

L'approccio clinico assistenziale al paziente anziano con diabete mellito tipo 2

A cura di

Giuseppe Felace (Spilimbergo, PN)

Massimo Boemi (Ancona)

Riccardo Candido (Trieste)

Andrea Da Porto (Tolmezzo, UD)

Vincenzo Fiore (Tivoli, RM)

Maria Antonietta Pellegrini (Udine)

10 maggio 2017

L'approccio clinico assistenziale al paziente anziano con diabete mellito tipo 2

Indice

Prefazione

G. Felace

Introduzione

R. Candido, G. Felace

1. Valutazione multidimensionale e della fragilità
 2. Definizione degli obiettivi del trattamento
 3. Piano terapeutico assistenziale
- Bibliografia

Valutazione multidimensionale geriatrica

M. Boemi, V. Fiore

Bibliografia

Strategie di terapia nutrizionale nel paziente anziano con diabete

A. Da Porto

Bibliografia

Benefici dell'attività fisica nell'anziano

A. Da Porto

Raccomandazioni sull'esercizio fisico nel paziente fragile

Bibliografia

Inquadramento terapeutico farmacologico

G. Felace, R. Candido

La terapia antiperglicemica

Metformina

Inibitori della DPP4

Analoghi del GLP1/agonisti del recettore GLP1

Gliflozine (inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2)

Pioglitazone

Acarbosio

Sulfoniluree

Glinidi

Terapia insulinica

La terapia antipertensiva

La terapia antidiisipidemica

La terapia antiaggregante

Bibliografia

Assistenza ai diabetici anziani istituzionalizzati

M.A. Pellegrini

Bibliografia

Multimorbilità e politerapia nell'anziano diabetico

M.A. Pellegrini

La scelta dei farmaci

Principali fattori di rischio di interazione tra farmaci

Come ridurre la politerapia e il rischio di interazioni
farmacologiche

Bibliografia

Prefazione

L'invecchiamento della popolazione rappresenta in Italia un problema rilevante con cui il Sistema Sanitario Nazionale si dovrà confrontare negli anni a venire; anche la prevalenza del diabete nell'anziano sta diventando consistente, considerato che interessa oltre il 17% degli over 65 ed è stata definita come una vera "epidemia nell'epidemia".

In Italia, secondo gli *Annali* AMD, il 60% dei pazienti che afferiscono ai reparti di diabetologia ha più di 65 anni, e il 25% più di 75.

Si tratta di una popolazione eterogenea dal punto di vista clinico, con persone che possono essere in buona salute e prive di complicanze/comorbidità da un lato fino a persone fragili e non autosufficienti dall'altro. Considerato, inoltre, che il contesto sociale, economico, culturale e affettivo può variare in maniera significativa, si può comprendere come l'allestimento di un appropriato PDTA (percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale) debba essere squisitamente personalizzato e soprattutto condiviso con tutti gli attori del sistema.

Nel 2011 AMD scelse di dare vita a un gruppo di lavoro dedicato all'assistenza dell'anziano diabetico che nel suo mandato prevedeva l'idea di promuovere la diffusione della "cultura" della clinica dell'anziano diabetico e del "grande vecchio al fine di migliorare l'approccio clinico assistenziale di questa peculiare tipologia di pazienti.

I dati provenienti dagli *Annali* dedicati alla popolazione anziana avevano evidenziato una notevole eterogeneità nell'approccio farmacologico, nel perseguimento di target terapeutici e, non infrequentemente, un uso inappropriato di farmaci.

Nel 2012 il gruppo realizzava una intensa attività formativa a livello nazionale con coinvolgimento di oltre 500 diabetologi. I questionari somministrati all'inizio degli eventi confermavano la grande eterogeneità emersa dagli *Annali* AMD nell'approccio alle cure, sui target metabolici da perseguire, e la scarsa conoscenza degli strumenti della valutazione multidimensionale.

Sulla scorta di questi primi rilievi il gruppo dell'Anziano ha realizzato negli anni successivi numerose iniziative volte a promuovere la cultura del dato (non si può migliorare ciò che non si misura), la conoscenza degli strumenti della valutazione multidimensionale e della fragilità, l'approccio clinico al paziente fragile, la terapia nutrizionale.

Nel 2013 il gruppo proponeva il proprio algoritmo farmacologico per l'anziano fragile che andava a posizionarsi assieme agli altri *Algoritmi* promossi da AMD.

Nel 2014 veniva prodotto il documento *Il diabete nell'anziano fragile: istruzioni per l'uso*, tuttora scaricabile dal sito AMD¹.

Negli ultimi due anni il gruppo ha cercato di continuare il lavoro di diffusione culturale della peculiarità del paziente anziano con diabete.

Questo documento si inserisce nella filosofia di AMD e vorrebbe fornire al diabetologo la “visione globale” dell’approccio clinico assistenziale al paziente anziano con diabete; non limitata quindi alla mera visione “glucocentrica” che sovente ispira le scelte del medico, ma volta a un inquadramento dei veri bisogni del paziente e a ricercare la migliore qualità di vita possibile nel senso più ampio del termine.

Giuseppe Felace

Gruppo di lavoro

Giuseppe Felace (Spilimbergo, PN)

Massimo Boemi (Ancona)

Riccardo Candido (Trieste)

Andrea Da Porto (Tolmezzo, UD)

Vincenzo Fiore (Tivoli, RM)

Maria Antonietta Pellegrini (Udine)

¹ [http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2014/Il Diabete nell'Anziano Fragile_def.pdf](http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2014/Il%20Diabete%20nell%20Anziano%20Fragile_def.pdf)

L'approccio clinico assistenziale al paziente anziano con diabete mellito tipo 2

Introduzione

R. Candido, G. Felace

La prevalenza del diabete mellito nella popolazione over 65 è stimata in valori superiori al 20%¹. L'invecchiamento della popolazione, l'aumentata aspettativa di vita e l'aumentato introito calorico fanno ritenere che tale percentuale possa aumentare in maniera consistente nei prossimi decenni soprattutto nei paesi demograficamente più vecchi, come l'Italia².

I dati italiani provenienti dagli *Annali* AMD e riferiti all'ultima estrazione dati del 2012³ mostrano come circa il 60% dei soggetti che vengono visitati quotidianamente in un Servizio di diabetologia abbia più di 65 anni e un paziente su quattro abbia un'età superiore ai 75 anni. E i più recenti dati provenienti dall'Osservatorio Arno, relativi alla popolazione anziana, rilevano negli ultrasessantacinquenni una prevalenza del 17%, più consistente nei maschi (19,3 vs. 15,2%)⁴.

La malattia diabetica nella persona anziana comprende, peraltro, una grande varietà di situazioni: il diabete può essere di nuova insorgenza in età senile oppure essere stato diagnosticato molti anni prima; il paziente può essere indenne da complicanze oppure presentare complicanze micro- e macrovascolari; possono coesistere fragilità, comorbidità o disabilità che condizionano diverse aspettative di vita. Inoltre, il contesto culturale, economico e sociale del paziente può influenzare in maniera significativa gli obiettivi e la strategia terapeutica.

Diventano pertanto fondamentali gli strumenti della valutazione multidimensionale del paziente anziano che il diabetologo deve iniziare a conoscere e a utilizzare in sinergia con i colleghi geriatri al fine di pianificare gli obiettivi e la strategia terapeutica e realizzare corretti percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali (PDTA).

Gli anziani possono essere distinti in tre categorie: gli anziani “giovani”, compresi fra i 65 e i 75 anni; gli anziani “veri”, fra i 76 e gli 85 anni e i “grandi anziani”, di età superiore agli 85 anni. In questo documento, quando si parla di anziano, si fa riferimento soprattutto alle persone con età superiore ai 75 anni.

Nell'anziano si riscontrano poi esigenze specifiche, caratteristiche peculiari, per cui le raccomandazioni e le indicazioni proposte per soggetti di altra età possono non essere in essi del tutto appropriate.

- **Non esistono prove documentate sugli effetti del controllo glicemico negli anziani, soprattutto se ci riferiamo a persone con età superiore ai 75 anni.** I trial di intervento, effettuati su popolazioni più giovani, indicano che i possibili benefici del buon controllo glicemico si esprimono in archi di tempo prolungati se non di più⁵⁻⁷: permane quindi incertezza sulla possibilità di incidere sulle complicanze micro- e macrovascolari correggendo l'alterazione metabolica. Recenti studi di intervento hanno documentato benefici in periodi di tempo molto più brevi, ma è verosimile che il beneficio sulle complicanze sia legato all'uso di farmaci specifici piuttosto che a un miglioramento glicometabolico⁸⁻¹².
- Negli anziani può essere difficile trovare il giusto **punto di equilibrio** tra vantaggi e svantaggi della terapia.
- Negli anziani i **provvedimenti terapeutici** per il raggiungimento degli obiettivi della terapia del diabete possono essere **meno efficaci** (anche per l'obbligo di usare in certi casi dosi ridotte dei farmaci) o più difficilmente praticabili.
- Sempre nei soggetti anziani, **meno probabili possono essere le modificazioni di abitudini e stili di vita**, e poiché esse spesso condizionano un peggioramento della qualità di vita, l'adesione dei pazienti alle prescrizioni si riduce. Può essere altresì dubbio che, ad esempio, l'adesione stretta a una dieta si traduca in un vantaggio piuttosto che uno svantaggio.
- Nell'anziano, **le comorbilità e le politerapie rappresentano praticamente la regola e il rischio di interazioni e/o effetti avversi diventa consistente**¹³.
- Con l'età, il rischio di ipoglicemia associato all'uso degli ipoglicemizzanti e/o all'insulina aumenta, i tempi di reazione all'ipoglicemia sono ridotti e sovente possono mancare i sintomi oppure essere mascherati o ancora mimare un'altra patologia¹⁴.

Il cardine dell'intervento nel paziente diabetico anziano deve essere sempre la personalizzazione della strategia terapeutica; personalizzazione che passa attraverso tre fasi:

1. **valutazione multidimensionale e della fragilità**
2. **definizione degli obiettivi del trattamento**
3. **allestimento del piano diagnostico-terapeutico-assistenziale**

BOX 1. Il cardine dell'intervento nel grande anziano diabetico deve sempre essere la personalizzazione/individualizzazione della strategia terapeutica.

1. Valutazione multidimensionale e della fragilità

La **valutazione multidimensionale e della fragilità** di una persona anziana con diabete è irrinunciabile per la definizione del piano di cura e per cercare di garantire la migliore qualità di vita e possibilmente aumentare la sopravvivenza¹⁵⁻¹⁷.

Il paziente va valutato nella sua:

- **dimensione clinica** (durata di insorgenza della malattia diabetica, presenza di complicanze e stima della loro progressione, presenza di comorbidità, stato generale ed aspettativa di vita);
- **dimensione funzionale** (funzione cognitiva, funzione motoria, funzione sensoriale, livello di autonomia/indipendenza nelle attività quotidiane);
- **dimensione socio-ambientale** (contesto di vita, relazioni affettive e sociali, abitazione, sicurezza, capacità di spesa).

Anche il rischio di fragilità, vale a dire una condizione di "vulnerabilità" di fronte a eventi anche di modesta entità con consistente rischio di disabilità, ospedalizzazione, istituzionalizzazione e morte, va indagato in modo sistematico.

BOX 2. La valutazione geriatrica multidimensionale è lo strumento attraverso il quale il soggetto anziano può essere valutato nella sua complessità e consente di pianificare gli obiettivi e la strategia terapeutica.

La definizione diagnostica

Ogni decisione terapeutica deve essere preceduta da una precisa fase diagnostica, che per questi pazienti richiede alcune attenzioni aggiuntive specifiche, non usuali nella medicina dell'adulto o del cosiddetto "anziano giovane".

Richiamato il valore della valutazione multidimensionale, sul versante della valutazione della **dimensione clinica** gli approfondimenti diagnostici vanno condotti in ordine a:

- **Durata del diabete:** quanto più l'insorgenza è recente e più avanzata l'età di comparsa, tanto meno la terapia avrà valore per la prevenzione delle complicanze nel lungo termine.
- **Modalità di insorgenza/riconoscimento della malattia:** è stata svelata casualmente (ad es. con check-up laboratoristico routinario o durante un ricovero ospedaliero) oppure con richiamo clinico di segni o sintomi? (le forme asintomatiche consentono terapie meno aggressive).
- **Durata e tipo delle terapie effettuate** (in caso di malattia già nota): occorre capire quale stato possa essere il livello di adesione del paziente alle prescrizioni, non solo farmacologiche.
- **Andamento del compenso metabolico**, in relazione al livello di HbA_{1c} e all'iperglicemia a digiuno e/o postprandiale (i farmaci e le dosi da usare nei due casi potrebbero essere diversi).
- **Episodi ipoglicemici** in cui il paziente può essere incorso; le cause e le eventuali conseguenze; la capacità del paziente/caregiver di fronteggiarle.
- **Comorbidità** presenti: è provato che la presenza di comorbidità riduce l'aspettativa di vita¹⁸. Vanno indagate con gli opportuni strumenti la presenza di decadimento cognitivo e la depressione. Va inoltre valutato il quadro delle possibili complicanze correlate al diabete e le eventuali relative terapie.
- **Profilo di rischio metabolico e cardiovascolare globale**, al fine di mantenere/instaurare correttamente terapie multitarget (pressione arteriosa, dislipidemia, antiaggregazione, ecc.).
- **Esame obiettivo del piede e della cute in generale:** le capacità riparative possono essere molto ridotte; la presenza di lesioni da decubito influenza lo stato metabolico e il piano terapeutico.
- **Abitudini e stili di vita:** rilevare le abitudini alimentari e di approvvigionamento/preparazione dei cibi è fondamentale per stabilire i provvedimenti alimentari/dietetici che andranno

proposti commisurandoli alla persona, (es. tipico: modulare le restrizioni del caffè latte con biscotti, pasto molto frequente in età avanzata), facendo leva più sulla saggia flessibilità che sul rigore severo; la valutazione dello stato nutrizionale serve anche a escludere la malnutrizione calorico-proteica. Negli anziani è infatti molto più elevato il rischio di malnutrizione proteico-calorica che di sovranutrizione e che le irregolarità dei pasti comportino restrizioni tali da favorire, durante la terapia con farmaci antidiabetici, l'insorgenza di ipoglicemia. In funzione di ciò non vanno adottate proibizioni, ma resta valido il vincolo dell'astensione dagli abusi di zuccheri semplici.

- **BMI** (*body mass index*, indice di massa corporea) e **attività fisica**: si può assumere che nell'età anziana, per varie ragioni, queste siano due variabili sostanzialmente non modificabili/influenzabili, per cui il programma di intervento va adeguato senza irrealistiche forzature (si ricordi il valore protettivo di un modico eccesso ponderale)¹⁹⁻²¹.
- **Uso dei farmaci** in generale: occorre registrare in modo puntuale tutti i farmaci prescritti ed effettivamente assunti (dosi), così come il grado di comprensione da parte del paziente delle indicazioni e schemi posologici (problema delle politerapie nell'anziano, nel quale – oltre alla mancata aderenza – è provato che oltre cinque tipi di farmaci/die subentrano gravi rischi di interazioni²².
- **Presenza di dolore**, anche in funzione della valutazione del consumo attuale di FANS (problemi di interazioni farmacologiche e di danno renale) e di un trattamento adeguato (mai rinunciatario).
- **Profilo di rischio di cadute a terra**: accadono con maggiore frequenza nel diabetico anziano, soprattutto se in trattamento con più di cinque principi attivi²³; occorre valutare per tale ragione anche le capacità sensoriali (in primis la vista).

2. Definizione degli obiettivi del trattamento

Gli obiettivi “generalisti” della terapia del diabete nel paziente anziano dovrebbero comprendere²⁴:

- il controllo dell'iperglicemia cercando di mantenere il paziente più a lungo asintomatico;
- il mantenimento di un buono stato di salute;
- La migliore qualità di vita possibile;

- la prevenzione e il trattamento delle complicanze micro- e macrovascolari;
- l'assenza di ipoglicemia.

BOX 3. La migliore qualità di vita possibile e l'assenza di ipoglicemia costituiscono gli obiettivi prioritari del trattamento.

Gli **obiettivi della terapia vanno personalizzati: i goal indicati per le altre età vanno adattati alla singola persona**. Non devono mai riguardare un singolo valore di un solo parametro (nel caso, livelli soglia di glicemia a digiuno o postprandiale, di HbA_{1c}), bensì riferirsi all'obiettivo del raggiungimento della miglior qualità di vita possibile (valutata pragmaticamente), sia nel tempo attuale sia nel breve e più lungo termine.

In particolare, è decisivo chiedersi quale sia l'impatto dei provvedimenti prescritti, la concreta possibilità/probabilità che questi siano seguiti, quale la capacità di autogestione della malattia (da parte del paziente) o di eterogestione (da parte del *caregiver*).

E' pertanto fondamentale avere un quadro preciso del bilancio benefici/rischi delle decisioni assunte.

Negli *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016* si legge: "Negli anziani fragili (con complicanze, affetti da demenza, con pluripatologie, nei quali il rischio di ipoglicemia è alto e nei quali i rischi di un controllo glicemico intensivo superino i benefici attesi) è appropriato un obiettivo meno restrittivo, con valori di HbA_{1c} compresi tra 7,5 e 8,5%. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)"²⁵. Anche in altre linee-guida internazionali per pazienti diabetici fragili vengono raccomandati obiettivi metabolici "morbidi" (<8,5-9%), minimizzando il rischio di ipoglicemia^{26,27}. Ciò si traduce nel considerare accettabili glicemie a digiuno fino a 160-180 mg/dl e glicemie postprandiali fino a 220-250 mg/dl.

BOX 4: Gli obiettivi metabolici vanno personalizzati: potranno essere ambiziosi (HbA_{1c} <7,5%) per pazienti autosufficienti, con condizioni generali buone e aspettativa di vita di almeno 8-10 anni e obiettivi meno restrittivi (HbA_{1c} <8,0-8,5%) per pazienti fragili, oppure con importanti comorbidità o con una aspettativa di vita breve.

3. Piano terapeutico assistenziale

Una volta effettuata la valutazione multidimensionale e definiti gli obiettivi il clinico può allestire il piano terapeutico assistenziale personalizzato.

E' essenziale e fondamentale:

- La definizione chiara del programma globale di cura e assistenza, che deve essere ben comprensibile per il paziente e, necessariamente, scritto e condiviso dal paziente e/o dal *caregiver*.
- Esplicitare in maniera chiara gli obiettivi del trattamento affinché siano evidenti a tutti gli operatori sanitari che possono venire in contatto con il paziente.
- “Sfrondare” i farmaci non necessari e ridurre le multidosi.
- Programmare i necessari interventi proattivi (medicina di iniziativa e non di attesa) e un adeguato follow-up.
- L'individuazione degli attori di cura e le modalità di contatto/accesso: chi è il curante di riferimento (il responsabile clinico di norma sarà il medico di famiglia, salvo brevi periodi in cui può diventarlo il diabetologo); chi il *caregiver* formale o informale.
- La nomina di un *case manager*, responsabile dell'attuazione del percorso assistenziale, quando necessario (nei casi/programmi ad alta complessità).
- La valutazione multidimensionale in itinere al fine di ridefinire, se del caso, sia gli obiettivi sia il piano terapeutico.

BOX 5. Il piano terapeutico assistenziale personalizzato va condiviso con il paziente caregiver. Gli obiettivi del trattamento devono essere chiari ed esplicitati in forma scritta.

Bibliografia

1. Selvin E, Coresh J, Brancati FL. The burden and treatment of diabetes in elderly individuals in the u.s. Diabetes Care. 2006;29:2415-2419
2. Narayan KM, Boyle JP, Geiss LS, et al. Impact of recent increase in incidence on future diabetes burden: U.S., 2005-2050. Diabetes Care. 2006;29:2114-2116
3. Boemi M, Candido R, Felice G, et al. Le monografie degli Annali AMD 2011: focus su anziani con diabete. 2011; http://www.aemmedi.it/files/pdf/Annali_Anziani_web.pdf
4. Cineca-SID. Osservatorio ARNO Diabete Anziani. Il profilo assistenziale della popolazione anziana con diabete. Elaborazione su dati anno 2015. 2017
5. Group UKPDS. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998;352:854-865

6. Group UKPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-853
7. Holman R, Paul S, Bethel A, et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-1589
8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME1. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128
9. McMurray J. EMPA-REG - The "diuretic hypothesis". *J Diabetes Complicat*. 2016;30:3-4
10. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1108-1114
11. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322
12. Avogaro A, Fadini GP, Sesti G, et al. Continued efforts to translate diabetes cardiovascular outcome trials into clinical practice. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:111
13. Cojutti P, Arnoldo L, Cattani G, et al. Polytherapy and the risk of potentially inappropriate prescriptions (PIPs) among elderly and very elderly patients in three different settings (hospital, community, long-term care facilities) of the Friuli Venezia Giulia region, Italy: are the very elderly at higher risk of PIPs? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(9):1070-1078
14. Chelliah A, Burge MR. Hypoglycaemia in elderly patients with diabetes mellitus: causes and strategies for prevention. *Drugs Aging*. 2004;21:511-530
15. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, et al. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet*. 1993;342:1032-1036
16. Flatt T. A new definition of aging. *Front Genet*. 2012;3:148
17. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14:392-397
18. Huang YQ, Gou R, Diao YS, et al. Charlson comorbidity index helps predict the risk of mortality for patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2014;15:58-66
19. Zhao W, Katzmarzyk PT, Horswell R, et al. Body mass index and the risk of all-cause mortality among patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014;130(24):2143-2151
20. Perotto M, Panero F, Gruden G, et al. Obesity is associated with lower mortality risk in elderly diabetic subjects: the Casale Monferrato study. *Acta Diabetol*. 2013;50:563-568
21. Veronese N, De Rui M, Toffanello ED, et al. Body mass index as a predictor of all-cause mortality in nursing home residents during a 5-year follow-up. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14:53-57
22. Doubova Dubova SV, Reyes-Morales H, Torres-Arreola LP, et al. Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. *BMC Health Serv Res*. 2007;7:147
23. Huang ES, Karter AJ, Danielson KK, et al. The association between the number of prescription medications and incident falls in a multi-ethnic population of adult type-2 diabetes patients: the diabetes and aging study. *J Gen Intern Med*. 2010;25:141-146
24. People EDWPFOP. Clinical Guidelines for type 2 diabetes in older people. 2004:1-124
25. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2016; <http://www.standarditaliani.it/> - http://www.standarditaliani.it/pdf/STANDARD_2016_June20.pdf
26. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, et al.; European DWPFOF. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes & Metabolism*. 2011;37:S27-S38
27. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care*. 2012;35:2650-2664

Valutazione multidimensionale geriatrica

M. Boemi, V. Fiore

Nella presa in carico di un anziano diabetico dovrebbero essere considerati **ai fini della scelta degli obiettivi e delle strategie terapeutiche**:

- le comorbidità e la conseguente politerapia;
- la valutazione dell'autonomia fisica e psicocognitiva che unitamente definiscono il livello di fragilità e conseguentemente l'aspettativa di vita;
- le problematiche sociali e la rete che lo ha in carico.

L'approccio al paziente anziano, pertanto, dovrebbe basarsi su una considerazione *complessiva* dello stato di salute, incentrato sulla persona e non alla patologia. Questo tipo di approccio è sistematizzato nella cosiddetta **valutazione multidimensionale geriatrica (VMG)** che il nostro gruppo ha finalizzato alla malattia diabetica¹.

La VMG o *comprehensive geriatric assessment (CGA)* è un processo di **identificazione e integrazione di problematiche fisiche, funzionali** (*disabilità, comorbidità, stato cognitivo*), e **psicosociali** (*stato psicologico, ruolo sociale, condizioni economiche e dell'ambiente di riferimento*) in un **anziano fragile**. Tali informazioni permettono di **pianificarne l'assistenza sociosanitaria**^{2,3}.

BOX 1. La VMG è lo strumento attraverso il quale il soggetto anziano può essere valutato nella sua complessità e la sua applicazione sistematica consente la valutazione dell'efficacia degli interventi clinico-assistenziali.

La VMG per sua natura prevede un approccio interdisciplinare attraverso il quale sono identificati, descritti e “pesati” i molteplici problemi dell'anziano, le sue capacità funzionali residue e sviluppato un piano di diagnosi e trattamento nel quale i differenti interventi siano commisurati ai bisogni e ai problemi rilevati; la sua applicazione sistematica nello stesso individuo consente di verificare l'efficacia degli interventi terapeutico-assistenziali, di identificare precocemente le modificazioni dello stato di salute e di cogliere i primi segni di evoluzione verso la fragilità evidenziando problematiche cliniche misconosciute e – spesso – potenzialmente reversibili.

Nell'anziano diabetico tale metodica ha come fine l'identificazione delle diverse problematiche di cui esso è portatore, nonché quelle subcliniche che necessitano di essere evidenziate e circostanziate (per es. il decadimento cognitivo lieve-moderato, una forma depressiva non ancora strutturata, un iniziale deficit nutrizionale o muscolare predisponente alla caduta) giacché potrebbero vanificare l'intervento clinico esitando in una pseudo-refrattarietà o apparente "in-compliance" del paziente nei confronti delle scelte diagnostico-terapeutiche^{1,2,3}.

L'inquadramento delle necessità assistenziali permette di stabilire i target di cura su cui basare le necessarie strategie diagnostico-terapeutiche evitando interventi inutili o potenzialmente dannosi e definisce la *capacità di autogestione della terapia antidiabetica* compresa quella di *riconoscere e gestire le ipoglicemie*^{4,5,6}.

BOX 2. Nel soggetto diabetico la VGM consente di definire gli obiettivi di trattamento, di definire il rischio di ipoglicemia e di predire l'aderenza ai diversi trattamenti.

Nell'inquadramento clinico di un soggetto anziano devono essere valutate e quantificate alcune variabili fondamentali e fra queste la fragilità, la comorbilità e la disabilità, termini usati, al di fuori della specialistica di pertinenza, spesso in modo improprio. Esse rappresentano tre aspetti clinici correlati ma non coincidenti né concettualmente né da un punto di vista epidemiologico, cui corrispondono risposte terapeutiche differenziate.

BOX 3. Una corretta impostazione assistenziale nel paziente anziano si basa su una valutazione multidimensionale che tenga in considerazione gli aspetti di comorbilità, disabilità e fragilità.

Per quanto la definizione non sia univoca, la "fragilità" implica concettualmente una riduzione delle riserve biologiche (ridotta riserva omeostatica) e funzionali con conseguente ridotta capacità di risposta agli *stressor*; gli interventi sanitari saranno dunque orientati al trattamento delle sottostanti condizioni quali malnutrizione, sarcopenia, ecc. e alla prevenzione dagli *stressor* che possano ulteriormente ridurre le capacità di risposta dell'organismo (quali ad esempio l'ospedalizzazione)⁷. La fragilità comporta pertanto un rischio elevato di rapido deterioramento della salute e dello stato funzionale e un elevato consumo di risorse.

Sebbene esistano diversi metodi per definirla, secondo la Fried⁷ può essere identificato un fenotipo fisico di fragilità laddove un individuo presenti almeno tre dei seguenti criteri:

- **spossatezza**;
- **esauribilità** (il soggetto riferisce che tutto quello che esegue costituisce fatica) almeno per 3 giorni la settimana nel mese precedente la valutazione;
- **scarsa attività fisica** (valutabile attraverso il questionario MLTA);
- **riduzione della forza di prensione** (*hand-grip*);
- e **diminuzione non intenzionale del peso corporeo di almeno il 5% (4 kg)** nell'ultimo anno (massa magra)⁸⁻¹¹.

Clinicamente, la fragilità si estrinseca nella coesistenza di condizioni quali **perdita di appetito, calo ponderale – e in particolare di massa magra –, debolezza muscolare, rallentamento della marcia, inattività, turbe dell'equilibrio e perdita di massa ossea**. Tale concomitanza, più o meno completa, espone a un elevato rischio di caduta e conseguenti traumi, perdita della completa autonomia e dell'indipendenza¹².

Delle diverse dimensioni esplorabili per la definizione di fragilità, la **velocità di cammino** appare essere il più significativo indice associato alla sopravvivenza¹³. L'individuo fragile è tipicamente, ma non necessariamente, un soggetto di età avanzata o molto avanzata, cronicamente affetto da patologie multiple, con stato di salute instabile, frequentemente disabile, nel quale gli effetti dell'invecchiamento e delle malattie sono spesso complicati da problematiche di tipo socioeconomico, e quindi di spiccata vulnerabilità a eventi avversi e a variazioni repentine di un equilibrio precario⁸.

Con il termine di “comorbidità” si fa riferimento alla condizione medica di coesistenza nello stesso individuo di più patologie associate ma non correlate a una patologia indice (ad esempio, il diabete), non aventi con essa un rapporto di causalità. I due concetti fondamentali in questa definizione sono la *simultaneità* nella presenza delle patologie e l'*indipendenza* delle stesse. Questa definizione di comorbidità, che ha come focus la cosiddetta patologia indice, cioè l'aspetto clinico giudicato più rilevante, ha un indubbio valore dal punto di vista epidemiologico e risulta sul piano clinico meno utile di quella di “multimorbidità”, nella quale il focus è sulla persona e le diverse patologie presenti assumono concettualmente lo stesso peso. È naturale che il concetto di comorbidità assuma un valore centrale nell'invecchiamento, in particolare per l'aumentare nelle fasce di età più avanzate delle prevalenze delle malattie cronico-degenerative, e rappresenta pertanto un indicatore dello

stato di salute che correla significativamente con la mortalità (rappresentandone quindi un importante fattore predittivo) nelle decadi di età più avanzate¹⁴.

Tuttavia, a condizionare la complessità dello stato di salute non sono solo il numero delle patologie che coesistono ma anche la loro gravità. Esistono degli indici che quantificano la comorbidità sulla base del numero delle patologie coesistenti e della gravità del danno biologico, classificando le malattie in rapporto alla presenza o meno di sintomi e se essi sono adeguatamente o meno controllati dalla terapia farmacologica. Tra i più accettati è l'Indice di comorbidità di Charlson, uno strumento standardizzato che misura il rischio di mortalità a 1 anno in rapporto a uno score, risultante del punteggio pesato (in una scala con punteggio da 1 a 6) attribuito a ciascuna delle 19 patologie più frequenti nell'anziano. Si ottengono dei sottogruppi (predittori di sopravvivenza) il cui score da 0 (massima) a 3 (minima) è correlato alla sopravvivenza¹⁵. Gli indici di comorbidità valutano quindi sia gli effetti di sommazione sia gli effetti di interazione delle singole patologie.

La "disabilità" può essere invece definita come la condizione personale di chi, in seguito a una o più menomazioni, manifesta una ridotta capacità d'interazione con l'ambiente, risultando meno autonomo e indipendente nello svolgere le attività essenziali quotidiane e spesso in condizioni di svantaggio nel partecipare alla vita sociale e le strategie a essa rivolte sono di ordine riabilitativo⁸. La disabilità è anche un fattore di rischio per ospedalizzazione, istituzionalizzazione e mortalità.

BOX 4. Il clinico deve tenere in considerazione le differenze di significato fra i concetti di comorbidità, disabilità e fragilità e le differenti conseguenze che ciascuna di queste condizioni ha sul piano assistenziale.

L'indice **ADL** (Activities of Daily Living) misura le differenti abilità del paziente nel prendersi cura di sé e quindi di quanto il paziente sia funzionale o meno (grado di autosufficienza nelle basilari attività quotidiane). A ciascuno degli item va attribuito un punteggio dicotomico in cui: 0 = dipendente e 1 = indipendente. La performance varia da 0 (completa dipendenza) a 6 (indipendenza in tutte le funzioni). Un **risultato <3 indica una severa dipendenza**¹⁶.

La scala delle **IADL** (Instrumental Activities of Daily Living), proposta da Lawton e Brody nel 1969, valuta la capacità di compiere attività complesse che vengono normalmente svolte anche da soggetti anziani, considerate necessarie per il mantenimento della propria indipendenza. Essa è costituita da un elenco di otto funzioni complesse che richiedono competenza nell'uso di strumenti

(usare il telefono e i mezzi di trasporto, assumere le medicine, gestire il denaro, ecc.). La scala è utilizzata nella forma dicotomica originale, che prevede per ogni funzione due punteggi:

- 0 = dipendente
- 1 = indipendente.

L'assegnazione del punteggio si basa sul grado di indipendenza del paziente. Il punteggio totale viene assegnato come somma delle attività indipendentemente eseguite.

- *Dipendenza lieve*: perdita di 1 attività
- *Dipendenza moderata*: perdita di 2-3 attività
- *Dipendenza grave*: perdita di 4 o più attività
- *Autonomia*: se il soggetto realizza un punteggio ≥ 6 ¹⁷.

La **scala di Barthel** o **indice di Barthel ADL** è una scala ordinale utilizzata per misurare le prestazioni di un soggetto nelle attività della vita quotidiana (*activities of daily living*, ADL). L'indice tende a stimare in modo più sensibile quanto espresso dai precedenti test. A ogni item viene assegnato un punteggio di valore variabile (il punteggio assegnato per ogni funzione può essere 15, 10, 5 o 0) a seconda dell'item stesso e del grado di funzionalità del paziente: piena, ridotta o nessuna funzionalità. Un punteggio globale più elevato è associato a una maggiore probabilità di essere in grado di vivere a casa con un grado di indipendenza dopo la dimissione dall'ospedale o da un reparto di lungodegenza.

La **scala è sostanzialmente uno strumento di valutazione della funzione fisica**, ed è particolarmente nota in ambito riabilitativo. A titolo esemplificativo, vengono assegnati 10 punti se il soggetto si alimenta autonomamente e 5 punti se richiede aiuto (per es. per tagliare il cibo). Per il controllo della minzione e della defecazione si considera indipendente il paziente che gestisce autonomamente i propri bisogni; con aiuto se richiede la collaborazione (anche parziale) di altri per utilizzare strumenti quali pappagallo o padella; dipendente se usa il catetere o presenta episodi di incontinenza, anche saltuari. Il punteggio massimo è assegnato solo se il paziente esegue il compito in modo completamente indipendente, senza la presenza di personale d'assistenza. Il punteggio massimo è 100 e indica l'indipendenza in tutte le attività di base della vita quotidiana.

L'indice di Barthel è ampiamente utilizzato per monitorare i cambiamenti funzionali nei soggetti ricoverati in reparti di degenza e riabilitazione, soprattutto per prevedere l'autonomia funzionale a seguito di un ictus e per gli individui inseriti nelle residenze sanitarie assistenziali per valutarne i progressi riabilitativi e il grado residuo di autonomia^{18,19}.

Lo **Short Physical Performance Battery (SPPB)** è una breve batteria di test nata per **valutare la funzionalità degli arti inferiori** costituita da tre sezioni diverse.

Prima valutazione dell'equilibrio in 3 prove:

- mantenimento della posizione a piedi uniti per 10"
- mantenimento della posizione di semi-tandem per 10" (alluce di lato al calcagno)
- mantenimento della posizione tandem per 10" (alluce dietro al tallone).

Il punteggio varia da un minimo di 0 se il paziente non riesce a mantenere la posizione a piedi uniti per almeno 10" a un massimo di 4 se riesce a compiere tutte e tre le prove.

Seconda valutazione del cammino per 4 metri:

- il punteggio della sezione varia sulla base del tempo occorrente per la prova da 0 se incapace, a 4 se riesce ad assolvere il compito in meno di 4".

Terza valutazione della forza degli arti inferiori utilizzando la capacità di alzarsi e sedersi da una sedia per cinque volte consecutive, senza utilizzare gli arti superiori (che per la prova devono essere incrociati davanti al petto):

- il punteggio varia da 0 se incapace a 4 se la prova è svolta in meno di 11".

Complessivamente, il punteggio varia da 0 a 12. Se si ottiene un punteggio da 0 a 4 si è in una condizione di grave compromissione motoria; da 4 a 8 la compromissione è di grado moderato. In queste due condizioni il rischio di caduta e disabilità è piuttosto elevato. Da 8 a 12 si è in buona condizione motoria e il rischio rientra^{20,21}.

Numerosi studi dimostrano l'esistenza di un elevato rischio di demenza e declino cognitivo nel diabetico. Le **previsioni sulla prevalenza delle due malattie nei prossimi decenni fanno prevedere un forte incremento per entrambe**. Il diabete mellito può influire negativamente sulla funzione cognitiva attraverso molteplici meccanismi quali le alterazioni vascolari o i meccanismi extravascolari come accumulo di prodotti finali avanzati della glicosilazione, l'infiammazione e la formazione di grovigli neurofibrillari. L'insulina regola inoltre la plasticità delle sinapsi nella corteccia e nell'ippocampo ed è un regolatore delle funzioni sinaptiche e di neurotrasmettitori. Il diabetico anziano è a rischio di declino cognitivo sia per diretto effetto tossico del glucosio che esercita un insulto osmotico sui neuroni ed è causa di stress ossidativo, ma anche per l'aumento della concentrazione dei prodotti avanzati della glicazione ossidativa. Al danno contribuiscono inoltre l'aumentato rilascio di citochine pro infiammatorie e la formazione di grovigli neurofibrillari.

Particolare importanza va data agli episodi di **ipoglicemia** nei pazienti con deterioramento cognitivo²²⁻²⁶.

Per quanto attiene alla sfera psicocognitiva, una prima valutazione così come contenuta in una VMG, necessaria a individuare anche disturbi subclinici da indirizzare in seconda istanza a specialisti, prevede l'uso di una testistica classica per identificare una demenza o un decadimento cognitivo lieve o forme anche precliniche di depressione. Entrambi questi stati emotivi possono condizionare la maneggevolezza dell'approccio diagnostico-terapeutico alla malattia diabetica.

Il **MMSE** (Mini-Mental State Examination) è un test di facile e rapida somministrazione, attendibile nel determinare il grado del deficit cognitivo e nel monitorarne la progressione in condizioni di demenza. Esso è composto da 30 item, in parte verbali, in parte di performance, che esplorano orientamento spazio-temporale, memoria a breve termine, memoria di fissazione, attenzione, calcolo mentale, linguaggio (nelle componenti di comprensione, ripetizione, denominazione, lettura e scrittura), prassia costruttiva. Range: 0-30 a cui vanno performati score di correzione in rapporto all'età e alla scolarizzazione:

- 30-24: nessuna compromissione
- 24-20: sospetta compromissione
- 19-17: compromissione lieve
- 16-10: compromissione moderata
- 09-0: compromissione grave.

Il MMSE dovrebbe essere sempre utilizzato come strumento per **suggerire**, in caso di punteggi bassi, il ricorso a ulteriori approfondimenti. Non consentendo una valutazione completa delle funzioni cognitive, non è sufficientemente sensibile alle fasi iniziali della demenza, ovvero tende a sottostimare tali casi. Inoltre, non sono presenti item sufficienti per misurare adeguatamente le capacità visuospatiali²⁷⁻³¹.

Un test più rapido e di facile attuazione per la valutazione della sfera cognitiva è lo **Short Portable Mental Status Questionnaire**³², ideato per rilevare la presenza e l'intensità delle perturbazioni cognitive di origine organica in pazienti anziani. Esso è composto da una lista di dieci domande che indagano alcuni aspetti delle capacità cognitive:

- 7 item sono focalizzati sull'orientamento (spazio-temporale, personale e circostante)
- 2 item valutano la memoria a lungo termine (numero di telefono/indirizzo e cognome della madre)

- 1 item valuta la capacità di concentrazione (sottrazione seriale).

Il punteggio al test viene calcolato conteggiando 1 punto per ogni risposta corretta in una scala ordinale da 0 (*massimo deficit cognitivo*) a 10 (*assenza di deficit cognitivo*). La capacità di risposta alle domande varia con l'educazione, per cui è necessario indicare il grado di scolarità del paziente. Il punteggio è assegnato in forma dicotomica a ogni risposta:

- 0 = sbagliata
- 1 = corretta.

Le risposte devono essere date senza utilizzare aiuti della memoria (calendario, giornale, certificato di nascita o altro).

Per soggetti con scolarità intermedia sono stati proposti i seguenti *cut-score*:

- 0-2 punti = severo deterioramento cognitivo
- 3-4 punti = moderato deterioramento cognitivo
- 5-7 punti = lieve deterioramento cognitivo
- 8-10 punti = funzioni cognitive intatte.

Una migliore valutazione delle funzioni cognitive esecutivo e visuospatiali si ottiene con la **Montreal Cognitive Assessment** (MoCA - Nasreddine et al., 2005). Oltre alle suddette funzioni, la MoCA valuta le aree del linguaggio, memoria, attenzione, astrazione, orientamento; Il test ha il vantaggio di essere breve, con buona validità discriminativa e più elevata sensibilità rispetto al MMSE sia per le forme di demenza di Alzheimer sia secondarie a Parkinson, dove però la validazione in quest'ultima è stata effettuata su una piccola popolazione; inoltre, il test ha bassa specificità e la correzione del punteggio per scolarità è grossolano³³.

Numerosi studi hanno messo in risalto come la maggior parte dei pazienti depressi non siano correttamente diagnosticati e trattati in modo appropriato. Gli strumenti di screening per valutare la depressione nei pazienti con comorbidità mediche prevedono diverse possibilità.

La depressione è molto diffusa nei diabetici, in particolare negli anziani; ne soffre circa il 30% e di questi il 10% ha la forma maggiore. Analogamente, i pazienti depressi hanno un rischio di sviluppare il diabete mellito tre volte superiore rispetto ai non depressi. Inoltre, la depressione è associata con un peggioramento dei valori di glicemia plasmatica e un maggior rischio di complicanze diabetiche; d'altra parte, il miglioramento della sintomatologia depressiva si associa a un migliorato controllo glicemico. La coesistenza di tali condizioni è associata all'aumento dei costi di assistenza sanitaria e a esiti negativi per la salute del paziente diabetico come di quello depresso.

Infatti, numerose evidenze suggeriscono che questa associazione conduce alla perdita di uno stile di vita salutistico, al peggioramento della qualità della vita con riduzione della attività fisica, minore ricerca di assistenza medica e aderenza ai sistemi di cura, aumento della suscettibilità alla malattia e peggioramento del controllo metabolico. Nei più anziani, ancora, si assiste a minore mobilità e peggioramento della disabilità funzionale, dello stato di fragilità, delle cosiddette sindromi geriatriche e della mortalità.

Il **Back Depression Inventory** (BDI-II)³⁴ è uno strumento di autoriferimento per monitorare la gravità della depressione in pazienti già diagnosticati e per rilevarne il rischio nella popolazione normale; è, inoltre, un valido strumento per discriminare pazienti affetti da depressione clinica rispetto ai pazienti psichiatrici non depressi. Esso è strutturato in 21 gruppi di affermazioni da valutare su una scala a quattro punti, attraverso i quali sono esplorate le sfere somatica, affettiva e motivazionale. Il **PHQ-9** (9-items Patient Health Questionnaire) è invece un breve questionario autogestito che conferisce i punteggi a ciascuno dei nove criteri del DSM-IV per la depressione e utilizzabile come strumento diagnostico per la forma maggiore e minore³⁵. Il BDI-II e il PHQ-9 sono probabilmente gli ausili di ricerca più potenti e maggiormente utilizzati oltre che per la diagnosi primaria anche per la selezione e il monitoraggio del trattamento^{36,37}.

Uno strumento di valutazione breve e affidabile, particolarmente sensibile in grado di identificare anche le varianti subsindromiche e di escludere i soggetti sani è il **Mine-International-Neuropsychiatric-Interview** (MINI): basato sui criteri del DSM-IV, è utilizzabile nella pratica clinica e in ambito di ricerca³⁸.

Infine, la **Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale** (CES-D) è uno strumento sviluppato per lo studio della prevalenza dei disturbi psichiatrici che comprende 20 item relativi a sei scale che riflettono le principali dimensioni della depressione: sensi di colpa e d'inutilità, sentimenti di impotenza e disperazione, ritardo psicomotorio, perdita dell'appetito e disturbi del sonno. È un indicatore grossolano che può essere utilizzato nelle fasi preliminari di uno screening.

Questi strumenti sono utili ed efficaci, identificando con precisione i pazienti affetti da demenza.

Per ultima, va ricordata la **Geriatric Depression Scale** (GDS - Yesavage et al., 1983), uno strumento ideato per valutare la presenza di depressione in pazienti anziani, minimizzando gli aspetti somatici, considerati confondenti e poco specifici nell'anziano, e approfondendo l'aspetto affettivo. Vengono evitate domande che generalmente in tarda età provocano maggiori meccanismi difensivi (es.: vita sessuale, aspettativa di vita, preoccupazione di morte).

- Soddisfazione per la propria vita (item 1 e 4)
- Modificazione dell'umore (item 2)
- Ansia (item 3)
- Iniziativa/partecipazione sociale (item 5).

La scala è in forma dicotomica e il punteggio viene assegnato in base alle risposte del paziente:

- 0 = no
- 1 = sì.

Anche se questo non vale per l'item 1, che presenta un punteggio rovesciato (1 = no, 0 = sì). La somma dei punteggi relativi determina il punteggio totale della GDS.

La **scala deve essere somministrata solo se il paziente non presenta compromissione dello stato cognitivo** dai risultati del test precedente (SPMSQ). Le domande sottoposte al soggetto sono riferite allo stato affettivo avvertito nel corso della settimana precedente l'effettuazione del test. Il punteggio di *cut-off* individuato è 1. Per la somministrazione della scala nei differenti tempi del progetto, i somministratori devono basarsi sul seguente schema:

- a) Somministrazione all'ingresso nel reparto/ambulatorio.
- b) Follow-up periodico (6 mesi-1 anno) solo se non preso in carico da figure specialistiche³⁴⁻⁴³.

BOX 5. Esistono numerosi strumenti validati per esplorare le differenti dimensioni dell'individuo in età geriatrica. Dato l'elevato numero di pazienti in età geriatrica e la complessità dell'intervento assistenziale in questi pazienti, i centri specialistici di diabetologia dovrebbero implementare strumenti di *assessment* geriatrico di semplice esecuzione (es. Short Physical Performance Battery - SPPB) nella routine clinica.

Bibliografia

1. Fiore V, Boemi M. Riconoscere la fragilità: gli strumenti della valutazione Multidimensionale. Il Giornale di AMD. 2013;16 S1:11-14
2. Flatt T1. A new definition of aging? Front Genet. 2012;3:148
3. Carrasco M, Martínez G, Foradori A, et al. A novel method for targeting and characterizing healthy older people. Rev Med Chil. 2010;138(9):1077-1083
4. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012;344:e1369
5. Pellegrini MA. Ipoglicemia nel paziente diabetico anziano fragile. MeDia. 2013;13:48-51
6. Medha N. Frequent hypoglycemia among elderly patients with poor glycemic control. Arch Intern Med. 2011;171(4):362-364
7. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. J of Gerontol Med Sci. 2004;59(3):255-263
8. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol Med Sci. 2001;56A(3):146-156
9. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, et al. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. N Engl J Med. 1995;332(9):556-561
10. Csuka M, McCarty DJ. Simple method for measurement of lower extremity muscle strength. Am J Med. 1985;78:77-81

- 11) Mitnitski AB, Graham JE, Mogilner AJ, et al. Frailty, fitness and late-life mortality in relation to chronological and biological age. *BMC Geriatr.* 2002;2:1
- 12) Studenski S, Perera S, Patel K, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA.* 2011;305(1):50-58
- 13) Abete P, Testa G, Della Morte D, et al. La comorbidità nell'anziano: epidemiologia e caratteristiche cliniche. *G Gerontol.* 2004;52:267-272
- 14) Sharabiani MT, Aylin P, Bottle A. Systematic review of comorbidity indices for administrative data. *Med Care.* 2012;50(12):1109-1118
- 15) Tas Ü, Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SMA, et al. Prognostic factors of disability in older people: a systematic review. *Br J Gen Pract.* 2007;57(537):319-323
- 16) Katz S, Hedrick SC, Henderson NS. The measurement of long-term care needs and impact. *Health Med Care Serv Rev.* 1979;2(1):3-21
- 17) Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969;9(3):179-186
- 18) Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J.* 1965(4):61-65
- 19) Granger CV, Dewis LS, Peters NC, et al. Stroke rehabilitation: analysis of repeated Barthel index measures. *Arch Phys Med Rehabil.* 1979(60):14-17
- 20) Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 1994;49(2):85-94
- 21) AMD Gruppo Diabete nell'anziano. Il diabete nell'anziano fragile: istruzioni per l'uso. <http://www.aemmedi.it/>
- 21bis) Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, et al. Studies of illness in the aged. the index of ADL: A standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA.* 1963;185:914-919
- 22) McNay EC, Recknagel AK. Brain insulin signaling: A key component of cognitive processes and a potential basis for cognitive impairment in type 2 diabetes. *Neurobiol Learn Mem.* 2011;96(4):517-528
- 23) Sheen YJ, Sheu WH. Association between hypoglycemia and dementia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;116:279-287
- 24) Mittal K, Katara. Shared links between type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease: A review. *Diabetes Metab Syndr.* 2016;10(2 Suppl 1):S144-149
- 25) Moheet A, Mangia S, Seaquist ER. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1353:60-71
- 26) Barbagallo M, Dominguez LJ. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *World J Diabetes.* 2014;5(6):889-893
- 27) Cockrell JR, Folstein MF. Mini-Mental State Examination (MMSE). *Psychopharmacol Bull.* 1988;24(4):689-692
- 28) Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc.* 1992;40(9):922-35
- 29) Milne A, Culverwell A, Guss R, et al. Screening for dementia in primary care: a review of the use, efficacy and quality of measures. *Int Psychogeriatr.* 2008;20(5):911-926
- 30) O'Connor DW, Pollitt PA, Hyde JB, et al. The reliability and validity of the Mini-Mental State in a British community survey. *J Psychiatr Res.* 1989;23(1):87-96
- 31) Schwamm LH, Van Dyke C, Kiernan RJ, et al. The Neurobehavioral Cognitive Status Examination: comparison with the Cognitive Capacity Screening Examination and the Mini-Mental State Examination in a neurosurgical population. *Ann Intern Med.* 1987;107(4):486-491
- 32) Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1975;23(10):433-441
- 33) Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-699
- 34) Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-571
- 35) Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med.* 2001;16: 606-613
- 36) Lowe B, Kroenke K, Herzog W, et al. Measuring depression outcome with a brief self report instrument: Sensitivity to change of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9). *J Affect Disorders.* 2004;81:61-66
- 37) Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA.* 1999;282:1737-1744
- 38) Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998;59(Suppl 20):22-33
- 39) Radloff L. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement* 1977;1:385-401
- 40) Allen-Burge R, Storandt M, Kinschler DA, et al. Sex differences in the sensitivity of two self-report depression scales in older depressed inpatients. *Psychol Aging.* 1994;9(3):443-445
- 41) Santos Vilella F, Rodríguez JR, Martínez M. Determination of psychometric properties of the Geriatric Depression Scale (Yesavage & Brink, 1983) in a sample of aged Puerto Ricans. *Bol Asoc Med P R.* 2000;92(1-3):39-44. Articolo in spagnolo.
- 42) Fiore V, Poggi A, Marci M. L'associazione tra Diabete e Depressione nell'anziano: una condizione altamente disabilitante. *Geriatrics.* 2014;XXVI:33-45
- 43) Fiore V, Marci M, Poggi A, et al. The association between diabetes and depression: a very disabling condition. *Endocrine.* 2015;48(1):14-24
- 44) Older adults. Sec. 10. In: Standards of Medical Care in Diabetes 2016. *Diabetes Care* 2016;39 (Suppl. 1):S81-S85

ADL (Activities of Daily Living)

La performance varia da 0 (completa dipendenza) a 6 (indipendenza in tutte le funzioni)

Un risultato <3 indica una severa dipendenza

Attività di base della vita quotidiana (BADL)			
	<i>ingresso</i>	<i>1 mese</i>	<i>6 mesi</i>
1) FARE IL BAGNO (vasca, doccia, spugnature) A. Fa il bagno da solo (entra ed esce dalla vasca da solo). B. Ha bisogno di assistenza soltanto nella pulizia di una parte del corpo (es. dorso). C. Ha bisogno di assistenza per più di una parte del corpo	1 1 0	1 1 0	1 1 0
2) VESTIRSI (prendere i vestiti dall'armadio e/o cassetti, inclusa biancheria intima, vestiti, uso delle allacciature delle scarpe) A. Prende i vestiti e si veste completamente senza bisogno di assistenza. B. Prende i vestiti e si veste senza bisogno di assistenza eccetto che per allacciare le scarpe. C. Ha bisogno di assistenza nel prendere i vestiti o nel vestirsi oppure rimane parzialmente o completamente svestito.	1 1 0	1 1 0	1 1 0
3) TOILETTE (andare nella stanza da bagno per la minzione e l'evacuazione, pulirsi, rivestirsi) A. Va in bagno, si pulisce e si riveste senza bisogno di assistenza (può utilizzare mezzi di supporto come bastone, deambulatore o seggiola a rotelle, può usare vaso da notte o comoda svuotandola al mattino). B. Ha bisogno di assistenza nell'andare in bagno o nel pulirsi o nel rivestirsi o nell'uso del vaso da notte o della comoda. C. Non si reca in bagno per l'evacuazione.	1 0 0	1 0 0	1 0 0
4) SPOSTARSI A. Si sposta dentro e fuori dal letto ed in poltrona senza assistenza (eventualmente con canadesi o deambulatore). B. Compie questi trasferimenti se aiutato. C. Allettato, non esce dal letto.	1 0 0	1 0 0	1 0 0
5) CONTINENZA DI FECI E URINE A. Controlla completamente feci e urine. B. "Incidenti" occasionali. C. Necessita di supervisione per il controllo di feci e urine, usa il catetere, è incontinente.	1 0 0	1 0 0	1 0 0
6) ALIMENTAZIONE A. Senza assistenza. B. Assistenza solo per tagliare la carne o imburrare il pane. C. Richiede assistenza per portare il cibo alla bocca o viene nutrito parzialmente o completamente per via parenterale.	1 1 0	1 1 0	1 1 0
TOTALE BADL			

Attività strumentali della vita quotidiana (IADL)			
	ingresso	1 mese	6 mesi
1) ABILITA' AD USARE IL TELEFONO			
A. Usa il telefono di propria iniziativa: cerca il numero telefonico e lo compone.	1	1	1
B. Compone solo pochi numeri ben conosciuti.	1	1	1
C. Risponde al telefono, ma non compone i numeri.	1	1	1
D. È incapace di usare il telefono.	0	0	0
2) SPOSTAMENTI FUORI CASA			
A. Viaggia autonomamente, servendosi dei mezzi pubblici o della propria automobile.	1	1	1
B. Fa uso di taxi, ma non è capace di usare mezzi pubblici.	1	1	1
C. Viaggia su mezzi pubblici solo se assistito o accompagnato.	1	1	1
D. Viaggia in macchina o in taxi quando è assistito o accompagnato da altri.	0	0	0
E. Non può viaggiare affatto.	0	0	0
3) ASSUNZIONE DEI PROPRI FARMACI			
A. È capace di assumere correttamente le medicine.	1	1	1
B. È capace di assumere le medicine solo se in precedenza già preparate e separate.	0	0	0
C. È in capace di assumere da solo le medicine.	0	0	0
4) USO DEL PROPRIO DENARO			
A. Provvede in modo autonomo alle proprie finanze (conti, fare assegni, pagare l'affitto e altre spese, andare in banca), controlla le proprie entrate.	1	1	1
B. Provvede alle spese ed ai conti quotidiani, ma ha bisogno di aiuto per le operazioni maggiori (andare in banca, fare assegni, fare grosse spese ecc.)	1	1	1
C. È in capace di maneggiare il denaro in modo proprio.	0	0	0
5) FARE LA SPESA ☐ non strettamente applicabile e pertinente			
A. Si prende cura della spesa e la fa in maniera autonoma.	1	1	1
B. E' capace di effettuare solo piccoli acquisti.	0	0	0
C. Ha bisogno di essere accompagnato per qualunque tipo di acquisto.	0	0	0
D. E' completamente incapace di fare la spesa.	0	0	0
6) PREPARARE I PASTI ☐ non strettamente applicabile e pertinente			
A. Pianifica i pasti, li prepara adeguatamente e li serve in maniera autonoma.	1	1	1
B. Prepara i pasti solo se gli si forniscono tutti gli ingredienti.	0	0	0
C. E' in grado solo di riscaldare cibi già pronti, oppure prepara i cibi in maniera non costante tanto da non riuscire a mantenere un'alimentazione adeguata.	0	0	0
D. Ha bisogno di cibi già preparati e di essere servito.	0	0	0
(continua nella pagina successiva)			

Attività strumentali della vita quotidiana (IADL)

7) CURA DELLA CASA □ <i>non strettamente applicabile e pertinente</i>			
A. Riesce ad occuparsi della casa autonomamente o con occasionale aiuto per i lavori pesanti.	1	1	1
B. Riesce ad effettuare i lavori domestici leggeri come lavare i piatti, rifare il letto, ecc.	1	1	1
C. Riesce ad effettuare lavori domestici leggeri, ma non è capace di mantenere un livello adeguato di pulizia.	0	0	0
D. Ha bisogno di aiuto per tutte le pulizie della casa.	0	0	0
E. E' completamente disinteressato a qualsiasi faccenda domestica.	0	0	0
8) FARE IL BUCATO □ <i>non strettamente applicabile e pertinente</i>			
A. Lava tutta la propria biancheria.	1	1	1
B. Lava solo i piccoli indumenti.	0	0	0
C. Tutto il bucato deve essere fatto da altri.	0	0	0
TOTALE IADL			

La scala delle **IADL** (Instrumental Activities of Daily Living) valuta la capacità di compiere attività complesse considerate necessarie per il mantenimento della propria indipendenza. Essa è costituita da un elenco di otto funzioni complesse che richiedono competenza nell'uso di strumenti. La scala è utilizzata nella forma dicotomica originale, che prevede per ogni funzione due punteggi: 0 = dipendente; 1 = indipendente.

- *Dipendenza lieve:* perdita di 1 attività
- *Dipendenza moderata:* perdita di 2-3 attività
- *Dipendenza grave:* perdita di 4 o più attività
- *Autonomia:* se il soggetto realizza un punteggio ≥ 6 .

INDICE DI BARTHEL

Indicatori	Variabili		
	A	B	C
Alimentazione	0	5	10
Abbigliamento	0	5	10
Toilette personale	0	0	5
Fare il bagno	0	0	5
Controllo defecazione	0	5	10
Controllo minzione	0	5	10
Spostarsi dalla sedia al letto e ritornare	0	10	15
Montare e scendere dal WC	0	5	10
Camminare in piano	0	10	15
Salire o scendere le scale	0	5	10

A
Dipendente

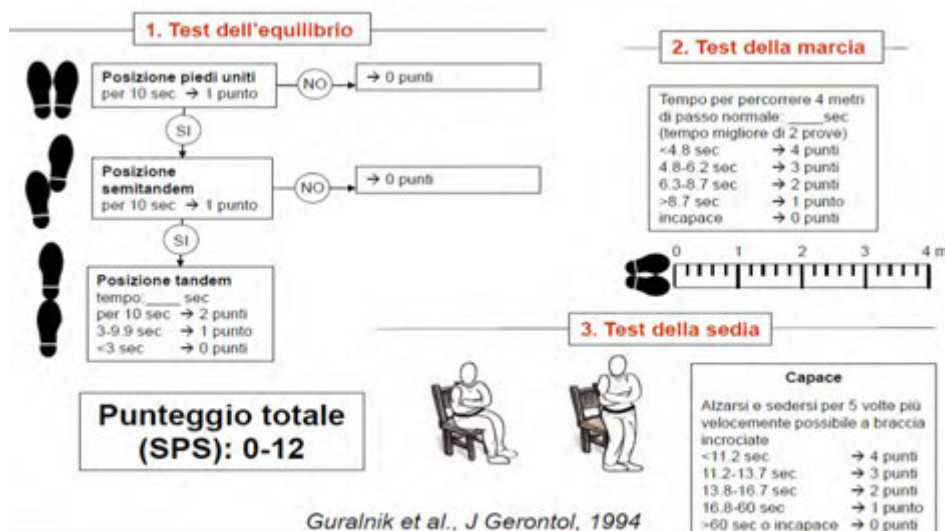
B
Con Aiuto

C
Indipendente

PUNTEGGIO ___ / 100

Categorie	Punteggi indice di Barthel	Livello di dipendenza
1	0 – 24	Totale
2	25 – 49	Severa
3	50 – 74	Moderata
4	75 – 90	Lieve
5	91 -99	Minima

Short Physical Performance Battery



Short Physical Performance Battery (SPPB)

1. valutazione dell'equilibrio in 3 prove :

- mantenimento della posizione a piedi uniti per 10"
- mantenimento della posizione di semi-tandem per 10" (alluce di lato al calcagno)
- il mantenimento della posizione tandem per 10" (alluce dietro al tallone)

Il punteggio varia da un minimo di 0 se il paziente non riesce a mantenere la posizione a piedi uniti per almeno 10" a un massimo di 4 se riesce a compiere tutte e tre le prove.

2. valutazione del cammino per 4 metri

Il punteggio della sezione varia sulla base del tempo occorrente per la prova da 0 se incapace, a 4 se riesce ad assolvere il compito in meno di 4".

3. valutazione della capacità di alzarsi e sedersi da una sedia per 5 volte consecutive, senza utilizzare gli arti superiori (che per la prova devono essere incrociati davanti al petto)

Il punteggio varia da 0 se incapace a 4 se la prova è svolta in meno di 11".

PUNTEGGIO	0	1	2	3	4
Equilibrio	Piedi paralleli <10"	Semitandem 1-9"	Tandem 1-2"	Tandem 3-9"	Tandem >10"
Cammino (4mt)	Incapace	> 7.5"	5.5 - 7.7 "	4-5.5"	4-5.5"
Alzarsi dalla sedia	Incapace	>16.5"	13.7 - 16.5 "	11.2 - 13.6 "	<11.2"
PUNTEGGIO 0-12					

Complessivamente, il punteggio varia da 0 a 12. Se si ottiene un punteggio da 0 a 4 si è in una condizione di grave compromissione motoria; da 4 a 8 la compromissione è di grado moderato. In queste due condizioni il rischio di caduta e disabilità è piuttosto elevato. Da 8 a 12 si è in buona condizione motoria e il rischio rientra.

Mini Mental State Evaluation (M.M.S.E.)

(Folstein MF et al. 1975)

Test somministrabile / _ / si / _ / no

In che anno siamo? (0-1)

In che stagione siamo? (0-1)

In che mese siamo? (0-1)

Mi dica la data di oggi? (0-1)

Che giorno della settimana è oggi? (0-1)

Mi dica in che nazione siamo? (0-1)

In quale Regione italiana siamo? (0-1)

In quale città ci troviamo? (0-1)

A che piano siamo? (0-1)

Far ripetere: "pane, casa, gatto". La prima ripetizione dà adito al punteggio.
Ripetere finché il soggetto esegue correttamente, max 6 volte (0-3)

Far contare a ritroso da 100 togliendo 7 per cinque volte: • 93 • 86 • 72 • 65
Se non completa questa prova, allora far sillabare all'indietro la parola: MONDO: O • D • N • O • M • (0-5)

Chiedere la ripetizione dei tre soggetti precedenti (0-3)

Mostrare un orologio ed una matita chiedendo di dirne il nome (0-2)

Ripeta questa frase: "tigre contro tigre" (0-1)

Prenda questo foglio con la mano destra, lo pieghi e lo metta sul tavolo (0-3)

Legga ed esegua quanto scritto su questo foglio (chiuda gli occhi) (0-1)

Scriva una frase (deve ottenere soggetto e verbo) (0-1)

Copi questo disegno (pentagoni intrecciati) * (0-1)

Punteggio massimo totale = 30; Punteggio Totale; Punteggio totale corretto per età e scolarità **... ..

DISEGNO:



**Coefficienti di aggiustamento del MMSE per classi di età ed educazione nella popolazione italiana.

Intervallo di età Anni di Scolarizzazione	65 - 69	70 - 74	75 - 79	80 - 84	85 - 89
0 - 4 anni	+0,4	+0,7	+1,0	+1,5	+2,2
5 - 7 anni	-1,1	-0,7	-0,3	+0,4	+1,4
8 - 12 anni	-2,0	-1,6	-1,0	-0,3	+0,8
13 - 17 anni	-2,8	-2,3	-1,7	-0,9	+0,3

Il coefficiente va aggiunto (o sottratto) al punteggio grezzo del MMSE per ottenere il punteggio aggiustato.

Punteggi: 30-24: nessuna compromissione; 24-20: sospetta compromissione; 19-17: compromissione lieve; 16-10: compromissione moderata; 09-0: compromissione grave.

Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

VISUOSPAZIALE / ESECUTIVO		Copia il cubo		Disegni un orologio (undici e dieci) (3 punti)		PUNTI
				☐ Contorno ☐ Numeri ☐ Lancette		☐ 5
DENOMINAZIONE						
						☐ ☐ ☐ ☐ 3
MEMORIA		Leggere la lista di parole: il soggetto deve ripeterle. Fare le prime 2 prove di seguito e il "Richiamo" dopo 5 min.		Faccia Velluto Chiesa Margherita Rosso		0 punti
		1° prova				
		2° prova				
ATTENZIONE		Leggere la serie di cifre (una cifra / sec.)		Il soggetto deve ripeterle [] 2 1 8 5 4 Il soggetto deve ripeterle in ordine inverso [] 7 4 2		☐ 2
		Leggere la serie di lettere. Il soggetto deve dare un colpo con la mano sul tavolo ad ogni lettera "A". 0 punti se ≥ 2 errori		[] F B A C M N A A G H L B A F A H D E A A G A M O F A A B		☐ 1
		Sottrazione di 7 partendo da 100 per 5 volte		[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 o 5 sottrazioni corrette: 3 pt, 2 o 3 corrette: 2 pt, 1 corretta: 1 pt, 0 corrette: 0 pt		☐ 3
LINGUAGGIO		Ripeta: So solo che oggi dobbiamo aiutare Giovanni. Il gatto si nascondeva sempre sotto il divano quando c'erano cani nella stanza.		☐ ☐		☐ 2
		Fluenza / In 1 minuto, nomini il maggior numero possibile di parole che iniziano con la lettera "F". [] ____ (N ≥ 11 parole)				☐ 1
ASTRAZIONE		Similitudini tra per es. banana / arancio = frutti;		☐ treno / bicicletta ☐ orologio / righello		☐ 2
RICHIAMO DIFFERITO		Deve ricordarsi le parole SENZA AIUTO		Faccia Velluto Chiesa Margherita Rosso		☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
		AIUTO Categoria Seman Scelta multipla				Punti solo per ripetizione SENZA AIUTO
ORIENTAMENTO		☐ Data ☐ Mese ☐ Anno ☐ Giorno ☐ Luogo ☐ Città				☐ 6
© Z. Nasreddine. Traduzione a cura di A. Pirani, C. Tulipani, M. Neri. Versione 26 Luglio 2006 www.mocatest.org		Normale: ≥ 26 / 30		TOTALE ☐ 30 Aggiungere 1 punto se ≤ 12 anni di istruzione		

Patient Health Questionnaire - 9 (PHQ-9)

Il punteggio ha un range compreso tra 0 e 27.

5-9 = sintomi depressivi minimi/depressione sottosoglia

10-14 = depressione minore/depressione maggiore lieve

15-19 = depressione maggiore moderata

≥20 = Depressione maggiore severa

Geriatric Depression Scale (GDS)

	SI	NO
1. È soddisfatto della sua vita?	0	1
2. Ha abbandonato molte delle sue attività e dei suoi interessi?	1	0
3. Ritiene che la sua vita sia vuota?	1	0
4. Si annoia spesso?	1	0
5. Ha speranza nel futuro?	0	1
6. È tormentato da pensieri che non riesce a togliersi dalla testa?	1	0
7. È di buon umore per la maggior parte del tempo?	0	1
8. Teme che le stia per capitare qualcosa di brutto?	1	0
9. Si sente felice per la maggior parte del tempo?	0	1
10. Si sente spesso indifeso?	1	0
11. Le capita spesso di essere irrequieto e nervoso?	1	0
12. Preferisce stare a casa, piuttosto che uscire a fare cose nuove?	1	0
13. Si preoccupa frequentemente per il futuro?	1	0
14. Pensa di avere più problemi di memoria della maggior parte delle persone?	1	0
15. Pensa che sia bello stare al mondo, adesso?	0	1
16. Si sente spesso abbattuto e triste, adesso?	1	0
17. Trova che la sua condizione attuale sia indegna di essere vissuta?	1	0
18. Si tormenta molto pensando al passato?	1	0
19. Trova che la vita sia molto eccitante?	0	1
20. Le risulta difficile iniziare a occuparsi di nuovi progetti?	1	0
21. Si sente pieno di energia?	0	1
22. Pensa di essere in una situazione priva di speranza?	1	0
23. Pensa che la maggior parte delle persone sia in una condizione migliore della sua?	1	0
24. Le capita spesso di turbarsi per cose poco importanti?	1	0
25. Ha frequentemente voglia di piangere?	1	0
26. Ha difficoltà a concentrarsi?	1	0
27. Si alza con piacere la mattina?	0	1
28. Preferisce evitare gli incontri sociali?	1	0
29. Le riesce facile prendere delle decisioni?	0	1
30. Ha la mente lucida come prima?	0	1

Punteggio totale: _____/30

Normale = 0-9; Lieve = 10-19; Grave = 20-30;

Strategie di terapia nutrizionale nel paziente anziano con diabete

A. Da Porto

Valutazione dello stato nutrizionale

Il paziente anziano è un paziente ad elevato rischio di malnutrizione. Alterazioni di natura patologica (disfagia, demenza, alterazioni masticatorie), psicologica (depressione) e socioeconomica (solitudine, disagio sociale) rendono questa categoria di pazienti particolarmente vulnerabili sul piano nutrizionale.

È ormai noto come nel paziente anziano la malnutrizione sia associata ad elevati costi socioassistenziali conseguenti ad eccesso di mortalità e morbidità, incremento della durata delle ospedalizzazioni, perdita di autonomia funzionale, disabilità, aumentato rischio infettivo e sarcopenia¹. Una corretta valutazione dello stato nutrizionale è pertanto di fondamentale importanza in questa categoria di pazienti. Identificare precocemente i pazienti ad alto rischio permette al medico di mettere in atto tutte le misure possibili per prevenire l'insorgenza delle complicanze conseguenti ad uno stato di malnutrizione.

L'invecchiamento, si caratterizza per progressive modifiche della statura ossea (deformità rachide)² e della composizione corporea (riduzione della massa magra e del contenuto di acqua totale, incremento del tessuto adiposo e sua alterata distribuzione)³ che rendono imprecise e poco affidabili metodiche di valutazione dello stato nutrizionale sulla base di parametri antropometrici.

Dati della letteratura indicano che l'indice di massa corporea (*body mass index*, BMI), sebbene di immediata e semplice esecuzione, presenta parecchi limiti di utilizzo nel paziente anziano poiché non tiene in considerazione variabili quali l'alterazione delle strutture e della composizione corporea, l'età, il sesso e la distribuzione del grasso. Già alla fine degli anni '90 del secolo scorso Woo J. et al. dimostrarono come il BMI non fosse un indicatore sufficientemente sensibile nella valutazione dello stato nutrizionale nel paziente anziano sia esso obeso o malnutrito⁴. Più recentemente è stato dimostrato come l'utilizzo del solo BMI nella valutazione dello stato nutrizionale conduca il clinico a sovrastimare l'obesità e sottostimare la malnutrizione nella popolazione anziana⁵.

Il BMI – che nella popolazione adulta è un buon predittore di mortalità totale e cardiovascolare – perde il suo potere predittivo nei pazienti anziani. Flicker L. et al. nel 2010⁶ hanno dimostrato come pazienti anziani in sovrappeso (con BMI tra 25 e 30 kg/m²) di età compresa tra i 70-75 anni non

avessero alcun eccesso di mortalità a 10 anni se confrontati con in soggetti normopeso (con BMI tra 20-25 kg/m²) confermando, di fatto, che la correlazione diretta tra BMI e incremento della mortalità tenda a divenire inconsistente nei pazienti anziani⁷. Recenti evidenze derivanti da studi prospettici sembrano suggerire che pazienti diabetici con età >65 anni e BMI >30 kg/m² presentino una minore mortalità a 10 anni rispetto a pazienti più magri (BMI <24,5)⁸.

Il solo calcolo del BMI non è quindi sufficiente per la valutazione dello stato nutrizionale nel paziente diabetico anziano.

BOX 1. Il BMI non è uno strumento adeguato per la valutazione dello stato nutrizionale nel paziente diabetico anziano.

Una corretta valutazione nutrizionale del paziente anziano deve essere effettuata mediante l'utilizzo di scale nutrizionali complete e ben validate da studi clinici. Tra queste le più utilizzate sono le seguenti:

- a) Il **Malnutrition Universal Screening Tool** (MUST), che comprende come variabili il BMI, il calo ponderale nei 6 mesi precedenti e la presenza di anoressia. È comunemente utilizzato nel Regno Unito ed è particolarmente sensibile per identificare la malnutrizione proteico-energetica nei pazienti ospedalizzati⁹.
- b) Il **Mini Nutritional Assessment** (MNA), specie nella versione semplificata (MNA-SF) è di certo il più pratico nell'attività clinica quotidiana. Risulta superiore al questionario MUST nella rilevazione della malnutrizione nei pazienti ospedalizzati e nei pazienti istituzionalizzati; presenta buona capacità di screening nutrizionale nei pazienti ambulatoriale. È uno strumento che fa parte della valutazione multidimensionale geriatrica. Recentemente, la versione semplificata è stata definita come *gold standard* per la valutazione dello stato nutrizionale nel paziente diabetico ospedalizzato. A differenza del BMI, la relazione tra il punteggio MNA e la mortalità è di tipo lineare anche nel paziente anziano¹⁰⁻¹³.

BOX 2. Una corretta valutazione nutrizionale del paziente anziano la deve essere fatta mediante l'utilizzo di scale nutrizionali complete e ben validate da studi clinici (MNA-MNA, MNA-SF, MUST).

BOX 3. Il questionario MNA-SF rappresenta il miglior strumento diagnostico per il paziente diabetico anziano ospedalizzato.

La terapia nutrizionale

Nella gestione complessiva del paziente risulta indispensabile una corretta impostazione della terapia medica nutrizionale. Come prima cosa bisogna tenere conto del fabbisogno calorico individuale e stabilire degli obiettivi.

È noto che il fabbisogno calorico giornaliero si riduce gradualmente con l'invecchiamento. Per una stima appropriata del fabbisogno calorico basale ci si può avvalere di strumenti di rapida consultazione come la formula di Harris-Benedict, la quale tiene conto di modificazioni del fabbisogno calorico in funzione di fattori “stressanti” quali patologie acute intercorrenti, allettamento, ustioni o lesioni trofiche estese e/o essudanti¹⁴. I dati della letteratura sugli effetti (guadagno di salute) del calo ponderale nell'anziano diabetico sono, ancora oggi, fonte di dibattito. Ai noti effetti benefici del dimagrimento (riduzione rischio cardiovascolare, miglioramento articolare, minore incidenza di apnee ostruttive del sonno ecc.) si contrappongono evidenze di altrettanti effetti potenzialmente sfavorevoli quali: aumento di mortalità (studi osservazionali), perdita di minerale osseo con aumentato rischio di fratture osteoporotiche, coliche biliari, deficit significativi di vitamine e minerali, perdita di massa e forza muscolare (sarcopenia)¹⁵⁻¹⁶.

BOX 4. Per la stima del fabbisogno calorico basale ci si può avvalere di strumenti di rapida consultazione come la formula di Harris-Benedict la quale tiene conto di modificazioni del fabbisogno calorico in funzione di fattori “stressanti” quali patologie acute intercorrenti, allettamento, ustioni o lesioni trofiche estese e/o essudanti.

La sarcopenia, in particolare, rappresenta una temibile conseguenza della malnutrizione nel paziente anziano in quanto si associa a incrementati livelli di disabilità, riduzione dell'autonomia funzionale, cadute e incremento della mortalità¹⁷. Per tali ragioni, negli Stati Uniti è stato stimato che i costi correlati alle complicanze della sarcopenia si aggirino attorno ai 20-30 miliardi di dollari¹⁸.

Alla luce di tali evidenze, nel paziente anziano la prescrizione di diete restrittive volte a ottenere un calo ponderale va accuratamente ponderata e in generale non è raccomandata. Diete eccessivamente ipocaloriche o restrittive (iposodiche, ipoproteiche ecc.) possono contribuire a compromettere lo stato nutrizionale¹⁹ esponendo il paziente ai conseguenti rischi. Una recente revisione sistematica di 6 studi (di cui un trial clinico randomizzato), comprensivi di circa 700 pazienti fragili, suggerisce inoltre che una dieta libera migliora lo stato nutrizionale e non influisce in maniera significativa sul controllo metabolico²⁰. Non è quindi opportuno scendere al di sotto delle 1300-1400 kcal/die nelle donne e delle 1500-1600 kcal/die negli uomini. Una moderata restrizione calorica da 500 a 750 kcal/d rispetto al fabbisogno, accompagnata da un'attività fisica regolare, può essere un'alternativa ragionevole solo in pazienti affetti da obesità complicata²¹.

Come regola generale, la dieta dovrebbe essere bilanciata, ricca in fibre (25-30 g/die), fornire circa il 50-55% del fabbisogno calorico giornaliero sotto forma di carboidrati, il 15-20% di proteine e il restante 25-30% di lipidi (meglio polinsaturi e di origine vegetale). Spesso, una modesta restrizione di sodio (5-6 g/die) è raccomandata data l'elevata prevalenza di ipertensione arteriosa e scompenso cardiaco nella popolazione anziana²². Infine, vanno ovviamente considerate anche le preferenze dei pazienti e la loro capacità masticatorie e di deglutizione risultano fondamentali.

BOX 5. Diete eccessivamente restrittive non sono raccomandate. Non è quindi opportuno scendere al di sotto delle 1300-1400 kcal/die nelle donne e delle 1500-1600 kcal/die negli uomini.

La dieta dovrebbe essere bilanciata e fornire circa il 50-55% del fabbisogno calorico giornaliero sotto forma di carboidrati, il 15-20% di proteine e il restante 25-35% di lipidi (privilegiando acidi grassi polinsaturi e di origine vegetale).

In condizioni particolari quali la sarcopenia, una recente revisione sistematica di 67 studi clinici²³ suggerisce che l'approccio più *evidence based* sia basato sulle seguenti raccomandazioni:

- adeguato apporto proteico: circa 1,2-1,8 g/kg/die (in assenza di insufficienza renale cronica severa) equamente distribuiti su 3 pasti giornalieri;
- supplemento di aminoacidi a catena ramificata (es. leucina 2,5 g/die).

Evidenze promettenti, ma meno robuste (pertanto senza raccomandazione forte), suggeriscono l'utilità di un supplemento di acidi grassi polinsaturi a catena corta, creatina e vitamina D. Per il trattamento della sarcopenia inoltre è mandatorio un moderato e costante esercizio fisico (anche mobilitazione passiva), che va pertanto fortemente raccomandato perlomeno per 20 minuti al giorno (5 minuti per gruppo muscolare).

BOX 6. In caso di sarcopenia è fondamentale garantire un apporto proteico di circa 1,2-1,8 g/kg/die equamente distribuite su 3 pasti giornalieri. Utile supplementare per brevi periodi aminoacidi a catena ramificata (es. leucina 2,5 g/die). Fondamentale l'esercizio fisico regolare attivando tutti i gruppi muscolari.

In condizioni di magrezza patologica si raccomanda²⁴ di:

- incrementare l'apporto calorico giornaliero (+20-30% rispetto a fabbisogno basale);
- incrementare la "densità nutrizionale" degli alimenti. (latte in polvere, olio d'oliva, uova, noci) e associare spuntini durante la giornata;
- utilizzare in pazienti selezionati integratori liquidi (proteico-energetici).

L'utilizzo di integratori proteico-energetici non ha dimostrato significativi benefici se non in alcuni gruppi di pazienti. In particolare, da una recente metanalisi si evince che l'utilizzo di integratori proteico-energetici in pazienti malnutriti si associa a un lieve ma significativo aumento ponderale, a benefici non evidenti sulla mortalità nella popolazione generale, a una riduzione della mortalità in pazienti anziani malnutriti senza differenze significative nella durata delle ospedalizzazioni e minime evidenze di benefici sulla qualità della vita o del grado di autonomia funzionale nel paziente anziano²⁵. L'utilizzo degli integratori proteico-energetici (nella formulazione specifica per diabetici) viene quindi raccomandato solamente in pazienti anziani malnutriti e accuratamente selezionati.

L'utilizzo routinario di complessi multivitaminici e vitamina D non è raccomandato poiché non sono stati evidenziati significativi benefici del loro utilizzo nella popolazione geriatrica in generale. L'utilizzo di supplementi di vitamina D è raccomandato soltanto in pazienti con osteoporosi nota per gli evidenti benefici sulla riduzione del rischio di frattura, in particolare nei pazienti istituzionalizzati²⁶.

Bibliografia

1. Abizanda P, Sinclair A, Barcons N, et al. Costs of malnutrition in institutionalized and community-dwelling older adults: A systematic review. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(1):17-23
2. Sorkin JD, Muller DC, Reubin A. Longitudinal change in height of men and women: implications for interpretation of the body mass index. *Am J Epidemiol.* 1999;150:969-977
3. Zamboni M, Mazzali G, Zoico E, et al. Health consequences of obesity in the elderly: a review of four unresolved questions. *Int J Obes.* 2005;29:1011-1129
4. Woo J, Ho SC, Yuen YK, et al. Cardiovascular risk factors and 18-month mortality and morbidity in an elderly Chinese Population aged 70 years and over. *Gerontology.* 1998;44(1):51-55
5. Gavrilidou N, Pihlsgård M, Elmståhl S. High degree of BMI misclassification of malnutrition among Swedish elderly population: Age-adjusted height estimation using knee height and demispan. *Eur J of Clinical Nutrition.* 2015;69:565-571
6. Flicker L, McCaul KA, Hankey GJ, et al. Body mass index and survival in men and women aged 70 to 75. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(2):234-241
7. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, et al. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med.* 1998;338(1):1-7
8. Perotto M, Panero F, Gruden G, et al. Obesity is associated with lower mortality risk in elderly diabetic subjects: the Casale Monferrato study. *Acta Diabetol.* 2013;50:563-568
9. Stratton RJ, King CL, Stroud MA, et al. 'Malnutrition Universal Screening Tool' predicts mortality and length of hospital stay in acutely ill elderly. *Br J Nutr.* 2006;95(2):325-330
10. Slee A, Birch D, Stokoe D. A comparison of the malnutrition screening tools, MUST, MNA and bioelectrical impedance assessment in frail older hospital patients. *Clin Nutr.* 2015;34(2):296-301
11. Donini LM, Poggiogalle E, Molfino A, et al. Mini-Nutritional Assessment, Malnutrition Universal Screening Tool, and Nutrition Risk Screening Tool for the Nutritional Evaluation of Older Nursing Home Residents. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(10):959.e11-8
12. Martín A, Ruiz E, Sanz A, et al. Accuracy of different mini nutritional assessment reduced forms to evaluate the nutritional status of elderly hospitalised diabetic patients. *J Nutr Health Aging.* 2016;20(4):370-375.
13. Lilamand M, Kelaiditi E, Demougeot L, et al. The Mini Nutritional Assessment-Short Form and mortality in nursing home residents — Results from the INCUR study. *J Nutr Health Aging.* 2015;19(4):383-388
14. <http://www-users.med.cornell.edu/~spon/picu/calc/beecalc.htm>
15. Nilsson PM. Is weight loss beneficial for reduction of morbidity and mortality? What is the controversy about? *Diabetes Care.* 2008;31 Suppl 2:S278-283
16. Kyrou I, Tsigos C. Obesity in the elderly diabetic patient: is weight loss beneficial? No. *Diabetes Care.* 2009;32 Suppl 2:S403-409
17. Janssen I. Influence of sarcopenia on the development of physical disability: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(1):56-62
18. Abellan van Kan G. Epidemiology and consequences of sarcopenia. *J Nutr Health Aging.* 2009;13(8):708-712
19. Zeanandin G, Molato O, Le Duff F, et al. Impact of restrictive diets on the risk of undernutrition in a free-living elderly population. *Clin Nutr.* 2012;31(1):69-73
20. Farrer O, Yaxley A, Walton K, et al. Systematic review of the evidence for a liberalized diet in the management of diabetes mellitus in older adults residing in aged care facilities. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;108(1):7-14
21. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2016; http://www.standarditaliani.it/-http://www.standarditaliani.it/pdf/STANDARD_2016_June20.pdf
22. Darmon P, Kaiser JM, Bauer MJ, et al. Restrictive diets in the elderly: never say never again? *Clin Nutr.* 2010;29(2):170-174
23. Rondanelli M, Faliva M, Monteferrario F, et al. Novel insights on nutrient management of sarcopenia in elderly. *Biomed Res Int.* 2015;2015:524948
24. Ritchie C, Yukawa M. Geriatric nutrition: nutritional issues in older adults. UpToDate 2016; <http://www.uptodate.com/contents/geriatric-nutrition-nutritional-issues-in-older-adults>
25. Cochrane database of systematic reviews (online). Issue 2(2):CD003288. February 2009
26. Kalyani RR, Corriere M, Ferrucci L. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(10):819-829

Mini Nutritional Assessment (MNA)



Mini Nutritional Assessment (MNA-SF) (simplified version)

Cognome:				Nome:			
Sesso:		Età:		Peso, kg:		Altezza, cm:	
Data:							

Completa lo schema riempiendo le caselle con gli appropriati numeri. Somma i punti per ottenere l'esito finale della valutazione.

Screening	
A Presenta una perdita dell' appetito? Ha mangiato meno negli ultimi 3 mesi? (perdita d'appetito, problemi digestivi, difficoltà di masticazione o deglutizione) 0 = Grave riduzione dell'assunzione di cibo 1 = Moderata riduzione dell'assunzione di cibo 2 = Nessuna riduzione dell'assunzione di cibo	☐
B Perdita di peso recente (<3 mesi) 0 = perdita di peso > 3 kg 1 = non sa 2 = perdita di peso tra 1 e 3 kg 3 = nessuna perdita di peso	☐
C Motricità 0 = dal letto alla poltrona 1 = autonomo a domicilio 2 = esce di casa	☐
D Nell' arco degli ultimi 3 mesi: malattie acute o stress psicologici? 0 = sì 2 = no	☐
E Problemi neuropsicologici 0 = demenza o depressione grave 1 = demenza moderata 2 = nessun problema psicologico	☐
F1 Indice di massa corporea (IMC) = peso in kg / (altezza in m) ² ☐ 0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23	☐
SE L' IMC NON E DISPONIBILE, SOSTITUIRE LA DOMANDA F1 CON LA DOMANDA F2. NON RISPONDERE ALLA DOMANDA F2 SE LA DOMANDA F1 E GIA' STATA COMPLETATA.	
F2 Circonferenza del polpaccio (CP in cm) 0 = CP inferiore a 31 3 = CP 31 o superiore	☐
Valutazione di screening (max. 14 punti)	☐ ☐
12-14 punti: ☐ stato nutrizionale normale 8-11 punti: ☐ a rischio di malnutrizione 0-7 punti: ☐ malnutrito	Salvare Stampare Resetare

Benefici dell'attività fisica nell'anziano

A. Da Porto

Le modifiche degli stili di vita – in particolare l'incremento dell'attività fisica – rappresentano il cardine della terapia del diabete mellito tipo 2 anche nel paziente anziano¹. È noto che una regolare attività fisica negli anziani riduce notevolmente i problemi di mobilità, genera una minore spesa sanitaria e rende lo stato di salute notevolmente migliore rispetto a uno stile di vita sedentario²⁻⁴.

Ai noti benefici del movimento sul metabolismo glucidico vanno aggiunti altri benefici clinicamente importanti su numerosi aspetti caratteristici della popolazione geriatrica; nello specifico:

- rallentamento della fisiologica riduzione della capacità di esercizio aerobico che avviene con l'invecchiamento⁵;
- miglioramento della forza muscolare, dell'equilibrio e dell'elasticità articolare⁶;
- riduzione del rischio di disabilità e della perdita di autonomia funzionale⁷;
- riduzione del rischio di cadute⁸;
- miglioramento della densità minerale ossea⁹;
- riduzione del rischio cardiovascolare¹⁰;
- miglioramento degli outcome in pazienti affetti da comorbidità quali scompenso cardiaco, malattia cerebrovascolare o dolore cronico¹¹;
- Miglioramento della sarcopenia¹².

I benefici dell'attività fisica restano importanti pur se perseguiti in tarda età. È stato infatti dimostrato che anche individui precedentemente sedentari avviati a esercizio fisico attorno agli 85 anni ottenevano significativi benefici in termini di sopravvivenza e qualità della vita rispetto ai coetanei che mantenevano uno stile di vita sedentario¹³. Programmi strutturati di attività fisica sono inoltre in grado di ridurre i livelli di disabilità e perdita di autonomia funzionale anche se applicati a pazienti anziani già affetti da deficit motori⁷⁻¹⁴.

BOX 1. Sostanzialmente ogni anziano può beneficiare dall'attività fisica a prescindere dall'età, dalle comorbidità e dal livello di autonomia funzionale.

Raccomandazioni sull'esercizio fisico nel paziente autosufficiente

Per massimizzare i benefici dell'attività fisica, in pazienti diabetici anziani privi di complicanze o significative comorbidità il programma di esercizio deve comprendere raccomandazioni relative all'attività aerobica, al potenziamento muscolare, agli esercizi volti al miglioramento dell'elasticità e dell'equilibrio. In seguito riportiamo alcuni semplici raccomandazioni:

- a) **Attività aerobica:** la maggioranza delle società scientifiche concordano nel perseguire come obiettivo 150 minuti per settimana di attività fisica aerobica di moderata intensità¹⁵ (cammino, cyclette, macchina ellittica, tapis-roulant ecc.). La definizione di attività moderata dipende dalle condizioni fisiche globali del paziente. In maniera molto pratica si può definire "moderata" quell'attività che produce un percepibile incremento della frequenza cardiaca e respiratoria ma che rende tuttavia possibile sostenere una conversazione mentre la si esegue.
- b) **Potenziamento muscolare:** se non sussistono controindicazioni esercizi di potenziamento sono raccomandati 2 volte alla settimana (non in giorni consecutivi). L'intensità dell'esercizio deve essere graduale e deve coinvolgere i maggiori gruppi muscolari (addome, braccia, arti inferiori, spalle, glutei). Sono raccomandate 10-15 ripetizioni per ogni gruppo muscolare a un moderato livello di intensità. Possono essere utilizzati come "pesi" anche oggetti d'uso quotidiano quali lattine, bottiglie d'acqua ecc.
- c) **Esercizi di flessibilità:** il mantenimento dell'elasticità corporea rappresenta un obiettivo importante nel paziente anziano. L'elasticità corporea è essenziale per eseguire attività quotidiane, come ad esempio allacciarsi le scarpe. Lo *stretching* è la pratica raccomandata per 10 minuti almeno 2 volte alla settimana. È preferibile eseguire gli esercizi di allungamento al termine delle sedute di esercizio aerobico o di potenziamento muscolare.
- d) **Esercizi di equilibrio:** problemi di equilibrio sono molto frequenti nel paziente anziano. Una recente metanalisi ha dimostrato come in anziani diabetici alcuni esercizi di equilibrio siano associati a un miglioramento della stabilità posturale e della forza agli arti inferiori, fattori spesso associati a un incrementato rischio di cadute¹⁶. Questa tipologia di esercizi è pertanto particolarmente raccomandata in quei pazienti con storia di cadute o alterazioni della motilità.

BOX 2. Nei pazienti diabetici anziani privi di complicanze o significative comorbidità il programma di esercizio deve comprendere raccomandazioni relative all'attività aerobica, al potenziamento muscolare, agli esercizi volti al miglioramento dell'elasticità e dell'equilibrio.

Raccomandazioni sull'esercizio fisico nel paziente fragile

Sebbene il paziente con le caratteristiche della fragilità non sarà mai nelle condizioni di eseguire programmi strutturati di esercizio fisico, è stato dimostrato che l'attività fisica determina effetti benefici anche in questa tipologia di pazienti. Anche una modesta attività di esercizio muscolare può impattare in maniera significativa sul declino funzionale e sulla progressione della perdita di massa e forza muscolare¹⁷. Nell'anziano fragile, 20 minuti al giorno di esercizio muscolare (5 minuti per tipologia), in associazione a una corretta terapia nutrizionale, sono un rimedio efficace per contrastare la sarcopenia¹⁸. Tuttavia, anche obiettivi di minima – come camminare 5 minuti 2 volte al giorno o alzarsi più volte al giorno dalla sedia – rappresentano un'opzione accettabile.

Come per la terapia farmacologica, anche per i piani di attività fisica l'aderenza al programma è fondamentale per ottenere i benefici sperati. Nella pratica clinica quotidiana risulta spesso difficile trovare il tempo per spiegare al paziente o al suo caregiver quali esercizi effettuare. Il supporto del web in questi casi può risultare quanto mai utile. Il National Institute of Aging, ad esempio, ha messo a disposizione di clinici e pazienti sul proprio canale You Tube dei pratici tutorial:

<https://www.youtube.com/user/NatlInstituteOnAging/featured>

BOX 3. Nei pazienti anziani fragili anche obiettivi di minima come camminare 5 minuti 2 volte al giorno o alzarsi più volte al giorno dalla sedia rappresentano un'opzione accettabile.

Bibliografia

1. Davidson LE, Hudson R, Kilpatrick K, et al. Effects of exercise modality on insulin resistance and functional limitation in older adults: a randomized controlled trial. Arch Intern Med. 2009;169:122-131
2. Brach JS, FitzGerald S, Newman AB, et al. Physical activity and functional status in community-dwelling older women: a 14-year prospective study. Arch Intern Med. 2003;163(21):2565-2571
3. Brach JS, Simonsick EM, Kritchevsky S, et al. The association between physical function and lifestyle activity and exercise in the health, aging and body composition study. J Am Geriatr Soc. 2004;52(4):502-509
4. Nguyen HQ, Ackerman RT, Maciejewsky M, et al. Managed-Medicare health club benefit and reduced health care costs among older adults. Prev Chronic Dis. 2008;5(1):A14

5. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(10):1059-1064
6. Cress ME, Buchner DM, Questad KA, et al. Exercise: effects on physical functional performance in independent older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1999;54(5):M242-248
7. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(23):2387-2396
8. Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM, et al. Falls prevention over 2 years: a randomized controlled trial in women 80 years and older. *Age Ageing*. 1999;28(6):513-518
9. Beavers KM, Beavers DP, Martin SB, et al. Change in bone mineral density during weight loss with resistance versus aerobic exercise training in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 Apr 3. doi: 10.1093/gerona/glx048. [Epub ahead of print]
10. Sattelmair JR, Pertman JH, Forman DE. Effects of physical activity on cardiovascular and non cardiovascular outcomes in older adults. *Clin Geriatr Med*. 2009 Nov;25(4):677-702, viii-ix
11. Nelson ME, Rejesky WJ, Blair SN, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and American Heart Association. *Circulation*. 2007;116(9):1094-1105
12. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*. 2014;43(6):748-759
13. Stebbins J, Hammerman-Rozenberg R, Cohen A, et al. Physical activity, function and longevity among the very old. *Arch Intern Med*. 2009;169(16):1476-1483
14. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *Ann N Engl J Med*. 1994;330(25):1769-1775
15. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2016 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2016;34(1):3-21
16. Chapman A, Meyer C, Renehan E, et al. Exercise interventions for the improvement of falls-related outcomes among older adults with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2017;31(3):631-645
17. Miller ME, Rejesky WJ, Reboussin BA, et al. Physical activity functional limitation, and disability in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(10):1264-1272
18. Rondanelli M, Klersy C, Terracol G, et al. Whey protein, amino acids, and vitamin D supplementation with physical activity increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(3):830-840

Inquadramento terapeutico farmacologico

G. Felace, R. Candido

La locuzione “diabete nel paziente anziano” è generica e ambigua perché può sottintendere una molteplicità di situazioni cliniche: la malattia diabetica può essere di nuova insorgenza, oppure può essere stata diagnosticata molti anni prima; possono essere presenti o meno complicanze micro- e macrovascolari; possono coesistere comorbidità, disabilità oppure condizioni di fragilità, tutti fattori che incidono sull'aspettativa di vita; il contesto culturale, economico e sociale del paziente, non da meno, può influenzare in maniera significativa gli obiettivi e la strategia terapeutica.

Alla luce di tali considerazioni il paziente anziano con diabete mellito dovrebbe, in prima istanza, ricevere una valutazione multidimensionale geriatrica, intesa nella sua accezione più ampia, che definisca: salute fisica, stato cognitivo, stato psicoemozionale, stato funzionale, condizione socioeconomica, ambiente di vita. In particolare, la condizione di fragilità andrebbe ricercata sistematicamente, con appositi strumenti, in tutte le persone con età superiore a 70 anni¹.

BOX 1. La valutazione geriatrica multidimensionale è lo strumento attraverso il quale il soggetto anziano può essere valutato nella sua complessità e consente di pianificare gli obiettivi e la strategia terapeutica.

Inoltre, nel paziente anziano sussistono specificità biologiche, fisiopatologiche e personali; l'aspettativa di vita è più limitata che in altre età; le evidenze scientifiche sono meno numerose che in altri soggetti; l'approccio terapeutico può essere più complesso a causa delle comorbidità e/o di condizioni di fragilità. La buona qualità di vita (la migliore possibile) deve costituire il principale *goal* terapeutico: la prima aspirazione della persona, in questo periodo della vita, è il mantenimento dell'autonomia e dell'indipendenza.

La terapia antiperglicemica

Gli obiettivi “generalì” della terapia del diabete nel paziente anziano dovrebbero comprendere:

- il controllo dell'iperglicemia, cercando di mantenere il paziente più a lungo asintomatico;
- il mantenimento di un buono stato di salute;

- la migliore qualità di vita possibile;
- la prevenzione ed il trattamento delle complicanze micro- e macrovascolari;
- l'assenza di ipoglicemia.

In questi pazienti, tuttavia, **l'assenza di ipoglicemia costituisce uno degli obiettivi prioritari.**

BOX 2. La migliore qualità di vita possibile e l'assenza di ipoglicemia costituiscono gli obiettivi prioritari del trattamento.

Ci sono molti dubbi sul fatto che un intervento efficace sul controllo glicometabolico possa tradursi in un sicuro beneficio sulla prevenzione delle complicanze (micro e macro) nelle fasce di età avanzata, perché non esistono studi che abbiano testato gli effetti di un buon controllo glicemico in pazienti con età >75 anni.

Trial clinici di intervento, effettuati su popolazioni più giovani, hanno dimostrato che sono necessari almeno 8-10 anni di buon controllo glicemico per ridurre le complicanze microvascolari (retinopatia e nefropatia)^{2,3} e oltre 20 anni per incidere sulle complicanze macrovascolari e la morte per tutte le cause⁴. Più recenti studi di intervento, come EMPAREG OUTCOME⁵, LEADER⁶, SUSTAIN-6⁷, hanno mostrato benefici in periodi di tempo decisamente più brevi, anche se l'opinione comune è che tali benefici siano legati all'uso di specifici farmaci piuttosto che a un migliorato controllo metabolico⁸⁻¹¹.

Un altro aspetto da considerare nell'approccio farmacologico al paziente anziano con diabete è il rischio ipoglicemico. Il paziente anziano, e in particolar modo quello fragile, è a elevato rischio di ipoglicemia per una serie di motivi (ridotta funzione renale, interazioni farmacologiche, politrattamenti, *impairment* cognitivo, ecc.); i meccanismi controregolatori e i tempi di risposta all'ipoglicemia sono disfunzionanti nel diabetico anziano e lo rendono suscettibile al rischio di ipoglicemia grave¹². Non a caso un'indagine statunitense¹³ ha rilevato che quattro classi di farmaci (warfarin, insulina, antiaggreganti e ipoglicemizanti orali) determinano, a causa dei loro effetti avversi (spesso sovradosaggio non intenzionale), oltre i due terzi dei ricoveri in dipartimento di emergenza in una popolazione anziana di età >65 anni. Ancora, l'ipoglicemia può avere effetti particolarmente nefasti nell'anziano, causando aritmie¹⁴, eventi ischemici coronarici^{15,16} e cerebrali¹⁷, cadute^{18,19}, decadimento cognitivo^{20,21}, morte²².

Perciò, di fronte all'incertezza di un beneficio derivante da un controllo glicemico intensivo da una parte e al reale pericolo di eventi ipoglicemici dalle conseguenze rilevanti dall'altra, il clinico deve ponderare bene quale può essere il target più appropriato del controllo metabolico, perseguendo obiettivi di emoglobina glicata ambiziosi (<7-7,5%) per pazienti autosufficienti, con condizioni generali buone e aspettativa di vita di almeno 8-10 anni; e obiettivi meno restrittivi (<8,0-8,5%) per pazienti fragili, oppure con importanti comorbidità o con una aspettativa di vita breve^{23,24}.

Gli obiettivi metabolici andranno perseguiti in sicurezza, evitando o cercando di ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia; in quest'ottica, il recente *position statement* congiunto di IAGG (International Association of Gerontology and Geriatrics), EDWOP (European Diabetes Working Party Older People) e ITFED (International Task Force of Experts in Diabetes)²⁵ *sconsiglia* il perseguimento di una glicemia a digiuno <6,0 mmol/l (**Not below 6-108 mg/dl**) e di non iniziare un trattamento ipoglicemizzante se la glicemia a digiuno non è stabilmente >7,0 mmol/l (**NOT before 7-126 mg/dl**).

Andranno, perciò, **privilegiati i farmaci che non provocano ipoglicemia**.

BOX 3. Nella scelta della strategia terapeutica antiperglicemica andranno privilegiati i farmaci che non provocano oppure minimizzano il rischio di ipoglicemia.

Metformina

È ritenuta, universalmente, un'opzione terapeutica fondamentale nel trattamento del diabete, dalla diagnosi sino alle fasi più avanzate della malattia diabetica, anche nei pazienti anziani²⁶. È un *farmaco che non provoca ipoglicemia, è neutro sul peso ed è generalmente ben tollerato*. Ancora: la metformina e gli insulino-sensibilizzanti in generale sembrerebbero inoltre attenuare la perdita di massa muscolare magra (sarcopenia)²⁷, fenomeno molto frequente nella popolazione anziana.

In un recentissimo studio retrospettivo, l'uso di metformina fin dalla diagnosi ha ridotto il rischio di mortalità per tutte le cause e il rischio di sviluppare comorbidità correlate all'età (malattie cardiovascolari, neoplasie, demenza, depressione e fragilità) in anziani maschi con diabete mellito tipo 2 neodiagnosticato²⁸.

Il farmaco, come detto, è generalmente ben tollerato; gli effetti collaterali più frequenti (meteorismo e diarrea) possono essere evitati con una titolazione graduale del farmaco oppure con l'uso di formulazioni a rilascio prolungato e l'assunzione a stomaco pieno. Un altro effetto indesiderato riguarda il possibile deficit nell'assorbimento di vitamina B₁₂²⁹, che può essere

responsabile di insorgenza di anemia megaloblastica e/o degenerazione assonale. L'evento avverso può essere evitato con una supplementazione annuale di 1000 µg di cianocobalamina³⁰

In tempi recenti, diversi pareri autorevoli suggeriscono un uso sicuro della metformina anche in corso di funzionalità renale ridotta: Inzucchi et al.³¹ consigliano di continuare l'uso del farmaco per valori di GFR compresi fra 60 e 45 ml/min, con un monitoraggio della creatininemia ogni 3-6 mesi; un dimezzamento del dosaggio per valori di GFR compreso fra 45 e 30 ml/min, con monitoraggio della creatininemia ogni 3 mesi; e la sospensione del farmaco per valori di GFR <30 ml/min. Anche le linee-guida NICE 2015 consentono l'uso della metformina fino a 30 ml/min di GFR³². E, recentemente, sia la Food and Drug Administration (FDA) sia l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) hanno rivisto le proprie posizioni restrittive sull'uso della metformina, consentendo l'uso del farmaco, con le dovute cautele, anche nei casi di insufficienza renale lieve e moderata^{33,34}.

E' evidente che in pazienti anziani con significative fluttuazioni della funzionalità renale in anamnesi, oppure in pazienti a rischio consistente di brusco deterioramento della funzionalità renale, oppure in trattamento con farmaci nefrotossici, la prescrizione del farmaco vada valutata con molta attenzione.

Dunque, cosa **aggiungere in caso di fallimento della metformina o in alternativa in caso di intolleranza?** La scelta andrebbe indirizzata verso classi di farmaci che non provocano ipoglicemia e nel contempo presentano un buon profilo di tollerabilità e maneggevolezza nel paziente anziano.

Inibitori della DPP4

Questa classe di farmaci (che in Italia comprende sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin e alogliptin) è particolarmente interessante per il paziente anziano, per una serie di caratteristiche:

- sono tutti farmaci somministrabili per os;
- non provocano ipoglicemia;
- sono neutri sul peso corporeo^{35,36};
- possono essere somministrati, con opportune riduzioni di dosaggio e senza indurre effetti avversi, anche in corso di estreme riduzioni del filtrato glomerulare³⁷⁻⁴⁰, e persino in pazienti emodializzati^{41,42};
- sono farmaci che possono vantare il maggior numero di studi di intervento effettuati specificamente su pazienti diabetici di età ≥ 65 e perfino 75 anni⁴³⁻⁴⁸;
- si sono dimostrati sicuri quando usati in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare⁴⁹⁻⁵¹.

I dati della letteratura evidenziano un'efficacia sul controllo glicometabolico leggermente inferiore rispetto agli altri ipoglicemizzanti orali^{35,52} (in monoterapia, calo dell'emoglobina glicata intorno allo 0,8%) agendo prevalentemente sulla glicemia postprandiale, senza provocare ipoglicemia.

Oltre 8 anni di uso nella pratica clinica quotidiana hanno inoltre permesso di documentare un eccellente profilo di sicurezza, escludendo aumentato rischio di morte per tutte le cause, di neoplasie, di pancreatiti e di importanti seri eventi avversi^{35,53-56}.

Tutte queste caratteristiche ne fanno una classe da considerare di prima linea nel trattamento del paziente diabetico anziano, in aggiunta o in alternativa alla metformina qualora questa non fosse tollerata o controindicata.

Tuttavia, si segnala come, negli studi sulla sicurezza cardiovascolare, sia stato riportato un aumento dei ricoveri per scompenso cardiaco nei bracci di trattamento con saxagliptin⁵⁷ e alogliptin⁴⁹ (in quest'ultimo caso, un aumento non statisticamente significativo), anche se un recente studio osservazionale retrospettivo, con una consistente numerica di pazienti, non ha confermato tale trend⁵⁸.

BOX 4. Metformina e/o DPP4 inibitori sono i farmaci da considerare di prima linea (salvo controindicazioni) nel trattamento del paziente diabetico anziano.

I dati recenti dell'Osservatorio Arno sul profilo assistenziale della popolazione anziana con diabete mostrano peraltro come i DPP4 inibitori siano prescritti in circa il 10% dei pazienti, una percentuale nettamente inferiore alle sulfoniluree (31%) e alla repaglinide (11,9%)⁵⁹.

Analoghi del GLP1/agonisti del recettore GLP1

Al momento attuale in Italia sono disponibili exenatide, lixisenatide, liraglutide, exenatide LAR e dulaglutide; tutti da somministrare per via sottocutanea, quotidiana o settimanale.

L'effetto sulla omeostasi glicemica è sia sulla glicemia a digiuno (*long acting*) che su quella postprandiale (*short acting*), con un abbassamento dell'emoglobina glicata dell' 1-1,5% circa; il calo può essere più consistente se il trattamento viene iniziato a valori elevati di emoglobina glicata⁶⁰⁻⁶².

In associazione a metformina, nei trial di confronto diretto, gli agonisti del GLP1 hanno un'efficacia superiore agli inibitori DPP4⁶³⁻⁶⁵ e uguale o superiore a sulfoniluree^{66,67} e pioglitazone⁶³. E studi di confronto testa a testa evidenziano come gli analoghi a emivita più lunga (liraglutide,

exenatide LAR, dulaglutide) siano più efficaci sulla riduzione di emoglobina glicata e sulla glicemia a digiuno rispetto agli analoghi del GLP1 a emivita più breve (exenatide, lixisenatide)^{68,72}.

Gli effetti collaterali (più frequenti nelle prime settimane di trattamento) sono rappresentati da nausea, vomito e diarrea e si manifestano nel 10-20% dei casi, costituendo spesso motivo di interruzione del trattamento.

L'uso degli analoghi del GLP1 consente di minimizzare il rischio di ipoglicemia e di ottenere spesso un calo ponderale, ambedue fattori di sicuro interesse; inoltre, potrebbe influire favorevolmente sull'incidenza di eventi cardiovascolari come suggerito da studi retrospettivi⁷³, metanalisi⁷⁴ o come emerso in un recentissimo trial di intervento che prevedeva l'uso di liraglutide⁶.

Tuttavia, l'esperienza clinica di trattamento farmacologico con analoghi/agonisti del GLP1 in persone diabetiche anziane è limitata ed è consigliabile particolare cautela per i soggetti ultrasessantenni. In tali pazienti, inoltre, il calo ponderale che spesso si associa all'uso di questi farmaci non è un obiettivo primario della terapia né sicuramente sempre vantaggioso⁷⁵⁻⁷⁷.

Gliflozine (inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2)

Sono una classe di farmaci di recente immissione in commercio che inibiscono il riassorbimento tubulare del glucosio a livello renale, provocando perciò glicosuria e abbassando i livelli glicemici con un meccanismo d'azione svincolato dalla funzione beta-cellulare residua; pertanto, non inducono ipoglicemia.

Le gliflozine hanno dimostrato di essere efficaci nell'abbassare l'emoglobina glicata sia in monoterapia sia in associazione con metformina, risultando in questo caso parimenti efficaci o di efficacia superiore alle sulfoniluree⁷⁸⁻⁸⁰ e ai DPP4 inibitori⁸¹. La loro efficacia diminuisce con il declino della funzione renale⁸² e non è indicato iniziare il trattamento per valori di filtrato <60 ml/min.

Recentemente, in un trial randomizzato e controllato, l'empagliflozin ha dimostrato di ridurre in maniera consistente il rischio di eventi cardiovascolari maggiori, di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause in una coorte di diabetici con pregressi eventi cardiovascolari⁵.

I dati sulla popolazione anziana sono ancora limitati (83),(84). Tuttavia l'efficacia limitata dalla conservata funzione renale, l'associato dimagrimento, la possibile deplezione di volume, il rischio di infezioni genitali e urinarie e la controindicazione all'associazione con diuretici dell'ansa, suggeriscono cautela nell'uso di questa classe di farmaci nel paziente anziano, soprattutto se fragile.

Pioglitazone

Il pioglitazone agisce come agonista del recettore PPAR- γ esplicando una azione insulino-sensibilizzante⁸⁵, agendo quindi sulla glicemia a digiuno.

Il farmaco dimostra un'efficacia simile alle altre terapie orali, sia in monoterapia sia in associazione⁶¹. Richiede una monosomministrazione giornaliera, non provoca ipoglicemie e il suo massimo effetto viene raggiunto in un arco di 4-6 settimane; inoltre, il suo uso è consentito fino a estreme riduzioni del volume del filtrato glomerulare⁸⁶; tutte caratteristiche di particolare interesse nella gestione del diabete del paziente anziano.

Tuttavia, gli effetti collaterali (aumento ponderale, ritenzione idrica e scompenso cardiaco⁸⁷, riduzione della densità ossea e aumentato rischio di fratture^{88,89}, aumentato rischio per carcinoma vescicale nei maschi⁹⁰ e aumentato rischio di edema maculare⁹¹) suggeriscono un'attenta valutazione clinica e anamnestica e una certa prudenza, soprattutto nei pazienti con età >75 anni e/o fragili.

Acarbosio

Inibendo l'alfa-glucosidasi, l'acarbosio ritarda l'assorbimento gastrointestinale dei carboidrati, agendo così sulle escursioni glicemiche postprandiali. L'efficacia sull'emoglobina glicata è minore rispetto ad altri farmaci, potendosi quantificare intorno al 0,6-0,7%⁶¹. Non provoca ipoglicemie ed è neutro sul peso corporeo. Può essere utilizzato in pazienti con insufficienza epatica e renale (fino a 30 ml/min di GFR)⁸⁶.

Il farmaco richiede somministrazioni giornaliere multiple e particolare attenzione nella progressione del dosaggio farmacologico, che va iniziato partendo da dosaggi molto bassi e progredendo gradualmente al fine di limitare i frequenti e fastidiosi effetti collaterali (flatulenza e diarrea) che sovente limitano l'adesione alla terapia. Tutti questi fattori possono limitare la scelta terapeutica dell'acarbosio nel paziente anziano, soprattutto se fragile.

Sulfoniluree

Le sulfoniluree agiscono stimolando la secrezione insulinica, in maniera glucosio-indipendente, da parte delle beta-cellule. Si tratta di una classe eterogenea di molecole con diversa emivita e metabolismo, e rappresentano una classe farmacologica molto prescritta nel panorama

diabetologico italiano, da sole o in associazione alla metformina, anche nelle fasce di pazienti più anziani⁵¹.

Le sulfoniluree determinano un aumento ponderale e accentuano il fenomeno dell'esaurimento delle beta-cellule, probabilmente legato a una aumentata apoptosi cellulare⁹², conducendo più velocemente al fallimento terapeutico rispetto ad altre classi di farmaci⁹³. Possono provocare ipoglicemia e tale peculiarità le penalizza alquanto nella strategia terapeutica del paziente anziano, nel quale un evento ipoglicemico può avere conseguenze rilevanti e nefaste (crisi anginose, aritmie, cadute, morte). La probabilità di incorrere in ipoglicemie e ipoglicemie severe è diversa a seconda della sulfonilurea usata, essendo massima per la glibenclamide e minima per gliclazide^{94,95}. Diverse linee-guida^{26,96-98} sconsigliano nel paziente diabetico anziano l'uso della glibenclamide per la sua lunga durata d'azione e quindi per il maggior rischio di ipoglicemia.

Dibattuta e controversa è la questione se le sulfoniluree possano aumentare il rischio di incorrere in eventi cardiovascolari e morte, ipotesi sostenuta dalla presenza di specifici recettori miocardici e vascolari che, interagendo con il farmaco, potrebbero determinare svariati effetti negativi^{99,100}. A fronte di studi osservazionali retrospettivi e revisioni sistematiche che indicherebbero un aumentato rischio¹⁰¹⁻¹⁰⁶, esistono altri e numerosi dati che non lo evidenzerebbero¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. E' possibile che sulfoniluree a bassa affinità miocardica e basso rischio ipoglicemico, come la gliclazide, abbiano una maggior sicurezza cardiovascolare rispetto ad altre molecole della stessa classe, come suggerito da alcuni studi osservazionali^{101,110,111}, ma tale ipotesi non è suffragata da altri dati retrospettivi^{112,113}.

Nello studio ADVANCE¹¹⁴, trial di intervento che prevedeva l'uso di gliclazide a rilascio modificato, l'incidenza di ipoglicemie nel braccio di intervento è stata molto bassa confrontata con quella avvenuta in altri ampi studi, l'aumento ponderale non è stato significativo e – soprattutto – non si sono registrati incrementi sulla mortalità e sugli eventi cardiovascolari: tutti questi dati rendono la gliclazide la sulfonilurea da preferire nel paziente diabetico, anche anziano, una volta che si abbia optato per tale scelta terapeutica.

Glinidi

Le glinidi (repaglinide e nateglinide) sono farmaci insulino-secretori (in maniera glucosio-indipendente), strutturalmente differenti dalle sulfoniluree, che agiscono su recettori beta-cellulari differenti. L'azione ipoglicemizante delle glinidi è rapida e transitoria e ciò le rende particolarmente

interessanti, in alternativa alle sulfoniluree, nei pazienti in cui si vogliono controllare le iperglicemie postprandiali e nel contempo limitare il rischio di eventi ipoglicemici interprandiali. La possibilità di assumere le glinidi subito prima del pasto e di ometterne la somministrazione se il pasto viene saltato, ne hanno fatto in passato il farmaco di elezione per persone con regimi alimentari irregolari.

Secondo alcuni autori^{86,115}, esse possono essere somministrate in pazienti con insufficienza renale (fino a 20-30 ml/min/1,73 m²), anche se non esiste tale indicazione in scheda tecnica.

Anche con repaglinide si riscontra un incremento ponderale e secondo qualche autore¹¹⁶ il rischio di ipoglicemia sarebbe decisamente superiore alle sulfoniluree. L'uso di repaglinide, secondo la scheda tecnica, potrebbe essere associato anche a una aumentata incidenza di sindrome coronarica acuta, probabilmente per un effetto sul preconditionamento ischemico¹¹⁷; tuttavia, un ampio studio osservazionale retrospettivo non avrebbe rilevato differenze significative nei pazienti trattati con repaglinide o metformina relativamente al rischio di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause, indipendentemente dalla presenza o meno di un pregresso evento cardiaco¹¹⁸.

Va sottolineato, sempre secondo la scheda tecnica della repaglinide (unica glinide presente sul mercato italiano) che l'uso del farmaco non è raccomandato in pazienti di età >75 anni e che non sono stati effettuati studi di associazione con insulina, glitazoni, sulfoniluree e acarbosio.

BOX 5. La glibenclamide è controindicata nel paziente diabetico anziano. Se la scelta terapeutica cade su una sulfonilurea, la molecola da preferire è la gliclazide.

Terapia insulinica

L'insulina rappresenta un'importante opzione terapeutica nel soggetto anziano in considerazione del fatto che l'età, il declino della funzione beta-cellulare correlato alla durata della malattia e la frequente coesistenza di comorbidità che possono controindicare l'uso degli ipoglicemizzanti orali rendono probabile che il paziente anziano debba ricorrere al trattamento insulinico. La gestione della terapia insulinica è particolarmente delicata nel soggetto anziano poiché, al di là delle caratteristiche d'azione dei diversi tipi di insulina, va considerata con molta attenzione la capacità di gestione da parte del paziente di tale terapia e di conseguenza vanno personalizzati il numero di iniezioni e lo schema terapeutico più idoneo; e va attentamente valutato il rischio ipoglicemico e il giusto presidio da adottare (a volte l'uso della penna può fare la differenza). Pochi sono gli studi che hanno valutato l'utilizzo dell'insulina esclusivamente nella popolazione anziana, per cui gran parte

delle raccomandazioni fanno riferimento al confronto tra diverse strategie di trattamento insulinico nei soggetti più giovani. I punti chiave nella gestione della terapia insulinica nel paziente anziano possono essere così riassunti^{119,120}:

- 1) utilizzare insuline che possano **uniformarsi il più possibile al profilo fisiologico dell'insulino-secrezione**;
- 2) utilizzare **insuline con alta riproducibilità d'azione**;
- 3) utilizzare insuline con **assente o basso rischio** di indurre manifestazioni **ipoglicemiche**;
- 4) utilizzare **insuline prandiali ad azione ultrarapida** in associazione a basal-bolus.

Il trattamento con un'insulina basale è generalmente la prima scelta raccomandata nella popolazione anziana in considerazione della sua dimostrata efficacia, della sua semplicità di gestione, della monosomministrazione giornaliera e del minor rischio di indurre ipoglicemie rispetto al trattamento con insuline premiscelate o con analoghi rapidi¹²⁰⁻¹²⁴. Questa è anche la raccomandazione suggerita nel recente *position statement* congiunto di IAGG (International Association of Gerontology and Geriatrics), EDWOP (European Diabetes Working Party Older People) e ITFED (International Task Force of Experts in Diabetes)²⁵, nel quale viene rilevato come un regime insulinico basale associato o meno agli ipoglicemizanti orali risulti preferibile in quanto più sicuro in termini di rischio ipoglicemico rispetto a un regime basal-bolus o con insuline premiscelate.

Analogamente, anche il recente *position statement* congiunto di ADA (American Diabetes Association) e EASD (European Association for the Study of Diabetes)¹²⁵ suggerisce nel paziente con diabete tipo 2 di iniziare il trattamento insulinico con un'insulina basale in quanto strategia più flessibile e meno complessa e quindi preferibile nel soggetto anziano. Pur non essendo molti gli studi di confronto tra le diverse insuline basali nell'anziano, si può sostenere che gli analoghi basali (glargine, detemir) a parità di efficacia sono più vantaggiosi per il minor rischio ipoglicemico rispetto all'insulina NPH e per la maggior maneggevolezza^{125,119,120}. Gli analoghi basali garantiscono infatti un assorbimento più riproducibile che associato all'assenza di picco d'azione, che determina una minore variabilità glicemica. In aggiunta il minor rischio di ipoglicemia e la maggior durata d'azione, tali insuline permettono un minore ricorso a multiple somministrazioni giornaliere. Per quest'ultima ragione, gli analoghi basali possono offrire particolari vantaggi nei pazienti anziani che necessitano dell'assistenza di un "caregiver" o nei pazienti istituzionalizzati.

Gli ultimi analoghi lenti usciti in commercio (degludec e glargine U300) quando confrontati con glargine sembrerebbero garantire un rischio ipoglicemico ancora minore, anche nei pazienti anziani¹²⁶⁻¹³³.

BOX 6. Nell'eventualità sia necessaria la terapia insulinica, il trattamento con un'insulina basale è la prima scelta raccomandata in considerazione della sua efficacia, della sua semplicità di gestione, della monosomministrazione giornaliera e del minor rischio di indurre ipoglicemie.

In considerazione del progressivo declino della funzione beta-cellulare, nel paziente anziano può rendersi necessaria l'aggiunta all'insulina basale di un'insulina prandiale. In questo caso, le insuline premiscelate possono rappresentare una valida alternativa a uno schema basal-bolus. Nel paziente anziano le preparazioni premiscelate sono in genere meglio accettate, di più semplice utilizzo, in grado di garantire una maggior accuratezza della dose e gravate da un minor rischio ipoglicemico rispetto al regime basal-bolus o ai singoli analoghi rapidi. Le formulazioni premiscelate con gli analoghi risultano più vantaggiose rispetto alle miscele con insulina umana^{120,134} garantendo una maggior rapidità d'azione, una minor durata d'azione e un minor rischio ipoglicemico. In questa fase, una ulteriore opzione terapeutica è rappresentata dall'aggiunta, alla terapia insulinica basale, di un'iniezione di analogo rapido in occasione del pasto più consistente – che determina quindi la maggior escursione glicemica, il cosiddetto schema basal-plus¹³⁵⁻¹³⁷.

Sebbene un regime con multiple iniezioni di insulina tipo basal-bolus possa risultare difficile da gestire nella popolazione anziana, esso potrebbe essere appropriato nei soggetti con conservate capacità funzionali e cognitive. Il vantaggio di tale schema è di garantire un miglior controllo delle glicemie postprandiali, pur presentando alcuni svantaggi come il richiedere un autocontrollo più frequente, una titolazione della dose più accurata per essere efficace, multiple somministrazioni e maggior rischio di ipoglicemia. Qualora si opti per uno schema basal-bolus, l'utilizzo degli analoghi rapidi (lispro, aspart, glulisina) offre particolari vantaggi nella popolazione anziana in quanto:

- 1) garantiscono una maggior **flessibilità** essendo somministrabili prima, durante o dopo i pasti;
- 2) presentano un picco d'azione fisiologico, dose e sede indipendente garantendo una **migliore glicemia dopo il pasto**;
- 3) hanno una durata d'azione relativa al pasto con conseguente **minor rischio di ipoglicemie**¹³⁸.

Particolare importanza nel soggetto anziano riveste l'educazione del paziente o del *caregiver* alla gestione della terapia insulinica. Vi è evidenza che pazienti anziani con decadimento cognitivo non sanno cosa fare in caso di ipoglicemia e dimostrano una minor capacità di gestione della malattia diabetica¹³⁹.

La terapia antipertensiva

L'ipertensione arteriosa è una condizione molto comune nell'età anziana, arrivando a sfiorare una prevalenza del 70% in statistiche internazionali¹⁴⁰; negli anziani diabetici italiani over 75, la prevalenza degli ipertesi supera il 60%¹⁴¹.

Non esistono, al momento attuale, studi di intervento sul trattamento dell'ipertensione specificamente disegnati per pazienti diabetici di età >75-80 anni. Diversi trial d'intervento randomizzati, disegnati per persone anziane, molti dei quali comprendenti pazienti diabetici, hanno evidenziato come la terapia antipertensiva riduca gli eventi cardiovascolari e la mortalità¹⁴²⁻¹⁴⁴. Tuttavia, in quasi tutti i trial i livelli pressori di partenza erano >160 mmHg per la sistolica e, nel braccio di intervento, non si riusciva a scendere sotto i 140 mmHg.

Nello studio JATOS (Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients), nel quale il trattamento intensivo riusciva ad abbassare la pressione al di sotto dei 140 mmHg, non si assisteva ad alcun beneficio rispetto al braccio nel quale i valori pressori rimanevano >140 mmHg.

Recentemente, uno studio di intervento condotto in pazienti a elevato rischio cardiovascolare, di età media di 67 anni, ma senza diabete, ha dimostrato che perseguire un target di pressione sistolica sotto i 125 mmHg rispetto a uno inferiore ai 140 mmHg, riduce significativamente il rischio di eventi cardiovascolari e di morte per tutte le cause¹⁴⁵.

Quasi tutte le linee-guida Internazionali sono concordi nel suggerire per il paziente diabetico over 75 un target pressorio <150/90 mmHg^{26,25,146-148}. Un ulteriore abbassamento dei valori pressori (<140/80 mmHg) può essere preso in considerazione nei soggetti di età <80 anni e in assenza di comorbidità, fragilità e se il trattamento è ben tollerato. E una recente revisione sistematica e metanalisi avrebbe evidenziato un aumentato rischio di morte cardiovascolare se il trattamento antipertensivo viene iniziato in pazienti con diabete mellito quando i valori pressori sono <140 mmHg per la sistolica, a prescindere dall'età¹⁴⁹.

Non è raccomandabile andare sotto i 70 mmHg di diastolica, soprattutto nei pazienti con

insufficienza renale cronica (eVFG <60 ml/min)^{150,151}; si sottolinea come dagli *Annali* AMD emerga che il 40% dei pazienti diabetici over 75 abbia un filtrato glomerulare <60 ml/min¹⁴¹.

Non vi sono molti dati su quale possa essere l'obiettivo pressorio nei pazienti anziani fragili; qualche autore suggerisce che possa essere più vantaggioso, in termini di sopravvivenza, mantenersi sopra valori di 140/90 mmHg¹⁵². E non esiste evidenza che possa far preferire una classe farmacologica rispetto a un'altra; tutte le classi di farmaci antipertensivi (a eccezione degli alfa-bloccanti) possono essere usate negli anziani con diabete¹⁵³. Tuttavia, un'attenta analisi di comorbidità e controindicazioni può far propendere la scelta verso una specifica classe; ad esempio, in presenza di micro-/macroalbuminuria andranno preferiti farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina. Nell'evenienza di ipertensione sistolica isolata andrebbero preferiti diuretici e calcio antagonisti¹⁵¹.

BOX 7. Il target pressorio nel paziente diabetico over 75 è <150/90 mmHg.

BOX 8. La scelta dei farmaci antipertensivi andrà valutata sulla base delle comorbidità presenti e sulla base di eventuali controindicazioni.

La terapia antidislipidemica

I pazienti con diabete mellito, in particolare quelli con diabete tipo 2, presentano diverse alterazioni del profilo lipidico – conosciute sotto il nome onnicomprensivo di “dislipidemia diabetica aterogena” – che consistono in aumento dei trigliceridi, diminuzione del colesterolo HDL, aumento delle LDL piccole e dense; tali alterazioni aumenterebbero il rischio globale cardiovascolare globale nelle persone affette da diabete mellito.

Numerosi studi di intervento hanno dimostrato, nella popolazione generale, come un trattamento ipolipemizzante a base di statine, volto a diminuire i livelli di colesterolo totale e LDL, sia stato efficace nel ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari¹⁵⁴. La riduzione del rischio è significativa (per ogni mmol di riduzione del colesterolo LDL si assiste a una riduzione del rischio relativo del 22% circa) ed è indipendente dai valori di colesterolo LDL di partenza; inoltre, l'entità di riduzione del rischio è tanto maggiore quanto più bassi sono i livelli di colesterolo LDL raggiunti, in una relazione lineare^{155,156}.

Almeno due metanalisi^{157,158} hanno dimostrato che abbassare il colesterolo LDL nei pazienti diabetici induce una riduzione del rischio cardiovascolare simile a quella dei non diabetici, sia in prevenzione primaria che secondaria. Più scarni sono, invece, le evidenze sulla popolazione anziana con diabete.

Nello studio Prosper (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk)¹⁵⁹, disegnato per valutare i benefici del trattamento con pravastatina in prevenzione primaria in una popolazione anziana (età media 75 anni; 11% circa diabetici), la somministrazione della statina ha permesso di ridurre del 19% gli eventi coronarici maggiori, del 24% la mortalità cardiovascolare e del 25% i TIA (*transient ischemic attack*, attacco ischemico transitorio) in un periodo medio di 3,2 anni. Una metanalisi comprendente circa 25.000 soggetti diabetici (età media 73 anni) ha confermato il beneficio delle statine in prevenzione primaria sugli eventi cardiovascolari maggiori, ma non sulla sopravvivenza¹⁶⁰.

In prevenzione secondaria, una corposa metanalisi, includente circa 20.000 individui (età 65-82 anni, anche diabetici), ha dimostrato che il trattamento con statina riduce il rischio di infarto miocardico, ictus, morte cardiovascolare e morte per qualsiasi causa¹⁶¹.

Alla luce di tali premesse si evince che l'obiettivo primario del trattamento è il colesterolo LDL; il colesterolo non HDL (che si ottiene sottraendo dal colesterolo totale quello HDL) può essere utilizzato come obiettivo secondario quando la trigliceridemia è superiore a 200 mg/dl. Il colesterolo non HDL dà una stima della concentrazione delle lipoproteine aterogene e si è dimostrato essere il migliore predittore di eventi cardiovascolari in persone affette da coronaropatia¹⁶².

Sulla base dei risultati ottenuti negli studi di intervento, quasi tutte le linee-guida internazionali sono concordi nell'indicare come obiettivo ottimale, per quanto riguarda il colesterolo LDL, un valore <100 mg/dl per tutti i diabetici in prevenzione primaria e 70 mg/dl in prevenzione secondaria, a prescindere dall'età^{163,164,97}. Se come obiettivo viene considerato il colesterolo non HDL, i valori sopradescritti vanno innalzati di 30 punti.

La terapia con statine è la terapia di prima scelta per i pazienti diabetici con livelli di colesterolo LDL non a target. Se la terapia con statine a dosaggio pieno non è in grado di raggiungere valori ottimali di colesterolo LDL, si può considerare l'associazione con ezetimibe. In caso di intolleranza alle statine usare ezetimibe, o resine, o statina, al minimo dosaggio tollerato più ezetimibe.

Le linee-guida europee (EDWPOP) del 2011 consigliano il trattamento farmacologico con statina in prevenzione primaria nelle persone anziane diabetiche con rischio a 10 anni >15% e in ogni caso

in prevenzione secondaria. Gli *Standard* dell'ADA suggeriscono un intervento farmacologico antidislipidemico nell'anziano diabetico se l'aspettativa di vita è superiore al tempo necessario al manifestarsi del beneficio (in genere 3-4 anni in prevenzione primaria)⁹⁸. Peraltro, alcuni autori esprimono perplessità sulla reale utilità del trattamento antidislipidemico nelle persone con più di 80 anni oppure fragili¹⁶⁵⁻¹⁶⁸.

BOX 9. La terapia con statine è indicata nei pazienti diabetici anziani in prevenzione secondaria (pazienti con pregressi eventi) a prescindere dall'età.

BOX 10. La terapia con statine nei pazienti diabetici over 80 in prevenzione primaria va attentamente valutata in relazione all'aspettativa di vita poiché il beneficio del trattamento richiede almeno 3-4 anni.

La terapia antiaggregante

Mentre non ci sono dubbi sul trattamento antiaggregante in prevenzione secondaria, è noto quanto sia controversa la questione se trattare o meno con aspirina i diabetici in prevenzione primaria. Una metanalisi di studi randomizzati e controllati non evidenziò, qualche anno fa, alcun beneficio del trattamento sugli eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti affetti da diabete mellito¹⁶². E anche dati più recenti non evidenzerebbero benefici dal trattamento anti-aggregante, rilevando un maggior rischio emorragico^{163,164}.

Le recenti linee-guida europee sulla prevenzione cardiovascolare non raccomandano la terapia antiaggregante per i diabetici che non hanno una malattia cardiovascolare¹⁶⁵. E anche l'European Diabetes Working Party for Older People del 2011¹⁹) e i criteri STOPP/START¹⁶⁶ si esprimono in tal senso.

BOX 11. La terapia antiaggregante non è raccomandata nei pazienti diabetici anziani in prevenzione primaria.

Bibliografia

1. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14:392-397
2. Group UKPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-853
3. Group UKPDS. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352:854-865
4. Holman R, Paul S, Bethel A, et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577-1589
5. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME I. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-2128
6. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-322
7. Marso SP, Bain SC, Conso A, et al.; SUSTAIN-6 I. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-1844
8. Rydén L, Shahim B, Mellbin L. clinical implications of cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes: from DCCT to EMPA-REG. *Clin Ther.* 2016;38:1279-1287
9. Cherney D, Lund SS, Perkins BA, et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2016;59:1860-1870
10. Perseghin G, Solini A. The EMPA-REG outcome study: critical appraisal and potential clinical implications. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:85
11. Toulis KA, Hanif W, Saravanan P, et al. All-cause mortality in patients with diabetes under glucagon-like peptide-1 agonists: A population-based, open cohort study. *Diabetes Metab.* 2017 Mar 18. pii: S1262-3636(17)30031-9. doi: 10.1016/j.diabet.2017.02.003. [Epub ahead of print]
12. Chelliah A, Burge MR. Hypoglycaemia in elderly patients with diabetes mellitus: causes and strategies for prevention. *Drugs Aging.* 2004;21:511-530
13. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, et al. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med.* 2011;365:2002-2012
14. Gill GV, Woodward A, Casson IF, et al. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia.* 2009;52:42-45
15. Desouza C, Salazar H, Cheong B, et al. Association of Hypoglycemia and Cardiac Ischemia. *Diabetes Care.* 2003;26:1485-1489
16. Johnston SS, Conner C, Aagren M, et al. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34:1164-1170
17. Bedenis R, Price AH, Robertson CM, et al. Association between severe hypoglycemia, adverse macrovascular events, and inflammation in the Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care.* 2014;37:3301-3308
18. Nelson JM, Dufraux K, Cook PF. The relationship between glycemic control and falls in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:2041-2044
19. Johnston SS, Conner C, Aagren M, et al. Association between hypoglycaemic events and fall-related fractures in Medicare-covered patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:634-643
20. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2009;301:1565-1572
21. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med.* 2013;173:1300-1306
22. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, et al. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care.* 2012;35:1897-1901
23. Lee SJ, Eng C. Goals of glycemic control in frail older patients with diabetes. *JAMA.* 2011;305:1350-1351
24. Yau C, Eng C, Cenzer I, et al. Glycosylated hemoglobin and functional decline in community-dwelling nursing home-eligible elderly adults with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:1215-1221
25. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas L, et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13:497-502
26. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, et al.; European DWPPOP. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes Metab.* 2011;37 Suppl 3:S27-38
27. Lee C, Boyko E, Barrett-Connor E, et al.; for TOFIMMSRG. Insulin sensitizers may attenuate lean mass loss in older men with diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34:2381-2386
28. Wang CP, Lorenzo C, Habib SL, et al.. Differential effects of metformin on age related comorbidities in older men with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2017;31:679-686
29. de Jager J, Kooy A, Leher P, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2010;340:c2181
30. Mazokopakis E, Starakis I. Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B12 (Cbl) deficiency. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012
31. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA.* 2014;312:2668-2675
32. NICE. Type 2 diabetes in adults: management. 2015; <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/1-Recommendations>
33. FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. 2016; <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm493244.htm>

34. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e1369
35. Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:594-603
36. Chan JC, Scott R, Arjona F, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10:545-555
37. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, et al.; for TDI. Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2011;13:523-532
38. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, et al. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(10):947-54
39. Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(10):939-946
40. Ito M, Abe M, Okada K, et al. The dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor vildagliptin improves glycemic control in type 2 diabetic patients undergoing hemodialysis. *Endocr J*. 2011;58(11):979-87
41. Nakamura Y, Inagaki M, Shimizu T, et al. Long-term effects of alogliptin benzoate in hemodialysis patients with diabetes: a 2-year study. *Nephron Clin Pract*. 2013;123:46-51
42. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, et al. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:55-64
43. Barzilai N, Guo H, Mahoney E, 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;27:1049-1058
44. Doucet J, Chacra A, Maheux P, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:863-869
45. Schweizer A, Dejager S. Experience with vildagliptin in patients ≥75 years with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. *Diabetes Ther*. 2013;4:257-267
46. Rosenstock J, Wilson C, Fleck P. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, double-blind, randomized, 1-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:906-914
47. Barnett AH, Huisman H, Jones R, et al. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1413-1423
48. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327-1335
49. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS SG. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232-242
50. Bethel MA, Engel SS, Green JB, et al.; Group TECOS. Assessing the safety of sitagliptin in older participants in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). *Diabetes Care*. 2017;40(4):494-501
51. Deacon CF, Mannucci E, Ahrén B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:762-767
52. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, et al. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:57-64
53. Giorda CB, Sacerdote C, Nada E, et al. Incretin-based therapies and acute pancreatitis risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Endocrine*. 2015;48(2):461-471
54. Gokhale M, Buse JB, Gray CL, et al. Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and pancreatic cancer: a cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:1247-1256
55. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:48-56
56. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin and diabetes mellitus: observations from the SAVOR - TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014;130(18):1579-1588
57. Toh S, Hampp C, Reichman ME, et al. Risk for hospitalized heart failure among new users of saxagliptin, sitagliptin, and other antihyperglycemic drugs: a retrospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2016;164(11):705-714
58. Cineca-SID. Osservatorio ARNO Diabete Anziani. Il profilo assistenziale della popolazione anziana con diabete. Elaborazione su dati anno 2015. 2017
59. Shyangdan D, Royle P, Clar C, et al. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus.(10). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011
60. Bennett W, Maruthur N, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med*. 2011;154:602-613
61. Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, et al. Proportion of patients at HbA1c target 7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(3):228-233
62. Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, et al.; DURATION-2 SG. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet*. 2010;376:431-439
63. Pratley R, Nauck M, Bailey T, et al.; 1860-LIRA-DPP-4 SG. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. *Int J Clin Pract*. 2011;65:397-407
64. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care*. 2014;37:2149-2158

65. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*. 2009;32:84-90
66. Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379:2270-2278
67. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 2009;374:39-47
68. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet*. 2008;372:1240-1250
69. Blevins T, Pullman J, Malloy J, Yan P, Taylo et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1301-1310
70. Rosenstock J, Raccach D, Korányi L, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care*. 2013;36:2945-2951
71. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care*. 2014;37:2159-2167
72. Best JH, Hoogwerf BJ, Herman WH, et al. Risk of cardiovascular disease events in patients with type 2 diabetes prescribed the glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist exenatide twice daily or other glucose-lowering therapies: a retrospective analysis of the LifeLink database. *Diabetes Care*. 2011;34:90-95
73. Monami M, Crevasco F, Lamanna C, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Experimental Diabetes Research*. 2011;2011:1-10
74. Stevens J, Cai J, Pamuk E, et al. The Effect of Age on the Association between Body-Mass Index and Mortality. *N Engl J Med*. 1998;338:1-7
75. Flicker L, McCaul K, Hankey G, et al. Body Mass Index and Survival in Men and Women Aged 70 to 75. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010;58:234-241
76. Perotto M, Panero F, Gruden G, et al. Obesity is associated with lower mortality risk in elderly diabetic subjects: the Casale Monferrato study. *Acta Diabetol*. 2013;50:563-568
77. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;382:941-950
78. Nauck MA, Del Prato S, Durán-García S, et al. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:1111-1120
79. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, et al.; EMPA-REG H-SUT1. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:691-700
80. Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, et al. Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2014;37:740-750
81. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycaemic control. *Kidney Int*. 2014;85:962-971
82. Bode B, Stenlof K, Harris S, et al G. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55-80 years with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:294-303
83. Fioretto P, Mansfield TA, Ptaszynska A, et al. Long-term safety of dapagliflozin in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of phase IIB/III studies. *Drugs Aging*. 2016
84. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004;351:1106-1118
85. Scherthaner G, Ritz E, Scherthaner G-H. Strict glycaemic control in diabetic patients with CKD or ESRD: beneficial or deadly? *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(7):2044-2047
86. Singh S, Loke Y, Furberg C. Thiazolidinediones and heart failure. *Diabetes Care*. 2007;30:2148-2153
87. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180(1):32-39
88. Viscoli CM, Inzucchi SE, Young LH, et al.; IRIS T1. Pioglitazone and Risk for Bone Fracture: Safety Data from a Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;37:20163237
89. Tuccori M, Filion KB, Yin H, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ*. 2016;352:i1541
90. Idris I, Warren G, Donnelly R. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes. *Arch Intern Med*. 2012;172:1005-1011
91. Maedler K, Carr R, Bosco D, et al. Sulfonylurea Induced Beta-Cell Apoptosis in Cultured Human Islets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):501-506
92. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355:2427-2443
93. Holstein A, Plaschke A, Egberts E-H. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001;17:467-473
94. Tayek J. SUR receptor activity vs. incidence of hypoglycaemia and cardiovascular mortality with sulphonylurea therapy for diabetics. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(11):1128-1129
95. Panel AGSBCUE. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015

96. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2016; http://www.standarditaliani.it/-/http://www.standarditaliani.it/pdf/STANDARD_2016_June20.pdf
97. American Diabetes Association. 10. Older Adults. Diabetes Care. 2016;39 Suppl 1:S81-S85
98. Scognamiglio R, Avogaro A, Vigili DK, et al. Effects of treatment with sulfonylurea drugs or insulin on ischemia-induced myocardial dysfunction in type 2 diabetes. Diabetes. 2002;51(3):808-812
99. Gribble FM, Reimann F. Sulphonylurea action revisited: the post-cloning era. Diabetologia. 2003;46:875-891
100. Monami M, Luzzi C, Lamanna C, et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. Diabetes Metab Res Rev. 2006;22(6):477-482
101. Evans J, Ogston S, Emslie-Smith A, et al. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. Diabetologia. 2006;49:930-936
102. Monami M, Marchionni N, Masotti G, et al. Effect of combined secretagogue/biguanide treatment on mortality in type 2 diabetic patients with and without ischemic heart disease. Int J Cardiol. 2008;126(2):247-51
103. Forst T, Hanefeld M, Jacob S, et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Diab Vasc Dis Res. 2013;10:302-314
104. Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, et al. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. Diabet Med. 2013;30:1160-1171
105. Morgan CL, Mukherjee J, Jenkins-Jones S, et al. Association between first-line monotherapy with sulphonylurea versus metformin and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a retrospective, observational study. Diabetes Obes Metab. 2014;16:957-962
106. Selvin E, Bolen S, Yeh H-C, et al. Cardiovascular Outcomes in Trials of Oral Diabetes Medications: A Systematic Review. Arch Intern Med. 2008;168:2070-2080
107. Azoulay L, Schneider-Lindner V, Dell'Aniello S, et al. Combination therapy with sulfonylureas and metformin and the prevention of death in type 2 diabetes: a nested case-control study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010;19:335-342
108. Varvaki Rados D, Catani Pinto L, Reck Remonti L, et al. The association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. PLoS Med. 2016;13:e1001992
109. Bo S, Castiglione A, Ghigo E, et al. Mortality outcomes of different sulphonylurea drugs: the results of a 14-year cohort study of type 2 diabetic patients. Eur J Endocrinol. 2013;169:117-126
110. Simpson SH, Lee J, Choi S, et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(1):43-51
111. Evans J, Ogston S, Reimann F, et al. No differences in mortality between users of pancreatic-specific and non-pancreatic-specific sulphonylureas: a cohort analysis. Diabetes Obes Metab. 2008;10:350-352
112. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, et al. The risk of overall mortality in patients with Type 2 diabetes receiving different combinations of sulfonylureas and metformin: a retrospective analysis. Diabet Med. 2012;29(8):1029-1035
113. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358:2560-2572
114. Liu SC, Tu YK, Chien MN, et al. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2012;14:810-820
115. Hueb W, Uchida A, Gersh B, et al. Effect of a hypoglycemic agent on ischemic preconditioning in patients with type 2 diabetes and stable angina pectoris. Coron Artery Dis. 2007;18(1):55-59
116. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. Eur Heart J. 2011;32:1900-1908
117. Mannucci E, Cremasco F, Romoli E, et al. The use of insulin in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. Expert Opin Pharmacother. 2011;12(18):2865-2881
118. Ligthelm R, Kaiser M, Vora J, et al. Insulin use in elderly adults: risk of hypoglycemia and strategies for care. J Am Geriatr Soc. 2012;60(8):1564-1570
119. Holman R, Thorne K, Farmer A, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2007;357:1716-1730
120. Bretzel R, Nuber U, Landgraf W, et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. Lancet. 2008;371:1073-1084
101. Evans J, Ogston S, Emslie-Smith A, et al. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. Diabetologia. 2006;49:930-936
102. Monami M, Marchionni N, Masotti G, et al. Effect of combined secretagogue/biguanide treatment on mortality in type 2 diabetic patients with and without ischemic heart disease. Int J Cardiol. 2008;126:247-251
103. Forst T, Hanefeld M, Jacob S, et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Diab Vasc Dis Res. 2013;10:302-314
104. Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, et al. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. Diabet Med. 2013;30:1160-1171
105. Morgan CL, Mukherjee J, Jenkins-Jones S, et al. Association between first-line monotherapy with sulphonylurea versus metformin and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a retrospective, observational study. Diabetes Obes Metab. 2014;16:957-962
106. Selvin E, Bolen S, Yeh H-C, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. Arch Intern Med. 2008;168:2070-2080
107. Azoulay L, Schneider-Lindner V, Dell'Aniello S, et al. Combination therapy with sulfonylureas and metformin and the prevention of death in type 2 diabetes: a nested case-control study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010;19:335-342
108. Varvaki Rados D, Catani Pinto L, Reck Remonti L, et al. The association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. PLoS Med. 2016;13:e1001992

109. Bo S, Castiglione A, Ghigo E, et al. Mortality outcomes of different sulphonylurea drugs: the results of a 14-year cohort study of type 2 diabetic patients. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:117-126
110. Simpson SH, Lee J, Choi S, et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:43-51
111. Evans J, Ogston S, Reimann F, et al. No differences in mortality between users of pancreatic-specific and non-pancreatic-specific sulphonylureas: a cohort analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10:350-352
112. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, et al. The risk of overall mortality in patients with type 2 diabetes receiving different combinations of sulfonylureas and metformin: a retrospective analysis. *Diabet Med.* 2012;29:1029-1035
113. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-2572
114. Liu SC, Tu YK, Chien MN, et al. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:810-820
115. Hueb W, Uchida A, Gersh B, et al. Effect of a hypoglycemic agent on ischemic preconditioning in patients with type 2 diabetes and stable angina pectoris. *Coronary artery disease.* 2007;18:55-59
116. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J.* 2011;32:1900-1908
117. Mannucci E, Cremasco F, Romoli E, et al. The use of insulin in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12:2865-2881
118. Ligthelm R, Kaiser M, Vora J, et al. insulin use in elderly adults: risk of hypoglycemia and strategies for care. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(8):1564-1570
119. Holman R, Thorne K, Farmer A, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2007;357:1716-1730
120. Bretzel R, Nuber U, Landgraf W, et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:1073-1084
121. Janka H, Plewe G, Riddle M, et al. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:254-259
122. Raskin P, Allen E, Hollander P, et al. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:260-265
123. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:140-149
124. Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, et al. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabet Med.* 2013;30:1298-1304
125. Rodbard HW, Gough S, Lane W, et al. Reduced risk of hypoglycemia with insulin degludec versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes requiring high doses of Basal insulin: a meta-analysis of 5 randomized begin trials. *Endocr Pract.* 2014;20:285-292
126. Russell-Jones D, Gall MA, Niemeyer M, et al. Insulin degludec results in lower rates of nocturnal hypoglycaemia and fasting plasma glucose vs. insulin glargine: A meta-analysis of seven clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25:898-905
127. Sorli C, Warren M, Oyer D, et al. Elderly patients with diabetes experience a lower rate of nocturnal hypoglycaemia with insulin degludec than with insulin glargine: a meta-analysis of phase IIIa trials. *Drugs Aging.* 2013;30:1009-1018
128. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, et al.; on behalf OTEDITIONSI. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:386-394
129. Riddle MC, Yki-Järvinen H, Bolli GB, et al. One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:835-842
130. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemer M, et al.; EDITION SI. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care.* 2014;37:3235-3243
131. Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:1142-1149
132. Ligthelm RJ. Self-titration of biphasic insulin aspart 30/70 improves glycaemic control and allows easy intensification in a Dutch clinical practice. *Prim Care Diabetes.* 2009;3:97-102
133. Raccach D, Bretzel R, Owens D, et al. When basal insulin therapy in type 2 diabetes mellitus is not enough, what next? *Diabetes Metab Res Rev.* 2007;23:257-264
134. Raccach D, Haak TJ, Huet D, et al. A. Comparison of stepwise addition of prandial insulin to a basal-bolus regimen when basal insulin is insufficient for glycaemic control in type 2 diabetes: results of the OSIRIS study. *Diabetes Metab.* 2012;38:507-514
135. Owens DR. Stepwise intensification of insulin therapy in type 2 diabetes management--exploring the concept of the basal-plus approach in clinical practice. *Diabet Med.* 2013;30:276-288
136. Velussi M. Lispro insulin treatment in comparison with regular human insulin in type 2 diabetic patients living in nursing homes. *Diabetes Nutr Metab.* 2002;15:96-100
137. Hewitt J, Smeeth L, Chaturvedi N, et al. Self management and patient understanding of diabetes in the older person. *Diabet Med.* 2011;28:117-122
138. Ostchega Y, Dillon CF, Hughes JP, et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:1056-1065

139. Boemi M, Candido R, Felace G, et al. Le monografie degli Annali AMD 2011: focus su anziani con diabete. 2011; http://www.aemmedi.it/files/pdf/Annali_Anziani_web.pdf
140. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. N Engl J Med. 1999;340:677-684
141. Lindholm LH, Hansson L, Ekbom T, et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. J Hypertens. 2000;18:1671-1675
142. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med. 2008;358:1887-1898.
143. Group SPRINT. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med. 2015
144. Federation ID. IDF global guidelines for managing older people with type 2 diabetes. 2012; <http://www.idf.org/guidelines/managing-older-people-type-2-diabetes>
145. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013;31:1281-1357
146. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014;311:507-520
147. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. BMJ. 2016;352:i717
148. Kovesdy C. Blood pressure and mortality in U.S. veterans with chronic kidney disease. A Cohort Study. Ann Intern Med. 2013;159:233-242
149. Sim JJ, Shi J, Kovesdy CP, et al. Impact of achieved blood pressures on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population. J Am Coll Cardiol. 2014;64:588-597
150. Odden MC, Peralta CA, Haan MN, et al. Rethinking the Association of High Blood Pressure With Mortality in Elderly Adults. The Impact of Frailty. Arch Intern Med. 2012;172:1162-1168
151. Blood PLTTC, Turnbull F, Neal B, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2008;336:1121-1123
152. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005;366:1267-1278
153. O'Keefe JH, Cordain L, Harris WH, et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. J Am Coll Cardiol. 2004;43:2142-2146
154. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376:1670-1681
155. Costa J, Borges M, David C, et al. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2006;332:1115-1124
156. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet. 2008;371:117-125
157. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet. 2002;360:1623-1630
158. Savarese G, Gotto A, Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease. A meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2013 3;62:2090-2099
159. Afilalo J, Duque G, Steele R, et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2008;51:37-45
160. Mahajan N, Ference BA, Arora N, et al. Role of non-high-density lipoprotein cholesterol in predicting cerebrovascular events in patients following myocardial infarction. Am J Cardiol. 2012;109:1694-1699
161. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011;32:1769-1818
162. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2013;34:3035-3087
163. Goldstein MR, Mascitelli L, Pezzetta F. Statin therapy in the elderly: misconceptions. J Am Geriatr Soc. 2008;56:1365
164. Petersen LK, Christensen K, Kragstrup J. Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-year olds. Age Ageing. 2010;39:674-680
165. Chokshi NP, Messerli FH, Sutlin D, et al. Appropriateness of statins in patients aged ≥80 years and comparison to other age groups. Am J Cardiol. 2012;110:1477-1481
166. Ravnskov U, Diamond DM, Hama R, et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. BMJ Open. 2016;6:e010401

Assistenza ai diabetici anziani istituzionalizzati

M.A. Pellegrini

L'assistenza sanitaria e socioassistenziale agli anziani non autosufficienti rappresenta una delle grandi sfide che la società italiana si trova ad affrontare. In un paese come il nostro, in cui ben 2,5 milioni di anziani hanno limitazioni funzionali di qualche tipo (mobilità, autonomia, comunicazione, ecc.) e sono parzialmente o totalmente non autosufficienti, si pone anche la questione di come lo Stato possa garantire un'appropriata assistenza continuativa.

In Italia, i presidi residenziali socioassistenziali e sociosanitari attivi al 31 dicembre 2013 erano 12.261, disponendo complessivamente di 384.450 posti letto (6 ogni 1000 persone residenti). Esistono forti squilibri territoriali: l'offerta raggiunge i più alti livelli nelle regioni del nord, dove si concentra il 66% dei posti letto complessivi (9 ogni 1000 residenti) e tocca i valori minimi nel sud, con il 10% dei posti letto (soltanto 3 posti letto ogni 1000 residenti). Nei presidi socioassistenziali e sociosanitari sono assistite 367.485 persone: quasi 280.000 (76%) hanno più di 65 anni¹.

La prevalenza del diabete mellito tra gli ospiti delle case di riposo è stimata, a livello internazionale, in percentuali variabili dal 7 al 27%^{2,3}. Non esistono molti dati in letteratura riguardo la situazione italiana; un'indagine condotta nel Triveneto tra il 2000 e il 2001 su 393 case di riposo (sulle 496 interpellate), aveva rilevato una prevalenza di circa il 14 %⁴. Uno studio successivo, condotto in Friuli Venezia Giulia, ha evidenziato che gli ospiti affetti da diabete mellito nelle strutture regionali censite risultavano al 18,98% del totale, con una prevalenza della malattia diabetica maggiore tra gli uomini (21,9%) rispetto alle donne (17,9%)⁵. In un'analisi epidemiologica condotta su 1409 ospiti di tre strutture residenziali negli Stati Uniti è emerso che il 34,2% dei pazienti aveva una storia nota di diabete⁶.

BOX 1. La prevalenza del diabete mellito tra gli ospiti delle case di riposo è stimata, a livello internazionale, in percentuali variabili dal 7 al 27%.

La cura dei soggetti diabetici anziani istituzionalizzati è resa complessa dalla notevole eterogeneità clinica e funzionale (pazienti spesso fragili, non autosufficienti, con almeno due-tre comorbidità associate, complicanze micro- e macrovascolari,) e dalle carenze qualitative

dell'assistenza diabetologica (assistenza demandata principalmente al personale infermieristico, assenza di piani di cura personalizzati, mancanza di una chiara demarcazione delle competenze, inadeguata attenzione alla dieta e allo stato nutrizionale, mancanza di follow-up medico specialistico, mancanza di protocolli condivisi per la gestione delle ipo- e delle iperglicemie)^{7,8}.

Tutto ciò è spesso causa di ricoveri inappropriati e invii in pronto soccorso che minano ulteriormente la fragilità spesso presente nei pazienti anziani.

BOX 2. La gestione del diabete tra gli anziani istituzionalizzati è resa difficile dalla eterogeneità di tale popolazione. È necessaria una valutazione complessiva dello stato di salute, prima di stabilire gli obiettivi e le strategie del trattamento per la gestione del diabete. Questo tipo di approccio è sistematizzato nella valutazione multidimensionale geriatrica.

Uno studio condotto in Friuli Venezia Giulia ha confermato un'assistenza agli ospiti diabetici completamente svincolata da una logica operativa che si traduceva in:

- una assoluta variabilità nei tempi di somministrazione dell'insulina (l'insulina umana regolare, largamente presente nelle case di riposo, somministrata subito prima, durante o dopo il pasto in quasi il 50% dei casi);
- assenza di strutturazione sulla frequenza e sui tempi di rilevazione della glicemia capillare (mancanza di una procedura condivisa che preveda il controllo delle glicemie capillari in un terzo dei casi; ove esisteva una procedura condivisa, una estrema variabilità nei tempi e sulla frequenza del controllo);
- relativamente alle modalità del controllo glicometabolico e dei parametri laboratoristici: il dosaggio dell'emoglobina glicata veniva eseguito routinariamente solo nel 43% dei casi, e quando eseguito avveniva secondo tempistiche più varie (ogni 3 mesi nel 16% dei casi, ogni 4 mesi nel 18% dei casi, ogni 5 mesi nel 2% dei casi, ogni 6 mesi nel 48% dei casi, 1 volta all'anno nel 16% dei casi). Anche nella richiesta di esami laboratoristici specifici per il paziente diabetico un protocollo era disponibile in meno della metà dei casi;
- gestione inappropriata e non condivisa delle emergenze ipo- e iperglicemiche⁵.

BOX 3. La formazione del personale medico e infermieristico è spesso inadeguata alla cura del diabete nei pazienti anziani. Nelle strutture residenziali sono parimenti spesso evidenti carenze qualitative dell'assistenza diabetologica e mancanza di pianificazione delle attività.

BOX 4. L'assistenza nelle strutture residenziali è spesso demandata al personale infermieristico che necessita (ed esprime) un forte bisogno formativo.

Secondo quanto descritto negli *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016* di AMD-SID⁹, ogni residenza sanitaria assistenziale che ospiti pazienti diabetici dovrebbe disporre di un piano o un protocollo concordato di assistenza diabetologica, sottoposto a regolari revisioni volto a:

- Garantire il massimo livello di qualità di vita e di benessere, evitando di sottoporre i pazienti a interventi medici e terapeutici non appropriati e/o superflui.
- Prevedere un piano di cura "individualizzato" per ogni ospite con il diabete e una sua revisione periodica.
- Fornire supporto per consentire ai pazienti di gestire la propria condizione diabetica, ove ciò sia possibile e utile.
- Assicurare un piano nutrizionale e dietetico bilanciato al fine di prevenire uno stato malnutritivo (in eccesso e in difetto).
- Prevedere un adeguato piano formativo per il personale medico/infermieristico e di assistenza con verifiche preferibilmente annuali.
- Prevedere la presenza di semplici protocolli per la gestione delle ipo- e delle iperglicemie.
- Ottimizzare la cura dei piedi e della vista, per favorire il miglior grado possibile di mobilità, ridurre il rischio di cadute ed evitare ricoveri ospedalieri non necessari.
- Raggiungere un controllo metabolico soddisfacente evitando sia l'iper- sia l'ipoglicemia, consentendo il massimo livello di funzione fisica e cognitiva.
- Prevedere uno screening efficace delle complicanze del diabete a intervalli regolari, con particolare attenzione alla neuropatia e alla vasculopatia periferica, che predispongono all'ulcerazione e all'infezione dei piedi, nonché alle complicanze oculari.

BOX 5. Gli *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016* di AMD-SID declinano le principali attività da implementare attraverso protocolli di cura condivisi e periodicamente revisionati.

Il *position statement* dell'ADA pubblicato nel 2016⁸ raccomanda di:

- evitare farmaci che facilitino il rischio di ipoglicemia viste le catastrofiche conseguenze che ne potrebbero derivare nei pazienti anziani;
- utilizzare regimi di trattamento semplici in quanto preferiti dai pazienti e meglio tollerati;
- evitare l'utilizzo di *sliding scale insulin*;
- garantire al paziente una alimentazione libera e un'idratazione adeguata;
- evitare diete restrittive onde evitare la disidratazione e il calo ponderale non intenzionale;
- favorire l'attività fisica e l'esercizio fisico a tutti i pazienti compatibilmente con le loro condizioni fisiche.

Nei pazienti a fine vita, in hospice/cure palliative:

- promuovere il comfort, il controllo del dolore, evitare ipo- e iperglicemie gravi che potrebbero indurre disidratazione;
- evitare ricorso al pronto soccorso e ricoveri ospedalieri preservando dignità e qualità di vita;
- ridurre la complessità delle cure, degli esami strumentali e di laboratorio e del monitoraggio glicemico;
- sospendere o ridurre ipoglicemizzanti orali/insulina se richiesto dal paziente.

Bibliografia

1. <https://www.istat.it/it/archivio/176622>
2. Sinclair A, Gadsby R, Penfold S, et al. Prevalence of diabetes in care home residents. *Diabetes Care*. 2001;24:1066-1068
3. Sinclair AJ; on behalf of the Task and Finish Group of Diabetes UK. Diabetes UK Position Statements and Care Recommendations. Good clinical practice guidelines for care home residents with diabetes: an executive summary. *Diabet Med*. 2011;28:772-777
4. Pellegrini MA, Miniussi PM, Maraglino G, et al. Un progetto per il miglioramento della assistenza diabetologica nelle strutture residenziali per anziani del triveneto (Premio AMD). In: Atti XIII Congresso Nazionale AMD, Torino 9-12 maggio 2001; pagg 325-329, Pacini Ed. Pisa 2001
5. Pellegrini MA, Felace G, Canciani L. Progetto Senio: l'assistenza al paziente diabetico anziano istituzionalizzato. http://www.aemmedi.it/files/II_giornale_AMD/2011/AMD_4-2011_interni.pdf
6. Newton CA, Adeel S, Sadeghi-Yarandi S, et al. Prevalence, quality of care, and complications in long term care residents with diabetes: a multicenter observational study. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(11):842-846
7. Benbow SJ, Walsh A, Gill GV. Diabetes in institutionalized elderly people: a forgotten population? *BMJ*. 1997;314:1868-1869
8. Munshi MN, Florez H, Huang ES, et al. Management of diabetes in long-term care and skilled nursing facilities: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(2):308-318
9. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2016; http://www.standarditaliani.it/-http://www.standarditaliani.it/pdf/STANDARD_2016_June20.pdf

Multimorbilità e politerapia nell’anziano diabetico

M.A. Pellegrini

La multimorbilità (MM) è comunemente definita come la presenza di due o più patologie croniche in un individuo, si associa a una diminuzione della qualità della vita, a declino funzionale e a una maggiore utilizzazione dei servizi sanitari, tra cui ricoveri in emergenza.

La gestione farmacologica della MM è complessa, e causa di impatto negativo sulla qualità di vita del paziente e ad un alto rischio di interazioni farmacologiche e sviluppo di effetti collaterali¹.

I pazienti con MM vengono assistiti a livello di cure primarie e nel corso di ricoveri ospedalieri, da varie figure specialistiche, spesso senza un percorso interdisciplinare strutturato che superi i problemi di comunicazione tra diversi setting assistenziali.

BOX 1. I pazienti con multimorbilità vengono assistiti da vari specialisti con frequenti problemi di comunicazione tra i diversi setting assistenziali e professionisti.

In questi pazienti il *trade-off* tra rischi e benefici dei trattamenti è spesso incerto, perché le prove di efficacia degli interventi sanitari derivano soprattutto da trial clinici che molte volte escludono proprio i pazienti con MM e gli anziani. Di conseguenza, le linee-guida basate su tali studi possono raccomandare trattamenti inappropriati nei pazienti con MM, rendendo loro molto complesso l'utilizzo dei servizi sanitari².

BOX. 2 Le linee-guida centrate sulla singola patologia escludono i pazienti con multimorbilità diventando, pertanto, inadeguate in quella popolazione di pazienti.

Come sottolineato nelle recenti linee-guida NICE “*gestire al meglio le multimorbilità è tra le grandi sfide cliniche non solo attuali ma anche future*”. Tra le raccomandazioni del documento NICE, si ricorda di:

- interrompere qualsiasi trattamento ritenuto di beneficio limitato;
- identificare i farmaci a più alto rischio di effetti collaterali indesiderati;
- offrire, se è il caso, terapie alternative non farmacologiche³.

BOX 3. Gestire al meglio le multimorbilità è tra le grandi sfide cliniche non solo attuali ma anche future della medicina.

Conseguenza della MM è la politerapia. Tra le numerose definizioni impiegate per definirla, le più frequenti sono sostanzialmente riconducibili a due tipologie:

- la prima, di tipo quantitativo e che tiene fede al significato etimologico del termine “polifarmacoterapia”: l’assunzione concomitante da parte del paziente di farmaci in numero maggiore o uguale a un determinato valore; quello più frequentemente considerato è 5⁴⁻⁷.
- la seconda, di natura qualitativa e che non tiene conto del significato etimologico del termine “polifarmacoterapia”, si riporta all’assunzione da parte del paziente di almeno un farmaco inappropriato alle sue reali necessità.

Le principali cause di politerapia sono:

- età e multimorbilità^{8,9};
- raccomandazioni delle linee-guida¹⁰;
- ospedalizzazione¹¹;
- coinvolgimento di più specialisti nel percorso gestionale del paziente¹²;
- cascata prescrittiva¹³;
- nuove possibilità di trattamento¹⁴.

BOX 4. Per “polifarmacoterapia” si intende l’assunzione concomitante da parte del paziente di farmaci in numero maggiore o uguale a 5 o l’assunzione da parte del paziente di almeno un farmaco inappropriato alle sue reali necessità.

Le conseguenze della politerapia possono essere così riassunte:

- aumento del rischio di reazioni avverse da farmaci¹⁴;
- aumento del rischio di interazioni tra farmaci^{15,16};
- riduzione della compliance al trattamento¹⁷;
- incremento del rischio di cadute e di incontinenza urinaria^{18,19};
- declino funzionale²⁰;
- aumento dei costi assistenziali²¹;

Nella pratica clinica attuale, in cui la prescrizione di più farmaci è sempre più comune negli adulti con MM ed età avanzata, distinguere tra molti farmaci e troppi farmaci si sta dimostrando sempre più complesso. Concettualizzare la politerapia come una soglia numerica è inutile perché non riesce a considerare che l'appropriato numero di farmaci varia in base alle esigenze cliniche del singolo paziente e può portare all'eliminazione di farmaci potenzialmente benefici, fatto che può ugualmente costituire un rischio per la sicurezza ed il benessere del paziente.

Bisognerà iniziare a parlare di “politerapia appropriata” per favorire una maggiore considerazione del quadro clinico sottostante la prescrizione e una maggiore accettazione del concetto che la prescrizione di più farmaci è potenzialmente problematica, ma non necessariamente inappropriata²².

BOX 5. Oggi si inizia a parlare di “politerapia appropriata” per favorire una maggiore considerazione del quadro clinico sottostante la prescrizione e una maggiore accettazione del concetto che la prescrizione di più farmaci è potenzialmente problematica, ma non necessariamente inappropriata.

Nel 1997 Rochon e Gurwitz descrivono la “cascata prescrittiva”²³: un processo per cui una reazione avversa a un farmaco non viene riconosciuta come tale, ma viene interpretata come manifestazione di una nuova patologia. Di conseguenza, per il trattamento di tale nuova manifestazione clinica, vengono prescritte nuove terapie **non necessarie**, che espongono il paziente al rischio di sviluppare nuove reazioni avverse. Un tale fenomeno può essere facilmente prevenuto mediante l'identificazione degli effetti collaterali dei farmaci, come riportato anche all'art. 13 del Codice deontologico medico che recita: *“Il medico è tenuto a una adeguata conoscenza della natura e degli effetti dei farmaci prescritti, delle loro indicazioni, controindicazioni, interazioni e reazioni individuali prevedibili e delle modalità di impiego appropriato, efficace e sicuro dei mezzi diagnostico-terapeutici. Il medico segnala tempestivamente all'Autorità competente le reazioni avverse o sospette da farmaci”*²⁴.

Nella prescrizione dei farmaci a un paziente anziano è importante considerare l'aspettativa di vita, i deficit cognitivi e funzionali, il supporto sociale. La valutazione complessiva dell'anziano ottenuta tramite una valutazione multidimensionale può consentire di valutare aspetti non strettamente clinici che possono però influenzare gli effetti benefici di un farmaco. Le linee-guida cliniche sull'uso dei farmaci nelle malattie croniche raramente valutano il livello di complessità tipico

degli anziani e perciò le raccomandazioni che ne discendono andrebbero applicate con cautela in questa popolazione²⁵⁻²⁶.

BOX 6. Nella prescrizione dei farmaci ad un paziente anziano è importante considerare l'aspettativa di vita, i deficit cognitivi e funzionali, il supporto sociale.

La scelta dei farmaci

Nella maggior parte dei pazienti over 80 la prescrizione di statine e cardioaspirina in prevenzione primaria e di alcuni farmaci antidiabetici o antipertensivi è spesso inutile se non sconsigliabile, perché alcuni di tali medicinali impiegano anni per essere pienamente efficaci e altri provocano un incremento del rischio di cadute che nei grandi anziani possono rivelarsi fatali. Nella scelta della cura del diabete è fondamentale valutare il rischio per il paziente di sviluppare ipoglicemie e conoscere le possibili interazioni tra sulfoniluree e terapia antibiotica²⁷, sulfoniluree e warfarin²⁸, repaglinide (tra gli ipoglicemizanti meno appropriati ma più utilizzati nella cura dell'anziano diabetico) e diltiazem e clopidrogel²⁹.

L'iperprescrizione è ormai un problema diffuso. Un recente studio³⁰ condotto dall'AIFA ha evidenziato come il numero medio di farmaci prescritti salga da 1,9 nel gruppo di età inferiore ai 65 anni a 7,4 nella fascia di età 80-84 anni per poi diminuire con una più marcata riduzione nella fascia di età dei 95 anni o più anziani con un numero medio di 2,8 farmaci. Tra i partecipanti di età ≥65 anni, gli inibitori della pompa protonica sono stati i farmaci più comunemente prescritti (40,9% degli individui di età ≥65 anni), seguiti dagli inibitori piastrinici di aggregazione (32,8%) e idrossimetilglutaril-coenzima A reduttasi (26,1%). Un calo di prescrizione è stato osservato tra gli individui di età ≥90 anni, ma tale riduzione è stata meno consistente per farmaci usati per il trattamento di condizioni acute (ad esempio, antibiotici e glucocorticoidi) piuttosto che per le medicine preventive comunemente usati per trattare malattie croniche (ad esempio, i farmaci antipertensivi e idrossimetilglutaril-coenzima A reduttasi).

Principali fattori di rischio di interazione tra farmaci³¹

Correlati al paziente

- politerapia o esposizione a prescrizioni inappropriate;
- numero di medici che prescrivono farmaci al paziente;

- automedicazione (farmaci da banco);
- fitoterapici, integratori alimentari;
- alimenti (per esempio latte, succo di pompelmo);
- abuso di alcol;
- cambiamenti farmacocinetici e farmacodinamici correlati all'invecchiamento;
- presentazione atipica di malattie o disturbi come stato confusionale, cadute, incontinenza urinaria, deterioramento cognitivo, disabilità;
- malattie croniche o instabili (diabete, aritmie, epilessia, malattie autoimmuni, tumori, BPCO);
- insufficienze d'organo (rene, fegato, cuore);
- variabilità genetica (polimorfismi genetici).

Correlati al farmaco

- stretto indice terapeutico e tossicità dose-risposta (digossina, ipoglicemizzanti orali, warfarin, antiaritmici, fenitoina, teofillina, antidepressivi triciclici, litio, antiepilettici);
- farmaci che influenzano le funzioni vitali (antidiabetici, anticoagulanti, analgesici oppioidi, antiaritmici);
- inibitori e induttori degli enzimi metabolizzanti e trasportatori di membrana;
- combinazioni di farmaci che provocano nefrotossicità, disturbi elettrolitici, ipotensione, bradicardia, ritenzione idrica (es.: inibitori del sistema renina-angiotensina, diuretici, farmaci antinfiammatori non steroidei, antipertensivi, digossina, antagonisti dei recettori alfa-adrenergici);
- combinazioni di farmaci con effetto sedativo additivo (es.: barbiturici, oppioidi, benzodiazepine, antistaminici) che possono provocare cadute, confusione;
- combinazioni di farmaci con effetto anticolinergico (es.: antipsicotici, alcuni antiaritmici, alcuni antidepressivi triciclici, antistaminici, antiparkinsoniani, farmaci per l'incontinenza);
- combinazioni di farmaci che provocano un inadeguato controllo di malattie metaboliche (es.: antidiabetici, beta-bloccanti, antipsicotici, corticosteroidi, antibatterici);
- combinazioni di farmaci che possono indurre anemia o sanguinamenti (es.: antinfiammatori non steroidei, salicilati, inibitori selettivi del *re-uptake* della serotonina, anticoagulanti, corticosteroidi, alcuni antibatterici).

Come ridurre la politerapia e il rischio di interazioni farmacologiche

Fondamentale in occasione della visita (e prima di prescrivere un nuovo farmaco) è la **ricognizione terapeutica**: un processo sistematico di raccolta di informazioni complete e accurate su farmaci e altri prodotti assunti dal paziente (nome commerciale, principio attivo, forma farmaceutica, dosaggio, dose giornaliera, via di somministrazione, Modalità di assunzione, data e ora ultima dose, data inizio terapia, prescrizioni *off-label*, assunzione di integratori, omeopatici, fitoterapici, ecc.)

BOX 7. Prima di prescrivere un nuovo farmaco procedere alla “ricognizione terapeutica”: un processo sistematico di raccolta di informazioni complete e accurate su farmaci e altri prodotti assunti dal paziente.

Facili strumenti da utilizzare per garantire **criteri di appropriatezza prescrittiva** sono i criteri di Beers³², lo strumento più usato per assistere il clinico nel prevenire le ADR nell'anziano. Beers ha coordinato un gruppo di esperti per sviluppare criteri espliciti sull'uso inappropriato dei farmaci nei pazienti anziani. L'ultima revisione della American Geriatric Society è del 2015³².

BOX 8. Per garantire appropriatezza prescrittiva possono essere utilizzati i criteri di Beers.

I criteri STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) e i criteri START (Screening Tool to Alert to Right Treatment)^{33,34} sono altri due strumenti per sospendere i farmaci inappropriati nell'anziano.

Bibliografia

1. Wallace E, Salisbury C, Guthrie B, et al. Managing patients with multimorbidity in primary care. *BMJ*. 2015 Jan 20;350:h176
2. Cartabellotta A, Tedesco S, Pomponio G. Linee guida per la valutazione clinica e il trattamento dei pazienti con multimorbilità. *Evidence*. 2016;8(10):e1000154 doi
3. NICE guideline (NG56). Multimorbidity: clinical assessment and management. September 2016; <https://www.nice.org.uk/guidance/ng56/chapter/recommendations>
4. Jörgensen T, Johansson S, Kennerfalk A, et al. Prescription drug use, diagnoses, and healthcare utilization among the elderly. *Ann Pharmacother*. 2001;35(9):1004-1009
5. Linjakumpu T1, Hartikainen S, Klaukka T, et al. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(8):809-817
6. Gnjdic D, Hilmer SN, Blyth FM, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2012 Sep;65(9):989-995
7. Hopcroft P, Peel NM, Poudel A, et al. Prescribing for older people discharged from the acute sector to residential aged-care facilities. *Intern Med J*. 2014;44(10):1034-1037

8. Jyrkkä JI, Enlund H, Korhonen MJ, et al. Patterns of drug use and factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in elderly persons: results of the Kuopio 75+ study: a cross-sectional analysis. *Drugs Aging*. 2009;26(6):493-503
9. Harugeri A, Joseph J, Parthasarathi G, et al. Potentially inappropriate medication use in elderly patients: a study of prevalence and predictors in two teaching hospitals. *J Postgrad Med*. 2010;56(3):186-191
10. Sergi G, De Rui M, Sarti S, et al. Polypharmacy in the elderly: can comprehensive geriatric assessment reduce inappropriate medication use? *Drugs Aging*. 2011;28(7):509-518
11. Obreli-Neto PR, Nobili A, de Oliveira Baldoni A, et al. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(12):1667-1676.
12. Hamilton RA, Briceland LL, Andritz MH. Frequency of hospitalization after exposure to known drug-drug interactions in a Medicaid population. *Pharmacotherapy*. 1998;18(5):1112-1120
13. Corsonello A, Garasto S, Corica F. I farmaci nell'anziano. Guida alla polifarmacoterapia. Ed. SEED, Torino 2009
14. Viktil KK, Blix HS, Reikvam A. The Janus face of polypharmacy – overuse versus underuse of medication. *Norsk Epidemiologi* 2008;18(2):147-152
15. Onder G, Bonassi S, Abbatecola AM, et al. High prevalence of poor quality drug prescribing in older individuals: a nationwide report from the Italian Medicines Agency (AIFA). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(4):430-437
16. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(1):57-65
17. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007;5(4):345-351
18. Kojima T, Akishita M, Nakamura T, et al. Association of polypharmacy with fall risk among geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int*. 2011;11(4):438-444
19. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 2014;349:g5205
20. Jyrkkä J, Enlund H, Lavikainen P, et al. Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;20:514-522
21. Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali (OsMed). Settembre 2013. Rapporto nazionale sull'uso dei farmaci in Italia. <http://www.epicentro.iss.it/farmaci/OsMed.asp>
22. Cadogan CA, Ryan C, Hughes CM. Appropriate polypharmacy and medicine safety: when many is not too many. *Drug Saf*. 2016;39(2):109-116
23. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ*. 1997;315(7115):1096-1099
24. Codice di deontologia medica - Si veda ad es.: <https://www.privacy.it/codeome.html#art13>
25. Onder G, Lattanzio F, Battaglia M, et al. The risk and adverse drug reactions in older patients: beyond drug metabolism. *Curr Drug Metabolism* 2011;12:647-651
26. Onder G, van der Cammen T, Petrovic M, et al. Strategies to reduce the risk of iatrogenic illness in complex older adults. *Age Ageing*. 2013;42(3):284-291
27. Parekh TM, Raji M, Lin YL, et al. Hypoglycemia after antimicrobial drug prescription for older patients using sulfonylureas. *JAMA Intern Med*. 2014;174(10):1605-1612
28. Romley JA, Gong C, Jena AB, et al. Association between use of warfarin with common sulfonylureas and serious hypoglycemic events: retrospective cohort analysis. *BMJ*. 2015;351:h6223
29. New Contraindication for Concomitant Use with Clopidogrel - <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/54454a-eng.php>
30. Onder G, Marengoni A, Russo P, et al. Advanced age and medication prescription: more years, less medications? A nationwide report from the Italian Medicines Agency. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(2):168-172
31. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet* 2007; 370:185-191
32. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227-2246
33. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44(2):213-218
34. O'Connor MN, O'Sullivan D, et al. Prevention of hospital-acquired adverse drug reactions in older people using screening tool of older persons' prescriptions and screening tool to alert to right treatment criteria: a cluster randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(8):1558-1566