

## Tollerabilità e sicurezza: parole chiave nella terapia del diabete nell'anziano

AGOSTINO CONSOLI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinologia, Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università di Chieti.

Evento aziendale MSD/SIGMA-TAU

Riccione, 13 marzo 2017

### Un paziente reale

A volte, piuttosto che cominciare da una serie di dati, grafici e diagrammi, risulta più utile descrivere il caso di un paziente reale. Per esempio, ho recentemente visitato un **individuo di 75 anni caratterizzato da uno stato di salute relativamente compromesso**. Questo paziente, a cui nel 2008 viene diagnosticato un diabete mellito di tipo 2, presentava al momento della diagnosi un valore di emoglobina glicata (HbA1c) pari al 7,9%, motivo per cui era stato sottoposto a un trattamento a base di metformina, prima di essere perso di vista.

Quando, a distanza di anni, si ripresenta in ambulatorio, la situazione clinica è la seguente:

- il livello di HbA1c è ulteriormente aumentato (8,2%);
- la glicemia a digiuno è superiore ai 200 mg/dl;
- l'indice di massa corporea è pari a 31 (tipico per i pazienti di quell'età affetti da diabete di tipo 2);
- presenta una retinopatia background;
- una funzione renale che comincia a manifestare una certa sofferenza (GFR: 65 ml/min);
- un'ipertensione arteriosa trattata positivamente con un bloccante del recettore per l'angiotensina (ARB);
- una lombalgia che gli impedisce di deambulare con una postura corretta;
- presenta infine un blocco di branca destro all'elettrocardiogramma, pur non essendo mai stato vittima di un evento cardiaco maggiore.

La domanda che un medico si pone in una situazione del genere, con un paziente sottoposto a terapia a base di metformina probabilmente inefficace da molto tempo, è: cosa fare?

### La scelta della terapia di seconda linea

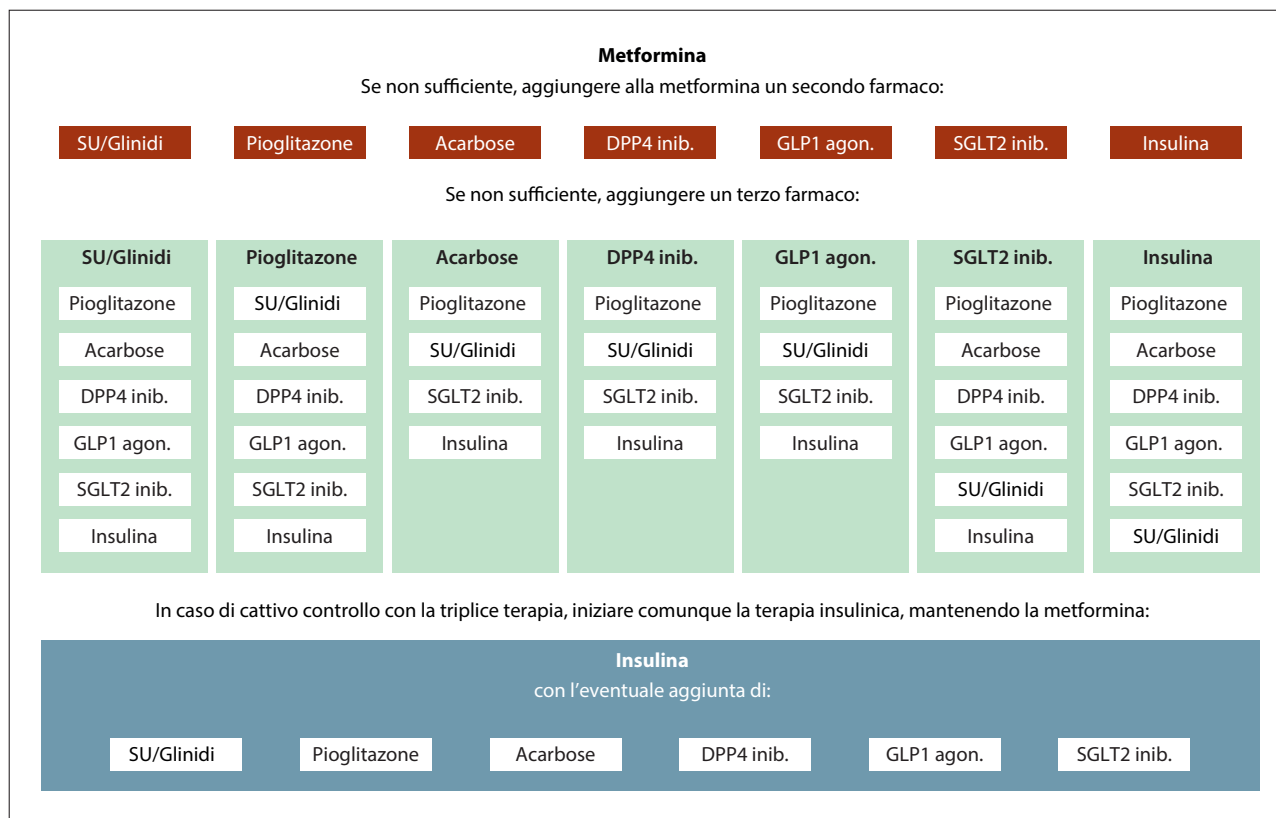
In questi casi il range di opzioni di scelta disponibili comprende l'aggiunta di: una sulfonilurea, un inibitore della dipeptidil-peptidasi IV (DPP-4i), pioglitazone, un inibitore del cotrasportatore sodio glucosio di tipo 2 (SGLT-2i), un agonista del recettore del glucagone di tipo peptide-1 (GLP-1ar) o insulina basale.

Solitamente, nel momento in cui si elencano queste possibilità in contesti di formazione o confronto

tra esperti, nessuno dichiara come scelta preferenziale quella delle sulfoniluree. Eppure, come si evince dai dati provenienti dall'Osservatorio ARNO Diabete Anziani<sup>1</sup>, questa scelta terapeutica è invece prevalente. Vengono infatti prescritte in totale al 23,2% dei soggetti trattati con farmaci antidiabetici, un dato che aumenta all'aumentare dell'età dei pazienti considerati (per es., % dei pazienti trattati con metformina e sulfoniluree sul totale dei pazienti trattati con farmaci antidiabetici: 65-69 anni= 6,3%; 70-74 anni= 7,7%; 75-79= 8,7%; 80-84 anni= 9,4%; >85 anni= 10,4%). Sembra quindi che si stia procedendo a ritroso, piuttosto che in avanti. Tuttavia, se si guarda alle linee-guida relative al trattamento del diabete mellito di tipo 2 dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e della Società Italiana di Diabetologia (SID)<sup>2</sup> (figura 1) ci si rende conto che, in realtà, queste lasciano al medico ampi spazi di manovra, purché si raggiunga un determinato obiettivo target per il paziente. Non esiste infatti un grading nella figura che descriva le opportunità associate alla prescrizione di uno specifico farmaco.

Nel momento in cui ci si trova a dover trattare un paziente come quello descritto sopra, esistono dei fattori che devono essere presi in considerazione e che possono aiutare a compiere la scelta terapeutica migliore. Il primo di questi è **la facilità di somministrazione**. Pazienti di questo tipo faticano a trovare le motivazioni necessarie a impegnarsi per comprendere e seguire un protocollo terapeutico complesso, così come ai clinici manca spesso il tempo per fornire spiegazioni esaustive. Similmente, la scelta non può prescindere dalla **sicurezza del farmaco e** dalla sua **tollerabilità**. Perché un paziente come quello descritto si trova in una situazione in cui la patologia non produce ancora dei sintomi percepibili e, quindi, nel caso in cui la terapia dovesse risultare fastidiosa, le probabilità di aderenza al trattamento andrebbero a ridursi drasticamente. Infine, la scelta dovrebbe essere ovviamente guidata dalle **prove di efficacia** associate alle varie opzioni. Si prendano in considerazione le linee-guida dell'American Diabetes Association (ADA)<sup>4</sup>, sostanzialmente simili a quelle citate in precedenza.

Per quanto riguarda la facilità, una delle possibilità che i pazienti di questo tipo tendono a voler evitare sono le iniezioni. Di conseguenza, possono essere esclusi dal ventaglio delle opzioni terapeutiche tutti i farmaci che prevedono questa tipologia di sommi-



**Figura 1.** Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016. Fonte: AMD-SID.

nistrazione, come l'insulina basale e gli agonisti del recettore del GLP-1 (figura 2).

Allo stesso modo, si possono eliminare tutte le opzioni che richiedono una titolazione. Questo perché diventerebbe oneroso per il paziente in questione misurare frequentemente il livello di glicemia al fine di decidere, per esempio, quale dose di una sulfonilurea assumere affinché questa risulti efficace senza esporlo al rischio di ipoglicemia. Quindi, dal punto di vista della semplicità del protocollo terapeutico possiamo escludere anche le sulfoniluree dal range delle opzioni terapeutiche indicate per il paziente in questione, per la loro necessità di essere titolate (figura 2).

Passiamo quindi alla sicurezza. Com'è noto, uno dei valori fondamentali della missione di ogni medico è il cosiddetto *primum non nocere*: principio che in molti credono, erroneamente, essere parte del giuramento di Ippocrate, ma la cui paternità risale probabilmente a Thomas Sydenham – medico inglese del 1600 – che per primo lo incluse tra i principi a cui deve ispirarsi un medico. La cosa più importante da fare, con un paziente come quello descritto in precedenza, è quindi scegliere una terapia di seconda linea che non comporti reazioni avverse significative. Questo è un fattore determinante per una patologia come il diabete che può non avere un impatto immediato sulla percezione

di chi ne è affetto. Anche dal punto di vista della sicurezza è quindi sconsigliato optare per le sulfoniluree, a causa del rischio associato di ipoglicemia. Infatti, come dimostrato da Eriksson et al.<sup>5</sup> (figura 3) in un recente studio di real life basato su 52.760 pazienti, i soggetti sottoposti a metformina più una sulfonilurea risultano caratterizzati da tassi di ipoglicemia severa doppi rispetto a quelli sottoposti a metformina più un inibitore della DPP-4 (tasso annuale medio di incidenza cruda per 1000 pazienti: 2,0 vs 0,8, rispettivamente).

Esistono tuttavia anche ulteriori dati epidemiologici relativi ai rischi associati all'assunzione di sulfoniluree. Per esempio, Li et al.<sup>6</sup> hanno analizzato il rischio cardiovascolare in un gruppo di 4.902 donne affette da diabete mellito di tipo 2 senza una storia pregressa di malattie cardiovascolari (tabella 1). Se si guarda al rischio totale, a prescindere dal modello preso in considerazione, dai risultati emerge un aumento significativo del 30% del rischio per le pazienti sottoposte a terapia a base di sulfoniluree, rispetto a quelle non sottoposte a questo trattamento. Inoltre, lo stesso effetto si manifesta anche se si prendono in considerazione solo le malattie coronariche, dove il rischio risulta maggiore anche del 50% per le pazienti esposte a sulfoniluree, a prescindere dal modello considerato. Per quanto riguarda l'ictus invece, l'effetto non risulta significativo.

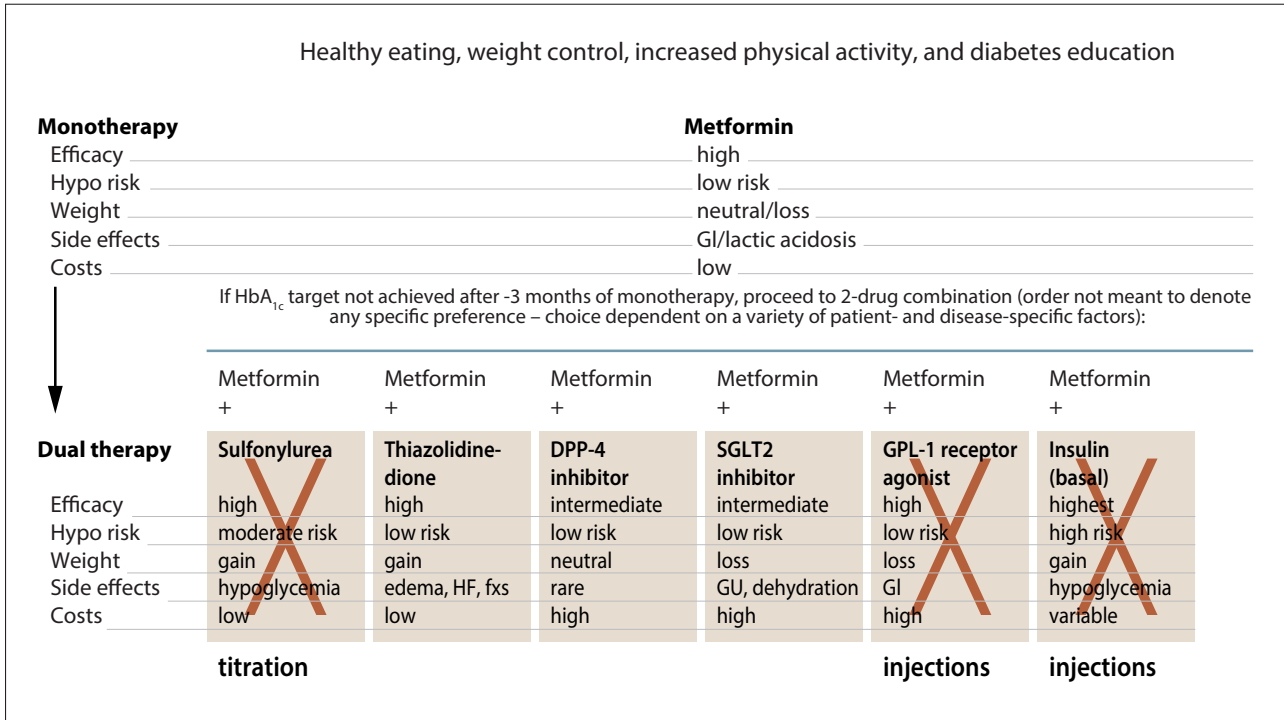


Figura 2. Opzioni terapeutiche previste tenendo presente la semplicità del protocollo. Modificata da Chamberlain et al.<sup>4</sup>.

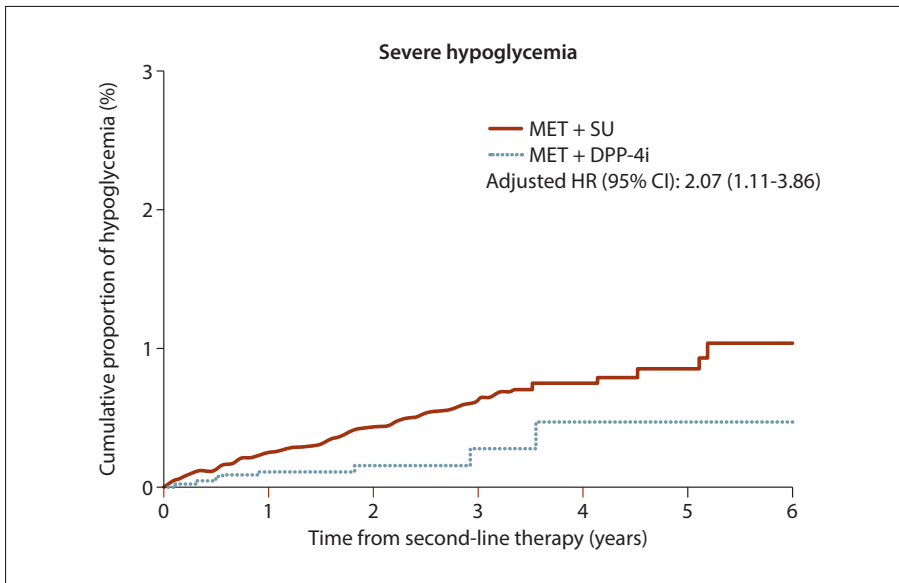


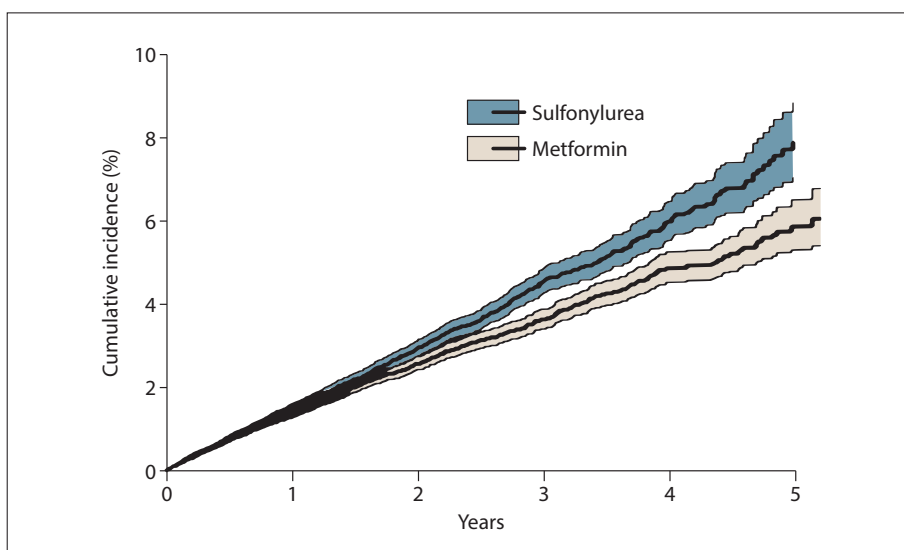
Figura 3. Tassi di ipoglicemia di soggetti sottoposti a metformina più una sulfonilurea. Modificato da Eriksson et al.<sup>5</sup>.

Anche altre ricerche di natura osservazionale hanno indagato le reazioni avverse associate a una terapia antidiabetica a base di sulfoniluree. Roumie et al.<sup>7</sup>, per esempio, hanno analizzato in uno studio retrospettivo il rischio di ictus, infarto miocardico e morte in una popolazione di 253.690 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 e trattati inizialmente con sulfoniluree (98.665 pazienti) o metformina (155.025 pazienti) (figura 4).

Come è possibile vedere dalla figura, i pazienti sottoposti a monoterapia a base di sulfoniluree hanno una maggiore probabilità nel tempo di andare incontro a eventi cardiovascolari e morte, rispetto ai pazienti sottoposti a monoterapia con metformina. Un'ulteriore meta-analisi, realizzata da Pladevall et al.<sup>8</sup>, ha preso in considerazione il rischio cardiovascolare associato all'uso di diversi farmaci antidiabetici, tra cui glitazonici, metformina e sulfoniluree. Anche

**Tabella 1.** Risk of incident cardiovascular diseases during 5-10 years of follow-up according to current use of sulfonylurea.

	Duration of sulfonylurea (years)				P for trends	Yes vs. no
	No	1-5	6-10	>10		RR (95% CI), P
<b>Total CVD</b>						
Person-years	14,399	11,996	4,438	2,924		19,358 vs. 14,399
Number of cases	122	126	51	40		217 vs. 122
Incident rate (per 10 <sup>5</sup> person-years)	847	1,050	1,149	1,368		1,121 vs. 847
Adjusted RR (95% CI)						
Model 1		1.25 (0.97-1.61)	1.37 (0.98-1.90)	1.61 (1.12-2.31)	0.006	1.33 (1.07-1.67), P = 0.01
Model 2		1.25 (0.97-1.62)	1.36 (0.98-1.90)	1.60 (1.11-2.30)	0.007	1.33 (1.06-1.67), P = 0.01
Model 3		1.20 (0.91-1.58)	1.39 (0.98-1.98)	1.64 (1.11-2.40)	0.007	1.31 (1.01-1.68), P = 0.04
Model 4		1.20 (0.91-1.58)	1.40 (0.98-1.99)	1.65 (1.12-2.43)	0.007	1.31 (1.01-1.68), P = 0.04
<b>CHD</b>						
Number of cases	62	72	30	27		129 vs. 62
Incident rate (per 10 <sup>5</sup> person-years)	431	600	676	923		666 vs. 431
Adjusted RR (95% CI)						
Model 1		1.40 (0.99-1.97)	1.55 (1.00-2.40)	2.15 (1.36-3.39)	0.001	1.55 (1.14-2.10), P = 0.005
Model 2		1.37 (0.97-1.94)	1.52 (0.97-2.36)	2.10 (1.32-3.34)	0.002	1.51 (1.11-2.06), P = 0.009
Model 3		1.24 (0.85-1.81)	1.50 (0.94-2.40)	2.08 (1.27-3.39)	0.003	1.41 (1.01-1.99), P = 0.047
Model 4		1.24 (0.85-1.81)	1.51 (0.94-2.42)	2.15 (1.31-3.54)	0.002	1.42 (1.01-2.00), P = 0.04

**Figura 4.** Rischio di ictus, infarto miocardico e morte in una popolazione di pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 trattati con sulfoniluree o metformina. Modificato da Roumie et al.<sup>7</sup>.

in questo caso, dai dati riguardanti le sulfoniluree emerge un rischio aumentato per i pazienti esposti a questa classe di farmaci, rispetto a quelli che facevano uso di altre terapie. Quindi, per quanto non esista un Cardiovascular Outcome Trial (CVOT) relativo alle

sulfoniluree (non era richiesto al momento della loro introduzione), i vari dati che si stanno accumulando permettono di concludere che non ci troviamo in una situazione di “not risky at all”, come, per esempio, nel caso degli inibitori della DPP-4 nelle varie formula-

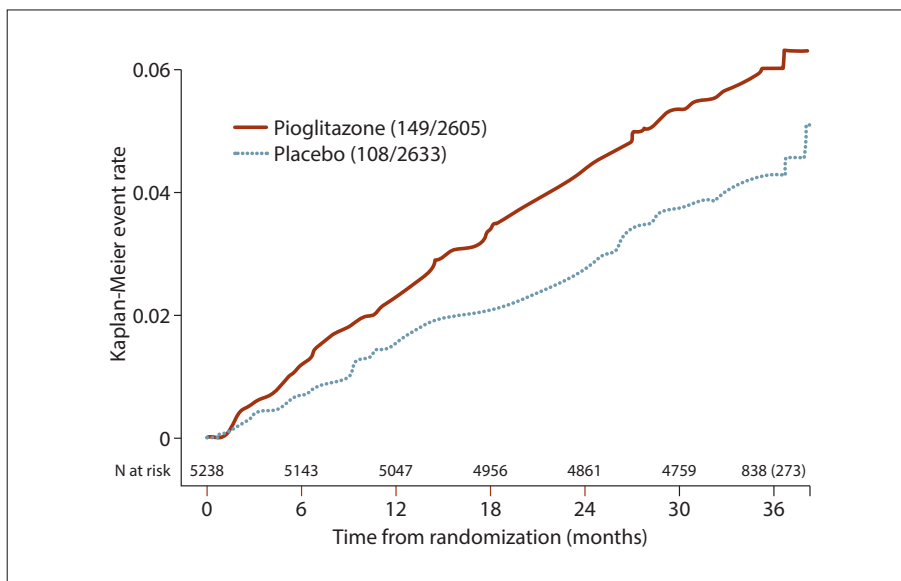
zioni. Al contrario, sembra invece che si vada verso un aumento progressivo della pericolosità. Anche dal punto di vista della sicurezza, **le sulfoniluree possono quindi essere escluse dal range delle opzioni terapeutiche.**

Rimangono i tiazolidinedioni, anch'essi, come è noto, non immuni da effetti collaterali. Ciò nonostante, io sono tra coloro che credono che non debbano essere eliminati. Credo invece che il pioglitazone sia un farmaco enormemente interessante e con grandi potenzialità, soprattutto per la sua capacità di modulare la trascrizione genica. Purtroppo, questa modulazione non produce tutti i risultati positivi che si vorrebbero vedere, anche perché, nel momento in cui si va a interferire con la trascrizione genica, è spesso impossibile sapere con certezza cosa si sta realmente facendo. A dimostrazione di questo, Loke et al.<sup>9</sup> hanno realizzato uno studio che aveva l'obiettivo di analizzare il rischio di fratture in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 sottoposti a una terapia a base di tiazolidinedioni. Dai risultati è emerso che l'utilizzo a lungo termine di tiazolidinedioni si associa, per le donne, a un rischio doppio di fratture ossee. Tuttavia, questo effetto non è risultato significativo per i pazienti di sesso maschile. Quindi, dal momento che il nostro paziente di riferimento è un uomo, potremmo anche tenere in considerazione un farmaco come il pioglitazone. Allo stesso tempo, per quanto il pioglitazone sia stato (grazie al PROactive study) il primo farmaco associato a una diminuzione del rischio cardiovascolare in soggetti affetti da diabete mellito 2 che avevano già avuto un evento cardiovascolare<sup>10</sup>, questo farmaco può associarsi a un pericoloso aumento del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco<sup>11</sup> (figura 5). Pur non essendo disponibili prove a supporto di questa conclusione, è tuttavia evidente che, all'aumentare dell'età e al diminuire della capacità contrattile del cuore, può aumentare il rischio di andare incontro a un evento cardiovascolare. Per

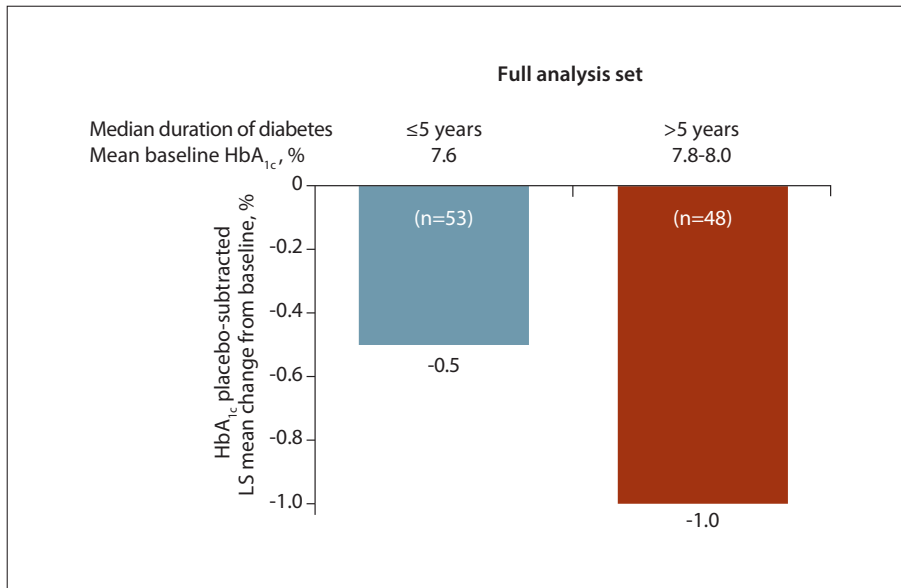
questo motivo, dal momento che il nostro obiettivo è quello di garantire al paziente a cui stiamo facendo riferimento, che è anziano, il trattamento più sicuro a disposizione, è possibile escludere anche il pioglitazone dalle scelte percorribili.

A questo punto, avendo proceduto per successive eliminazioni, rimangono gli inibitori della DPP-4 e gli inibitori del SGLT2. Bisogna quindi chiedersi se questi farmaci siano efficaci, in particolare nell'anziano. Fortunatamente, diverse evidenze consentono di rispondere positivamente. Si prenda il caso del sitagliptin, un inibitore della DPP-4. Barzilai et al.<sup>12</sup> hanno esaminato in un trial randomizzato-controllato l'efficacia e la tollerabilità associate a una monoterapia a base di sitagliptin in un gruppo di 206 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 ed età superiore a 65 anni. I risultati hanno messo in evidenza un **effetto ipoglicemizzante significativo per il sitagliptin rispetto al placebo**, effetto che risulta inoltre più pronunciato nei pazienti con una storia di malattia più lunga. Ciò è significativo in quanto spesso si tende a pensare che terapie di questo tipo non siano efficaci in soggetti anziani i quali, nella maggior parte dei casi, hanno una maggiore durata di malattia. Tuttavia, questa idea sembra dipendere principalmente da un preconcetto di natura ideologica in quanto non trova riscontro in nessun trial di fase 2, fase 3 o fase 4. Questo, sia per quanto riguarda gli inibitori della DPP-4 sia per gli agonisti del recettore del GLP-1, la cui potenza ipoglicemizzante è sostanzialmente distribuita in maniera omogenea tra le diverse classi di durata di malattia (figura 6).

Sancito che gli inibitori della DPP-4 e gli inibitori del SGLT2 sono efficaci per i pazienti come quello a cui stiamo facendo riferimento, è necessario chiedersi quale sia il loro profilo di sicurezza, in assoluto e in relazione agli altri farmaci disponibili. Per farlo, è possibile partire dai dati relativi alla popolazione generale. Per esempio, Williams-Herman et al.<sup>14</sup> hanno



**Figura 5.** Il pioglitazone può associarsi a un aumento del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Modificato da Erdmann et al.<sup>11</sup>.



**Figura 6.** Sitagliptin nel paziente anziano con diabete di tipo 2. Modificato da Barzilay et al.<sup>12</sup>.

realizzato un'analisi della sicurezza e della tollerabilità di sitagliptin aggregando i dati provenienti da 19 studi clinici. Dai risultati non è emersa alcuna differenza, in termini di eventi avversi, tra soggetti esposti e non esposti alla terapia (tra cui erano compresi anche quelli che avevano ricevuto un placebo). Quindi, sostanzialmente, nella popolazione generale, la pericolosità di sitagliptin è paragonabile a quella di una molecola vuota. Tanto che, al momento del lancio del farmaco in molti espressero delle perplessità legate all'assenza di effetti collaterali, convinti che una molecola, in quanto attiva, dovesse per forza provocare delle reazioni avverse. Eppure, come ormai dimostrato da moltissimi studi, la tolleranza e la sicurezza di sitagliptin sono invece paragonabili a quelle di un placebo.

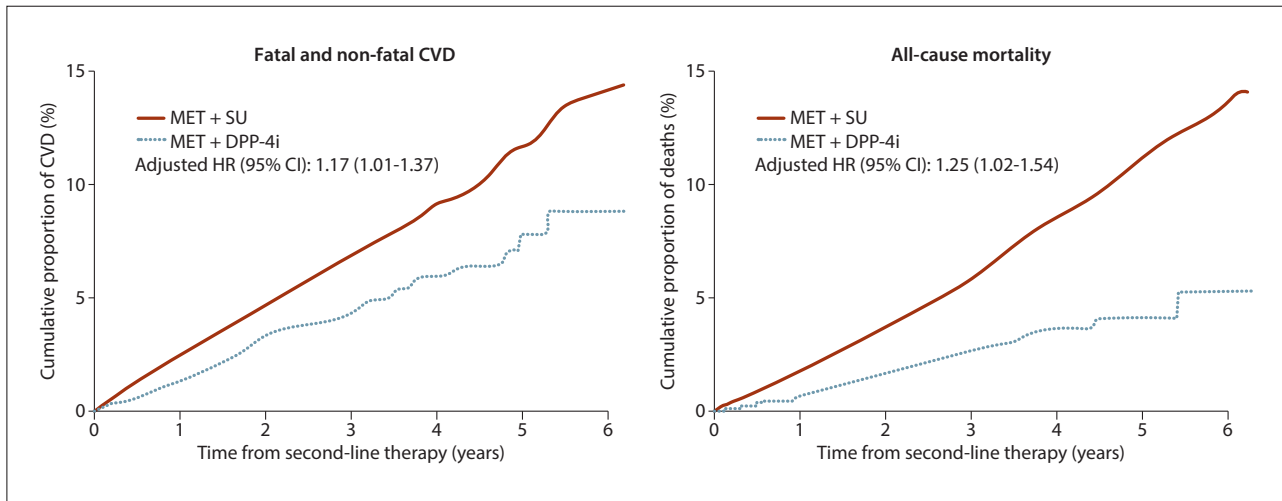
Lo stesso vale anche per gli inibitori del SGLT2 per i quali, a esclusione delle infezioni genitali, la tollerabilità nella popolazione generale è buona. Però, dal momento che il paziente di cui ci stiamo occupando ha 75 anni, è necessario analizzare i dati sui pazienti anziani, i quali sono più soggetti a disidratazione e per cui potrebbe essere sconsigliato somministrare questo tipo di farmaci. Round et al.<sup>15</sup> hanno aggregato i dati relativi a 25 studi per analizzare il profilo di sicurezza di sitagliptin in pazienti di età superiore a 65 anni. I risultati hanno messo in evidenza come, anche per questa specifica sottoclasse di pazienti, sitagliptin sia generalmente ben tollerato: i modesti eventi avversi non differiscono per numero e tipologia da quelli che si verificano in soggetti non esposti alla molecola.

Tuttavia, se si affronta la questione della sicurezza di queste molecole, è opportuno valutarne l'impatto anche rispetto alle altre scelte possibili. Per esempio, Eriksson et al.<sup>5</sup> hanno messo a confronto il rischio di malattie cardiovascolari fatali e non fatali e il rischio di morte per tutte le cause associati a una terapia a

base di metformina in combinazione con sulfoniluree (n=40.736) o inibitori della DPP-4 (n=12.024). Dai risultati è emerso che, per entrambi gli end point considerati, il rischio è maggiore per i pazienti sottoposti a terapia a base di metformina più sulfoniluree. Quindi, col passare degli anni dall'introduzione della terapia di seconda linea, **le sulfoniluree causano più malattie cardiovascolari fatali e non fatali e più decessi per tutte le cause rispetto agli inibitori della DPP-4** (figura 7).

Uno studio di Ou et al. ha invece analizzato le differenze tra pazienti sottoposti a metformina più sulfoniluree e metformina più inibitori della DPP-4, in termini di mortalità per tutte le cause, ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, ipoglicemia e eventi cardiovascolari maggiori (MACE), tra cui ictus ischemici e infarti del miocardio<sup>16</sup>. Tra tutti gli outcome considerati, **l'utilizzo in seconda linea degli inibitori della DPP-4 è risultato associato a un rischio minore di mortalità per tutte le cause**, MACE, ictus ischemici e ipoglicemia. In particolare, per quanto riguarda la mortalità per tutte le cause l'hazard ratio è risultato pari allo 0,63, dimostrativo di un rischio maggiore del 40% per i pazienti sottoposti a terapia di seconda linea a base di sulfoniluree. Si potrebbe obiettare che, essendo questi studi basati su dati provenienti da registri, vi potrebbe essere un bias per cui si tenderebbe a somministrare più frequentemente sulfoniluree ai pazienti più compromessi e inibitori della DPP-4 a quelli meno compromessi. Tuttavia, se anche questo fosse vero, dimostrerebbe solamente una tendenza da parte dei medici a trattare i pazienti più fragili con la terapia più pericolosa, che è esattamente quello che si dovrebbe evitare.

Dati ancora più confortanti provengono dallo studio TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin)<sup>17</sup> dove, per mandato dell'agenzia regolatoria che non voleva si verificasse un



**Figura 7.** Incidenza di malattie cardiovascolari fatali e non fatali e decessi causati da sulfoniluree. *Modificato da Eriksson et al.*<sup>5</sup>.

altro caso come quello del rosiglitazone, si è andati ad analizzare il profilo di sicurezza, relativo ai soggetti diabetici anziani e a elevato rischio cardiovascolare, di sitagliptin (versus placebo) in aggiunta a qualsiasi terapia di prima linea. Bethel et al.<sup>17</sup> hanno quindi valutato il rischio di diverse patologie, tra cui ovviamente i MACE, cercando di mantenere l'equipoise, ovvero la parità del livello di controllo tra soggetti esposti e non esposti alla terapia. Quello che ci si chiedeva era se il profilo di rischio associato all'esposizione al farmaco nella popolazione generale si riscontrasse anche nei soggetti anziani. Ed è proprio quello che è emerso dai risultati: per tutti gli outcome cardiovascolari considerati l'hazard ratio è compreso tra 0,99 e 1,01. Ciò dimostra che l'effetto della molecola è indistinguibile e la sicurezza cardiovascolare garantita.

Ma non si può considerare solamente il rischio cardiovascolare. Come detto in apertura, il paziente in questione soffre anche di una lombalgia che lo fa deambulare in posizione non corretta, con associata fragilità vertebrale. Il problema della debolezza ossea è un problema importante se si considerano pazienti anziani in quanto è fondamentale prevenire i danni associati a eventuali cadute. Josse et al.<sup>18</sup>, tuttavia, hanno analizzato in 14.671 pazienti dello studio TECOS il rischio di fratture ossee associate a una **terapia a base di sitagliptin**, mettendo in evidenza come questa **non si associ a un aumento dell'incidenza di fratture**.

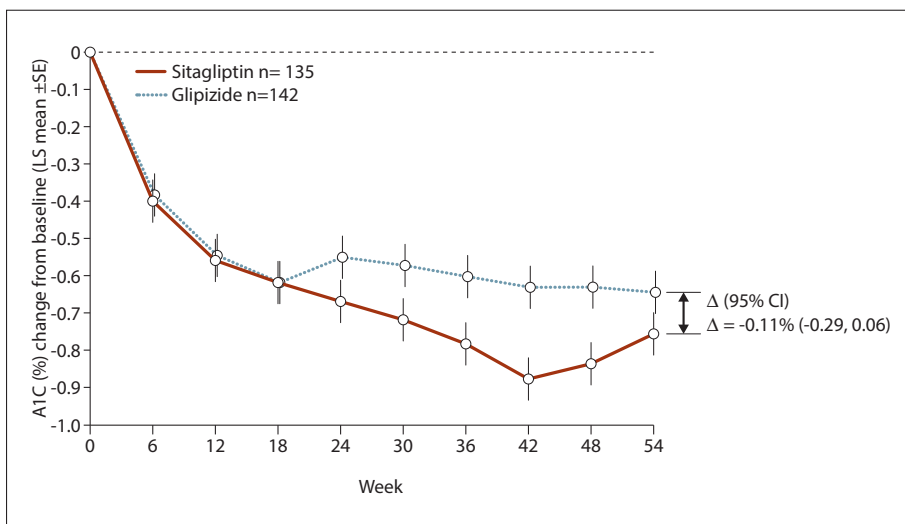
Un'altra condizione che si presenta spesso nel paziente anziano è una riduzione della funzione renale. Il paziente a cui si sta facendo riferimento, per esempio, risulta ancora ai limiti tra una riduzione moderata e una severa, avendo un valore di filtrato glomerulare pari a 65 ml/min. Prendendo in considerazione pazienti con un filtrato glomerulare maggiormente compromesso, Arjona Ferreira et al.<sup>19</sup> hanno messo a

confronto, in uno studio randomizzato su 426 soggetti, il **profilo di sicurezza di sitagliptin e di glipizide**. Dai risultati si vede come **sitagliptin permetta addirittura di ottenere un controllo migliore (figura 8), oltre a causare meno ipoglicemie**. Questo probabilmente perché per il timore di provocare un'ipoglicemia in soggetti con danno renale si tende a essere maggiormente prudenti con la titolazione di glipizide. Con sitagliptin, invece, la dose viene regolata in base al filtrato glomerulare per ottenere un risultato migliore, non per un potenziale rischio di ipoglicemia.

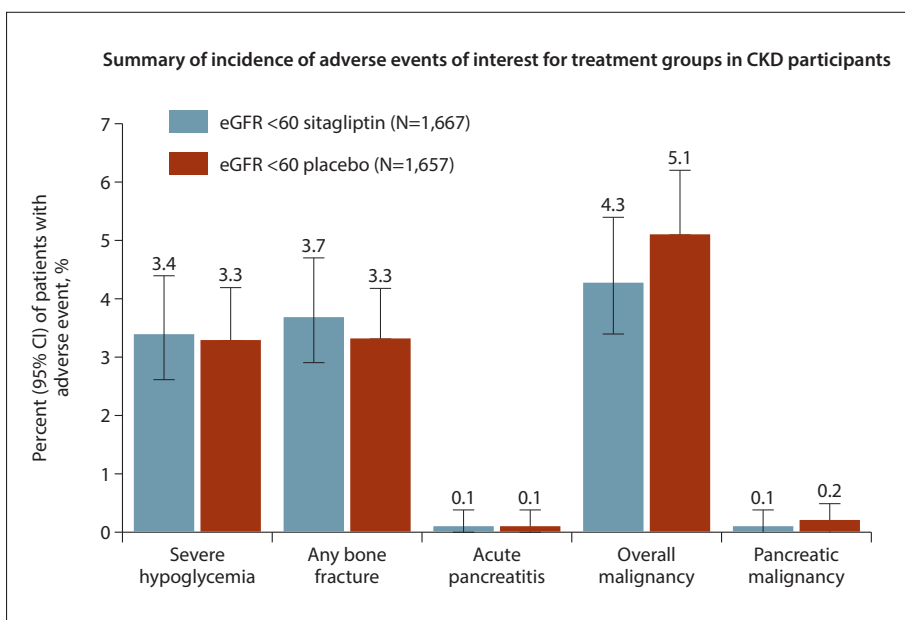
Engel et al.<sup>20</sup> hanno infine analizzato il profilo di sicurezza di sitagliptin nei pazienti, provenienti sempre dallo studio TECOS, anziani e con insufficienza renale (estimated GFR < 60). Neanche in questo caso sono emerse differenze in termini di incidenza degli eventi avversi tra i soggetti esposti a sitagliptin e quelli esposti a placebo (figura 9). Quindi **anche in pazienti particolarmente compromessi, con insufficienza renale ed eventi pregressi, sitagliptin si associa a un ottimo profilo di sicurezza**.

## Conclusioni

Ragionando in maniera sistematica sulle diverse opportunità e procedendo per esclusione è quindi possibile individuare due farmaci efficaci e caratterizzati da un buon profilo di sicurezza, utilizzabili per ridurre i livelli di HbA1c del paziente descritto sopra, il quale con una monoterapia a base di metformina non raggiungeva il target di riferimento. Bisognerebbe inoltre discutere anche dei target per l'HbA1c nell'anziano. Infatti, con l'introduzione di terapie che permettono di raggiungere obiettivi più ambiziosi e con l'allungamento della vita media, la scelta di non sottoporre un paziente di 70 a controllo intensivo po-



**Figura 8.** Sitagliptin vs glipizide in pazienti con diabete di tipo 2 con insufficienza renale moderata o severa. Modificato da Arjona Ferreira et al.<sup>19</sup>.



**Figura 9.** Profilo di sicurezza di sitagliptin in pazienti anziani con insufficienza renale. Modificato da Engel et al.<sup>20</sup>.

trebbe non essere più così scontata, dal momento che nella maggior parte dei casi questo ha ancora 20-25 anni di vita davanti a sé, durante i quali, per esempio, altre scelte terapeutiche possono determinare peggioramenti significativi della funzionalità renale. In conclusione, le soluzioni individuate sono quindi due: inibitori del SGLT2 e inibitori della DPP-4. I primi sono forse leggermente meno tollerati, nel senso che gli effetti della loro somministrazione, come un'ipotensione, possono essere percepiti da un paziente come quello considerato. Tuttavia, dal momento che il nostro paziente di riferimento è caratterizzato da un'ipertensione ben controllata, questa caratteristica potrebbe risultare persino utile. Tuttavia, non tutti i pazienti soffrono di ipertensione. Inoltre, la somministrazione di un inibitore del SGLT2 potrebbe causare dei pruriti o innescare la necessità di una irradiazione

più frequente, eventualità che potrebbe risultare fastidiosa per un individuo di 75 anni verosimilmente soggetto a ingrossamento della prostata. Quindi, per essere sicuri di compiere la scelta migliore per il trattamento di un paziente di questo tipo, il farmaco a cui conviene rivolgersi in prima battuta è un inibitore della DPP-4.

Tuttavia, questa non è l'unica scelta possibile. Le alternative sono tutte valide, soprattutto se si considerano pazienti diversi da quello a cui si è fatto riferimento. L'invito è, come sempre, quello di fare i medici. La diabetologia non è una specialità dotata di presidi avveniristici, come gli stent, i colonscopi, i gastroscopi, che facilitano i profitti e il riconoscimento del ruolo. Abbiamo poca strumentazione, non prescriviamo risonanze magnetiche nei nostri ambulatori. Ciò che abbiamo sono l'esperienza e la cono-



scenza. Come scrisse il diabetologo Edwin Gale: «Le persone come me, sono forzato a concludere, non hanno niente da offrire oltre alla propria esperienza e al proprio expertise; e l'expertise, non essendo misurabile, viene spesso sottovalutato. Si classifica, insieme alla salute e alla felicità, come qualcosa che non si apprezza pienamente fino al momento in cui viene a mancare, come quando si è testimoni dei danni che l'assenza di expertise può provocare alla vita delle persone».

*Dichiarazione.* A. Consoli ha ricevuto, negli ultimi 2 anni, rimborsi, compensi o finanziamento per la ricerca nei seguenti ruoli: *Speaker Fee National* per Abbot, Astra Zeneca, Eli Lilly, Merck Sharp & Dhome, Novo-Nordisk, Sanofi-Aventis, Takeda; *Speaker Fee International* per Eli Lilly, Merck Sharp & Dhome, Novo Nordisk; *Advisory Board National* per Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck Sharp & Dhome, Novo-Nordisk, Takeda; *Advisory Board International* per Eli Lilly, Novo Nordisk; *Consultation* per Astra Zeneca, Novo-Nordisk; *Cessione Diritti d'Autore*: Airon, Editamed, Il Pensiero Scientifico Editore, Sinergir.

## Bibliografia

- Società Italiana di Diabetologia. Osservatorio ARNO Diabete Anziani – Il profilo assistenziale della popolazione anziana con diabete.
- Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016.
- International Diabetes Federation (2013). Managing older people with type 2 diabetes – Global guideline.
- Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF Jr, Neuman A. Diagnosis and management of diabetes: synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Ann Intern Med* 2016; 164: 542-52.
- Eriksson JW, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Nyström T, Norhammar A. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitor in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 117: 39-47.
- Li Y, Hu Y, Ley SH, Rajpathak S, Hu FB. Sulfonylurea use and incident cardiovascular disease among patients with type 2 diabetes: prospective cohort study among women. *Diabetes Care* 2014; 37: 3106-13.
- Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2012; 157: 601-10.
- Pladevall M, Riera-Guardia N, Margulis Av, Varas-Lorenzo C, Calingaert B, Perez-Gutthann S. Cardiovascular risk associated with the use of glitazones, metformin and sulfonylureas: meta-analysis of published observational studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16: 14.
- Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta analysis. *CMAJ* 2009; 180: 32-9.
- Lincoff AM, Wolsky K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2007; 298: 1180-8.
- Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox R, et al. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease. Data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care* 2007; 30: 2773-8.
- Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1049-58.
- Sinclair AJ, Bode B, Harris S, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in individuals aged 75 and older with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64: 543-52.
- Williams-Herman D, Engel SS, Round E, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord* 2010; 10: 7.
- Round EM, Engel SS, Golm GT, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: a pooled analysis of 25 clinical studies. *Drugs Aging* 2014; 31: 203-14.
- Ou SM, Shih CJ, Chao PW, et al. Effects on clinical outcomes of adding dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus sulfonylureas to metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2015; 136: 663-72.
- Bethel MA, Engel SS, Green JB, et al. Assessing the safety of sitagliptin in older participants in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). *Diabetes Care* 2017; 40: 494-501.
- Josse RG, Majumdar SR, Zheng Y, et al. Sitagliptin and risk of fractures in type 2 diabetes: results from the TECOS trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 78-86.
- Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, et al. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. *Diabetes Care* 2013; 36: 1067-73.
- Engel SS, Suryawanshi S, Josse RG, et al. Assessing the safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). Presentato alle Scientific Sessions 2016 dell'American Diabetes Association. 10-14 giugno 2016. New Orleans, LA.