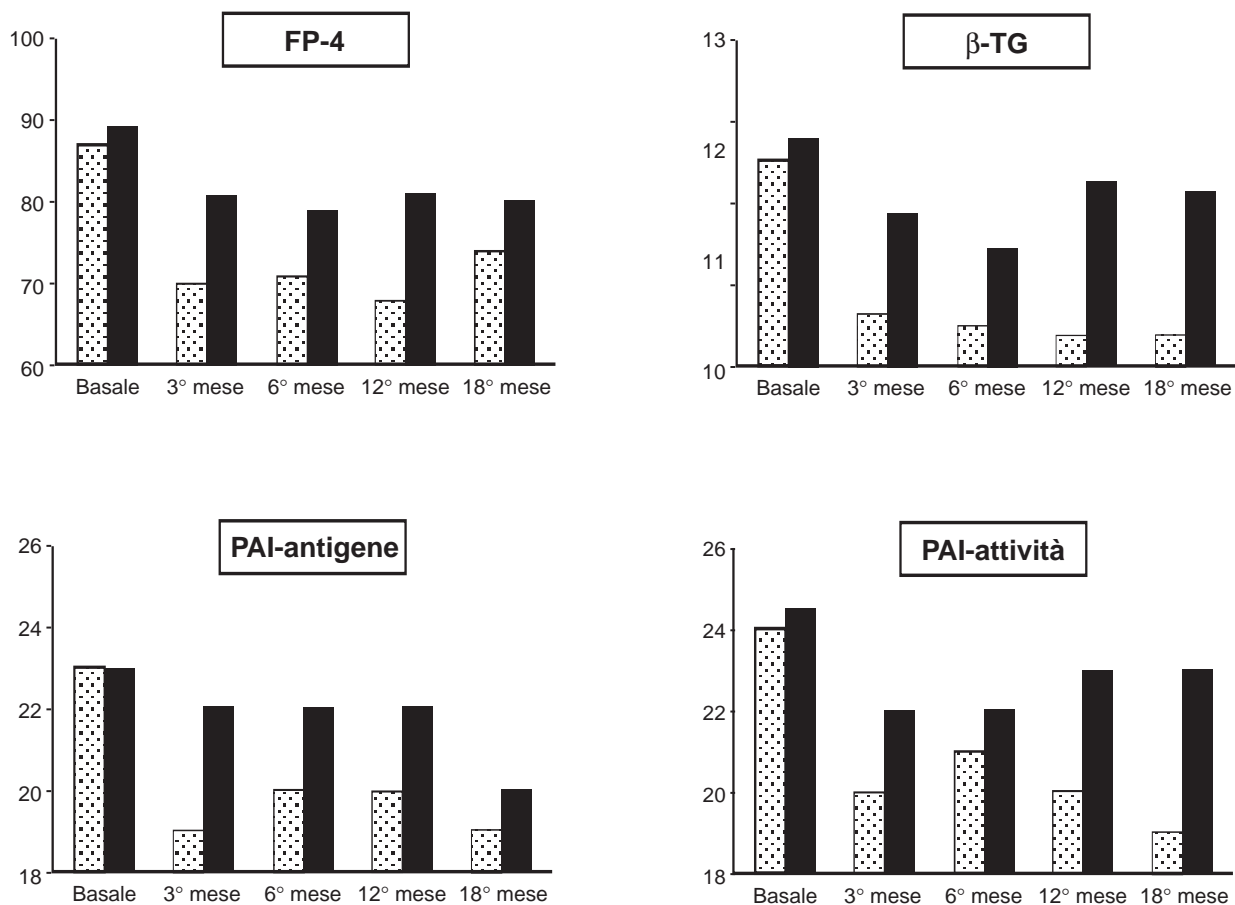
- la riduzione della funzionalità renale, che diminuendo la clearance della biguanide ne aumenta le possibilità di accumulo;
- la riduzione della funzionalità epatica, che riduce la capacità dell'organismo di smaltire il lattato prodotto;
- la possibile presenza di gravi arteriopatie ostruttive o di insufficienza cardiocircolatoria e/o respiratoria che, determinando ipossia tissutale, accentuano il rischio di una iperlattacidemia.

Se la presenza di controindicazioni (soprattutto una ridotta funzionalità renale) viene tenuta nella dovuta considerazione (55, 56), la metformina risulta efficace, utile e sicura anche in diabetici di età avanzata. È perciò da condividere l'opinione secondo cui i pazienti da trattare con metformina "debbono essere selezionati in base ai livelli plasmatici di creatinina piuttosto che in base alla loro età cronologica" (52, 56, 57). Il limite di 1,5 mg/dL di creatinina proposto da alcuni autori

anche per pazienti con più di 65 anni (28, 52) è meno condivisibile giacché questi livelli in pazienti anziani potrebbero essere già espressione di una ridotta funzionalità renale (23). Valori di creatinina inferiori a 1,3 mg/dL (27) o anche a 1 mg/dL (53, 54) sembrano più opportuni. Purtroppo, nei diabetici più anziani, se si adottano limiti bassi di creatinina e si ricercano attentamente le altre note controindicazioni, ci si accorge che non è possibile impiegare la metformina in circa la metà dei pazienti (27).

In alcuni di questi casi si può valutare la possibilità di utilizzare un'altra classe di antidiabetici ad azione insulino-sensibilizzante, i tiazolidinedioni (o glitazoni) recentemente introdotti in commercio nel nostro Paese.

Il meccanismo dell'effetto ipoglicemizzante dei glitazoni è del tutto particolare, piuttosto complesso e non ancora del tutto chiarito. Essi si legano a specifici recettori nucleari denominati *peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$*  (PPAR $\gamma$ ) che inducono l'espressione genica di proteine implicate nell'azione insulinica a livello postrecettoriale. In particolare, aumentano la sensibilità insulinica nel tessuto adiposo, muscolare e, in minor misura, nel fegato (58). Grazie al loro meccanismo d'azione i glitazoni hanno un effetto ipoglicemizzante



**Fig. 4.** Risultati dello studio condotto su 205 pazienti anziani trattati con sulfoniluree, ma in cattivo controllo glicemico. Il miglioramento del compenso glicemico è stato ottenuto aumentando la posologia della sulfonilurea che essi già stavano assumendo (colonne scure) o aggiungendo metformina (colonne chiare). A parità di effetto antidiabetico nel gruppo trattato con metformina è stata ottenuta una significativa riduzione degli indici di aggregazione piastrinica ( $\beta$ -TG e FP-4) e del PAI-1 (attività e antigene) (54).

mizzante, riducono la lipolisi, aumentano la sintesi lipidica nel tessuto adiposo, diminuiscono i livelli di FFA in circolo, aumentano le HDL e sembrano ridurre la microalbuminuria, i livelli di PAI-1 e il fibrinogeno (58-61). In definitiva i glitazoni inducono un generale miglioramento di tutte le principali manifestazioni che si associano nella sindrome metabolica.

I glitazoni determinano un aumento del numero degli adipociti e quindi un aumento del peso corporeo, ma l'incremento dell'adipe risulta limitato al tessuto sottocutaneo, mentre il grasso viscerale, epatico e quello contenuto nelle fibre muscolari tende a ridursi (58, 61). Essendo farmaci insulino-sensibilizzanti e non insulino-secretori, di per se stessi i glitazoni non provocano ipoglicemia. Sono però in grado di determinare una certa ritenzione idrica che può risultare pericolosa in pazienti con ridotta funzionalità cardiaca (tab. IV) nei quali il

loro uso risulta controindicato. Anche la loro associazione con un trattamento insulinico è controindicata poiché accentua il rischio di ritenzione idrica. Analogamente sarebbe opportuno evitare l'impiego contemporaneo di FANS dal momento che anch'essi possono dare ritenzione idrica (58).

Il troglitazone è il capostipite, ma per la sua elevata epatotossicità è stato ritirato dal commercio negli Stati Uniti e non è mai stato introdotto in Italia (58). I nuovi derivati, pioglitazone e rosiglitazone, recentemente introdotti nel nostro Paese, presentano un'efficacia ipoglicemizzante superiore a quella del troglitazone e soprattutto non hanno mai determinato insufficienza epatica acuta o disfunzioni della funzionalità epatica. Sottoposti ad accurato monitoraggio sono stati osservati solo modesti incrementi delle transaminasi, con una frequenza (rispettivamente dello 0,25% e 0,20%)

paragonabile a quella osservata durante trattamento con placebo (58-60). Comunque, sono da evitare in pazienti con aumentati livelli di transaminasi. Inoltre, la FDA consiglia di monitorare la funzionalità epatica nei pazienti in terapia con pioglitazone e rosiglitazone, ogni due mesi durante il primo anno di trattamento e meno frequentemente in seguito (58).

Dal momento che l'età non modifica sostanzialmente la farmacocinetica del pioglitazone (62) e del rosiglitazone (60), essi possono rappresentare un'alternativa alla metformina in pazienti anziani. D'altra parte, la possibilità che i glitazoni possano determinare un'espansione della volemia secondaria a ritenzione idrica deve comunque suggerire una certa prudenza quando vengono impiegati in soggetti di età avanzata.

### La terapia orale con inibitori delle $\alpha$ -glicosidasi: un'altra opportunità terapeutica

Si è già detto come nel diabete di tipo 2 esista un'asin-cronia fra la pronta elevazione glicemica postprandiale e la lentezza del rialzo insulinico che si determina dopo il pasto.

Una possibile correzione è quella, già discussa, di riprodurre un picco secretorio precoce stimolando la  $\beta$ -cellula con un farmaco insulino-secretore. Un'altra possibilità, non necessariamente alternativa, ma anzi potenzialmente aggiuntiva, è quella di rallentare la digestione e l'assorbimento intestinale dei carboidrati utilizzando gli inibitori delle  $\alpha$ -glicosidasi.

Questa categoria di farmaci agisce riducendo l'idrolisi degli oligosaccaridi da parte delle  $\alpha$ -glicosidasi presenti nell'orletto a spazzola della mucosa intestinale. Ciò permette di rallentare l'assorbimento intestinale dei carboidrati complessi adattandolo al ritardo di secrezione insulinica e consente di contenere i picchi glicemici postprandiali (63). D'altra parte avviene che una maggior quota di carboidrati raggiunga il colon attivando quei processi fermentativi che sono alla base degli effetti collaterali caratteristici dei farmaci di questa classe. L'acarbose ne è il capostipite ed è l'unico a essere in commercio nel nostro Paese. Sebbene il suo effetto antidiabetico sia generalmente inferiore rispetto a quello delle sulfoniluree o delle biguanidi il suo impiego risulta particolarmente vantaggioso nei pazienti anziani con diabete lieve-moderato e con prevalente iperglicemia postprandiale (27, 28, 46, 63).

L'efficacia dell'acarbose, oltre che dal dosaggio, è condizionata dal quantitativo di carboidrati complessi che i pazienti assumono: maggiore è il quantitativo abituale dei carboidrati ingeriti con la dieta maggiore è l'ef-

fetto antidiabetico che il trattamento determina (63). La terapia va iniziata con bassi dosaggi (25 mg 1 o 2 volte al giorno) per minimizzare gli effetti collaterali, aumentando poi la posologia ogni due o tre settimane. Il dosaggio massimo consigliato è di 100 mg tre volte al giorno con la raccomandazione di assumere l'acarbose subito prima del pasto perché è necessario che esso sia presente nell'intestino contemporaneamente al cibo per poter esplicare il suo effetto farmacologico.

Gli effetti collaterali gastrointestinali compaiono in circa il 30% dei pazienti (tab. IV), ma sono spesso di modesta entità e tendono a ridursi con il tempo (63) sebbene possano risultare socialmente imbarazzanti e difficili da controllare per un soggetto non più giovane.

In monoterapia l'acarbose non determina aumento del peso corporeo né ipoglicemie. Se si dovesse verificare un episodio ipoglicemico in corso di una terapia associata con insulino-secretori, occorre ricordarsi di somministrare glucosio puro (o lattosio) poiché la somministrazione del comune saccarosio risulterebbe largamente vanificata dalla presenza, nell'intestino, di un inibitore delle  $\alpha$ -glicosidasi.

### Quando è necessario rinunciare alla sola terapia orale e passare all'insulina

Quando il trattamento con ipoglicemizanti orali risulta insufficiente o subentrano condizioni tali da controindicarlo, s'impone il passaggio alla terapia insulinica. È difficile e arbitrario indicare a quali livelli di scompenso glicemico sia opportuno iniziare il trattamento insulinico in un paziente anziano; molto dipenderà dalle sue condizioni generali, dal suo peso attuale o da un'eventuale recente riduzione di peso, dalla comparsa di sintomi anche aspecifici (malessere, astenia, segni di disidratazione non necessariamente accompagnati da polidipsia ecc.). Indubbiamente il passaggio all'insulina può creare difficoltà sia al paziente anziano sia al suo diabetologo. Infatti, i pazienti anziani possono presentare riduzione dell'acuità visiva, tremori muscolari e limitazione della mobilità articolare, tutti fattori che possono comprometterne la capacità di prepararsi la giusta dose di insulina, di miscelarla in maniera precisa e di inocularsela poi correttamente. Tutto ciò determina errori fino al 10-20% nella dose di insulina somministrata (64) e spiega l'aumento del rischio di ipoglicemia insulinica osservato con il progredire dell'età (17).

L'impiego sempre più diffuso di insuline premiscelate e l'utilizzo nell'anziano di penne da insulina hanno con-

sentito sia di ottimizzare l'accuratezza della posologia insulinica, aumentando il compenso metabolico e riducendo il rischio ipoglicemico, sia di migliorare l'accettabilità del trattamento iniettivo da parte di pazienti non più giovani (65).

I modelli terapeutici sono quelli abitualmente impiegati anche nel soggetto non anziano. È possibile iniziare con una singola somministrazione di insulina ad azione intermedia (NPH) anche per introdurre con gradualità l'anziano paziente all'impiego dell'insulina (12, 27). Alcuni autori propongono di collocare al mattino la monosomministrazione per ridurre il rischio di ipoglicemie notturne che potrebbero determinarsi somministrando l'insulina prima di coricarsi (17), mentre altri sostengono che la somministrazione di insulina al bed-time è quella che più riduce il rischio di ipoglicemie (66). Una decisione basata sull'attenta valutazione, di caso in caso, della composizione e del "timing" dei pasti risulterà più opportuna di una scelta "a priori".

Spesso con una singola somministrazione di insulina non è possibile ottenere un buon controllo glicemico. In questi casi è possibile combinare l'insulina a una terapia con ipoglicemizanti orali a dosi sotto-massimali, sempre che essi non siano controindicati. Infatti, recenti metanalisi indicano che la terapia combinata è più sicura ed efficace di un trattamento con sola insulina (67, 68) rendendola particolarmente indicata proprio nei pazienti più anziani (67). Anche nella terapia combinata la somministrazione "bed time" dell'insulina NPH sembrerebbe associarsi a un minor rischio ipoglicemico e a un minor incremento ponderale (69). L'impiego della metformina (sempre che non siano presenti controindicazioni) sembra poter determinare un ulteriore miglioramento del controllo glicemico riducendo nel contempo il rischio di ipoglicemie (70). Ulteriori progressi nella terapia combinata sembrano derivare dal recente impiego dell'insulina glargina al posto dell'insulina NPH (71, 72), anche se non sono ancora disponibili dati su pazienti anziani. Comunque, se gli schemi di terapia combinata non risultano sufficienti a raggiungere gli obiettivi glicemici desiderati, non si dovrà esitare a utilizzare trattamenti insulinici a dosi multiple giornaliere. Questi risulteranno necessari nell'anziano che presenti condizioni generali scadenti, gravi patologie intercorrenti, inappetenza, sottopeso, apporto alimentare incostante e/o imprevedibile. In questi casi sarà opportuno somministrare boli di insulina regolare ai pasti, eventualmente impiegando analoghi ad azione rapida più direttamente associabili ai pasti e la cui minore durata d'azione può rappresentare un vantaggio in pazienti defedati con notevoli rialzi gli-

cemici postprandiali, ma a elevato rischio di ipoglicemia nei periodi interprandiali.

Sebbene sia stato detto che il trattamento insulinico nell'anziano è "un'arma a doppio taglio" (66), il rischio ipoglicemico non può diventare "una scusa per un cattivo controllo glicemico" (67). Occorrerà invece informare paziente e familiari sui comportamenti da adottare per evitare, riconoscere e contrastare gli episodi ipoglicemici, insistendo sull'opportunità dell'automonitoraggio glicemico domiciliare (74, 75). **Conclusioni**

Il diabete di tipo 2 è una patologia diffusa nella popolazione anziana e sempre più frequente diverrà negli anni a venire. Spesso non diagnosticato, il diabete nell'anziano è comunque pericoloso, fin troppo sottovalutato e mai di facile trattamento.

È stato detto che tutto ciò rende la cura dei diabetici anziani un'esperienza stimolante che dà soddisfazioni" (16) ma è ancora necessario chiarire "le molte incertezze nella comprensione della patogenesi e nel trattamento del diabete nell'età avanzata" (15).

È esperienza comune di chi vive la quotidianità della pratica clinica che le condizioni biologiche di un soggetto anziano spesso non correlano con l'età anagrafica e le potenziali alterazioni età-dipendenti delle funzioni d'organo in alcuni pazienti possono verificarsi prima (o più tardi) che in altri.

Pertanto, nessuna terapia può essere considerata sicura *a priori* nel diabetico anziano, ma nessuna terapia può essergli negata *a priori* con il solo criterio dell'età avanzata (17).

Abbiamo oggi a disposizione nuovi antidiabetici orali che vanno ad aggiungersi al nostro arsenale terapeutico. Ciò consente di arricchire le scelte terapeutiche con nuove possibilità e permette di meglio adattare ogni singolo trattamento alle personali necessità di ciascun paziente.

## Bibliografia

1. Finucane P, Popplewell P: Diabetes mellitus and impaired glucose regulation in old age: the scale of the problem. In: Sinclair AJ, Finucane P (Eds): Diabetes in old age, Second Edition. J. Wiley and sons Ltd., Chichester, New York, Brisbane, Singapore, Toronto, 2001, p. 3-16
2. Garancini MP: L'epidemiologia del diabete non-insulino-dipendente e della ridotta tolleranza al glucosio. In: Vaccaro O, Bonora E, Bruno G, Garancini MP, Muntoni S (Eds): Il diabete in Italia. Editrice Kurtis, Milano, 1996, p. 17-30
3. The DAI study group: The DAI prospective study on

- macrovascular complications in patients with type 2 diabetes. Characteristics of the study population. *Ann Ist Super Sanità* **37**, 289-296, 2001
4. The DECODE study group: Age and sex-specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 13 european cohorts. *Diabetes Care* **26**, 61-69, 2003
  5. Zimmet P, McCarty D: The NIDDM epidemic: global estimates and projections – a look into the crystal ball. *IDF Bulletin* **40**, 8-16, 1995
  6. O'Rahilly S: Non-insulin dependent diabetes mellitus: the gathering storm. *BMJ* **314**, 955-959, 1997
  7. Harris MI: Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. *Diabetes Care* **16**, 642-652, 1993
  8. Rosso D, Campagna S, Di Stefano F, Romano G, Maugeri D, Maggi S, Motta M, Catanzaro S, Carnazzo G: Prevalence of diabetes mellitus in a sample of the elderly population of the city of Catania. *Arch Gerontol Geriatr* **27**, 223-235, 1998
  9. Barrett-Connor E, Ferrara A: Isolated postchallenge hyperglycaemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo study. *Diabetes Care* **21**, 1236-1239, 1998
  10. Sinclair AJ: Issues in the initial management of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. In: Sinclair AJ, Finucane P (Eds): *Diabetes in old age*, Second Edition. J. Wiley and Sons Ltd., Chichester, New York, Brisbane, Singapore, Toronto, 2001, p. 155-164
  11. Brown DF, Jackson TW: Diabetes: Tight control in a comprehensive treatment plan. *Geriatrics* **49**, 24-36, 1994
  12. Singh I, Marshall MC Jr: Diabetes mellitus in the elderly. *Endocrin Metab Clin* **24**, 255-272, 1995
  13. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyölä K, Laakso M: NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* **43**, 360-367, 1994
  14. Katakura M, Naka M, Kondo T, Nishii N, Komatsu M, Sato Y, Yamauchi K, Hiramatsu K, Ikeda M, Aizawa T, Hashizume K: Prospective analysis of mortality, morbidity and risk factors in elderly diabetic subjects. *Diabetes Care* **26**, 638-644, 2003
  15. Meneilly GS, Tessier D: Diabetes in the elderly. *Diabetic Med* **12**, 949-960, 1995
  16. Peters AL, Davidson MB: Aging and diabetes. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P (Eds): *International textbook of diabetes mellitus*, 2nd Edition. J. Wiley & Sons Ltd. Chichester, New York, Brisbane, Toronto, 1997, p. 1152-1176
  17. Morley JE, Perry II HM: The management of diabetes mellitus in older individuals. *Drug* **41**, 548-565, 1991
  18. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* **25** (suppl 1), S33-S49, 2002
  19. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* **26** (suppl 1), S33-S50, 2003
  20. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* **27** (suppl 1), S15-S35, 2004
  21. Sinclair AJ: Diabetes in old age: changing concepts in the secondary care arena. *J R Coll Physicians London* **34**, 240-244, 2000
  22. Sinclair AJ, Bayer AJ: All Wales Research in Elderly (AWARE) Diabetes Study. Department of Health Report 121/3040 London: UK Government Publications, 1998
  23. Veterans Health Administration: Guidelines for the management of diabetes mellitus. [www.opq.med.va.gov/cpg/DM/G/DMv2.2c.doc](http://www.opq.med.va.gov/cpg/DM/G/DMv2.2c.doc); accessed december 2003
  24. Gregorio F, Marchini L, Filippini P, Notaristefano A, Carloni C, Pioda GB, Ambosi F: Sport e diabete non insulinodipendente: effetti di un programma di allenamento aerobico sul controllo glicemico e sull'assetto lipidico. *Med Sport* **40**, 31-36, 1987
  25. Schwartz RS: Exercise training in treatment of diabetes mellitus in the elderly patients. *Diabetes Care* **13** (suppl 2), 77-85, 1990
  26. Bijlstra PJ, Lutterman JA, Russel FGM, Thien T, Smits P: Interaction of sulphonylurea derivatives with vascular ATP-sensitive potassium channels in humans. *Diabetologia* **39**, 1083-1090, 1996
  27. Sinclair AJ: Diabetes in old age. In: Pickup J, Williams G (Eds): *Textbook of Diabetes*, 3rd ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford-London-Edinburgh, 2003, p. 67.1-67.18.
  28. Chehade JM, Mooradian AD: Drug therapy: current and emerging agents. In: Sinclair AJ, Finucane P (Eds): *Diabetes in old age*, Second Edition. J. Wiley and Sons Ltd., Chichester, New York, Brisbane, Singapore, Toronto, 2001, p. 200-214
  29. Jennings AM, Wilson RM, Ward JD: Symptomatic hypoglycemia in NIDDM patients treated with oral hypoglycemic agents. *Diabetes Care* **12**, 203-208, 1989
  30. Tessier D, Dawson K, Tétrault JP, Bravo G, Meneilly GS: Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. *Diabetic Med* **11**, 974-980, 1994
  31. McAulay V, Frier BM: Hypoglycaemia. In: Sinclair AJ, Finucane P (Eds): *Diabetes in old age*, Second Edition. J. Wiley and Sons Ltd., Chichester, New York, Brisbane, Singapore, Toronto, 2001, p. 134-152
  32. Varas-Lorenzo C, Rueda de Castro AM, Maguire A, Miret M, Blanch C: Cardiovascular comorbidity in the U.S. elderly population with renal and glucose metabolism impairment: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Pharmacoeconomics Drug Saf* **11**, S53-S55, 2002
  33. Van Staa T, Aghajani L, Monette J: Rates of hypoglycemia in users of sulfonylureas. *J Clin Epidemiol* **50**, 735-741, 1997
  34. Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A, Edoute Y: Drug induced hypoglycemic coma in 102 diabetic patients. *Arch Intern Med* **159**, 281-284, 1999
  35. Kramer W, Müller G, Girbig F, Gutjahr U, Kowalewski S, Hartz D, Summ HD: Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the  $\beta$ -cell sulfonylurea receptor. II photoaffinity labeling of a 64 kDa protein by [<sup>3</sup>H]glimepiride. *Biochem Biophys Acta* **1191**, 278-290, 1994

36. Müller G, Hartz D, Pünter J, Oekonomopoulos R, Kramer W: Differential interactions of glimepiride and glibenclamide with the  $\beta$ -cell sulfonylurea receptor. I Binding characteristics. *Biochem Biophys Acta* **1191**, 267-277, 1994
37. Draeger KE, Wernicke-Panten K, Lornp KJ, Schüller E, Robkamp R: Long term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride (Amaryl®): a double-blind comparison with glibenclamide. *Horm Metab Res* **28**, 419-425, 1996
38. Gregorio F, Ambrosi F, Cristallini S, Pedetti M, Filippini P, Santeusano F: Therapeutical concentrations of tolbutamide, glibenclamide, gliclazide and gliquidone at different glucose levels: *in vitro* effects on pancreatic A- and  $\beta$ -cell function. *Diab Res Clin Pract* **18**, 197-206, 1992
39. Gregorio F, Ambrosi F, Cristallini S, Filippini P, Santeusano F: Effects of glimepiride on insulin and glucagon release from isolated rat pancreas at different glucose concentrations. *Acta Diabetol* **33**, 25-29, 1996
40. Rosenkranz B, Profozic V, Metelko Z, Mrzljak V, Lange C, Malerczyk V: Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment. *Diabetologia* **39**, 1617-1624, 1996
41. Rosentstock J, Samols E, Muchmore DB, Schneider J, The Glimepiride Study Group: Glimepiride, a new once-daily sulfonylurea. *Diabetes Care* **19**, 1194-1199, 1996
42. Balfour JA, Faulds D: Repaglinide. *Drugs & Aging* **13**, 173-180, 1998
43. Gregorio F, Ambrosi F, Boemi M, Carle F, Filippini P: Effects of S 21403 on hormone secretion from isolated rat pancreas at different glucose concentrations. *Europ J Pharmacol* **456**, 141-147, 2002
44. Damsbo P, Marbury TC, Hatorp V, Clauson P, Müller PG: Flexible prandial glucose regulation with repaglinide in patients with type 2 diabetes. *Diab Res Clin Pract* **45**, 31-39, 1999
45. Owens DR: Repaglinide – Prandial glucose regulator: a new class of oral antidiabetic drugs. *Diabetic Med* **15**, S28-S36, 1998
46. Del Prato S, Heine RJ, Keilson L, Guitar C, Shen SG, Emmons RP: Treatment of patients over 64 years of age with type 2 diabetes. Experience from nateglinide pooled database retrospective analysis. *Diabetes Care* **26**, 2075-2080, 2003
47. DeFronzo RA: Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* **131**, 281-303, 1999
48. Gregorio F, Santeusano F: Le biguanidi: aspetti farmacologici ed impiego clinico. *Giorn Ital Diabetol* **13**, 43-60, 1993
49. Peters AL, Davidson MB: Aging and diabetes. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P (Eds). *International textbook of diabetes mellitus*. J. Wiley and Sons Ltd., Chichester, New York, Brisbane, Toronto, 1992, p. 1104-1128
50. Lucis OJ: The status of metformin in Canada. *Can Med Assoc J* **128**, 24-26, 1983
51. UKPDS Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* **353**, 854-865, 1998
52. Chalmers J, Brown IRF, McBain AM, Campbell IW: Metformin: is its use contraindicated in elderly? *Pract Diabetes* **9**, 51-53, 1992
53. Gregorio F, Ambrosi F, Filippini P, Manfrini S, Testa I: Is metformin safe enough for ageing type II diabetic patients? *Diabete Metab* **22**, 43-50, 1996
54. Gregorio F, Ambrosi F, Manfrini S, Velussi M, Carle F, Testa I, Merante D, Filippini P: Poorly controlled elderly type 2 diabetic patients: the effects of increasing sulphonylurea dosages or adding metformin. *Diabetic Med* **16**, 1016-1024, 1999
55. Sulkin TV, Bosman D, Krentz AJ: Contraindications to metformin therapy in patients with NIDDM. *Diabetes Care* **20**, 925-928, 1997
56. Holstein A, Nahrwold D, Hinze S, Egberts EH: Contraindications to metformin therapy are largely disregarded. *Diabetic Med* **16**, 692-696, 1999
57. Bailey CJ: Biguanides and NIDDM *Diabetes Care* **15**, 755-772, 1992
58. Ovalle F, Ovallaie-Berumen JF: Thiazolidinedioni: a review of their benefits and risks. *South Med J* **95**, 1187-1194, 2002
59. Gillies PS, Dunn CJ: Pioglitazone. *Drugs* **60**, 333-343, 2000
60. Wagstaff AJ, Goa KL: Rosiglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drug* **62**, 1805-1837, 2002
61. Horikoshi H, Hashimoto T, Fujiwara T: Troglitazone and emerging glitazones: new avenues for potential therapeutic benefits beyond glycemic control. *Prog Drug Res* **54**, 191-212, 2000
62. Eckland DA, Danhof M: Clinical pharmacokinetics of pioglitazone. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **108**, S234-S242, 2000
63. Santeusano F, Compagnucci P: A risk-benefit appraisal of acarbose in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drug Safety* **11**, 342-444, 1994
64. Puxty JAM, Hunter DM, Burr WA: Accuracy of insulin injection in elderly patients. *Br Med J* **287**, 1762, 1983
65. Coscelli C, Calabrese G, Fedele D, Pisu E, Calderini C, Bistoni P: Use of premixed insulin among the elderly. *Diabetes Care* **15**, 1628-1630, 1992
66. Niskanen L: Insulin treatment in elderly patients with non insulin-dependent diabetes mellitus. A double-edged sword? *Drug Aging* **8**, 183-192, 1996
67. Johnson JL, Wolf SL, Kebadi UM: Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* **156**, 259-264, 1996
68. Yki-Jarvinen H: Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* **24**, 758-767, 2001
69. Soneru IL, Agrawal L, Murphy JC, Lawrence AM, Abaira C: Comparison of morning or bedtime insulin with and without glyburide in secondary sulfonylurea failure. *Diabetes Care* **16**, 896-901, 1993

70. Wulffelé MG, Kooy A, Lehert P, Bets D, Ogterop JC, Van der Burg BB, Douker AJM, Stehouwer CDA: Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* **25**, 2133-2140, 2002
71. Ridde MC, Rosenstock JR, Gerich J on behalf of the Insulin Glargine 4002 Study Investigators: The treat-to-target trial, randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* **26**, 3080-3086, 2003
72. Dunn CJ, Plosker GL, Keating GM, McKeage K, Scott LJ: Insulin glargine: an update review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* **63**, 1743-1778, 2003
73. Saleh M, Grunberg G: Hypoglycemia: an excuse for a poor glycemic control? *Clinical Diabetes* **19**, 161-176, 2001
74. Evans JMN, Newton RW, Ruta DA, McDonald TM, Stevenson RJ, Morris AD: Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycemic control: an observational study with diabetes database. *BMJ* **319**, 83-86, 1999
75. Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, D'Agostino RB Jr, Ferrara A, Liu J, Selby JV: Self-monitoring blood glucose and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanent Diabetes Registry. *Am J Med* **111**, 1-9, 2001

---

*Corrispondenza a: Dott. Franco Gregorio, Centro di Malattie Metaboliche e Diabetologia, Ospedale "E. Profili" di Fabriano, Via S. Scala 26, 60044 Fabriano (AN)*

*Pervenuto in Redazione il 22/3/2004 - Accettato per la pubblicazione il 20/7/2004*