

ALLEGATO "A"

RACCOMANDAZIONI PER IL TRATTAMENTO DELL'IPERGLICEMIA NELLA PERSONA ANZIANA CON DIABETE MELLITO

Autori:

F. Giorgino, S. De Cosmo, L. Laviola, M. Cignarelli, S. Albano, F. Gentile.
Commissione Appropriately Prescrittiva (E. Attolini, P. Leoci, D. Ancona, L. Santoiemma, P. Caldarola, A. Andriuli, G. Vincenza, G. Miolli, MC. Carbonara)

INTRODUZIONE

Negli ultimi 10 anni si è assistito ad un progressivo incremento della prevalenza del diabete nella popolazione di età superiore ai 65 anni (dal 6,5% nel 1988 al 9,1% nel 2000; attualmente, la prevalenza in questa fascia di età è oltre il 15%). Sono quindi emerse alcune questioni, non sempre risolte, relative alla difficoltà di gestione del paziente diabetico anziano e alle specificità clinico-gestionali del percorso diagnostico e terapeutico. In particolare, la eterogeneità clinica della popolazione anziana, la necessità di un inquadramento multidimensionale, il rischio di eventi ipoglicemici e il danno derivante da eventi ipoglicemici, e la scelta del setting assistenziale più appropriato impongono considerazioni attente e modalità di gestione appropriate. Emerge anche la necessità di fornire raccomandazioni sul trattamento del diabete in questa fascia di età, inclusa la scelta della più corretta terapia farmacologica. Da queste esigenze nasce questo Documento schematico, frutto del lavoro di un gruppo di diabetologi della Regione Puglia, riunitosi periodicamente per esaminare e discutere le questioni specifiche, e del confronto con la Commissione per l'Appropriatezza Terapeutica dell'Assessorato alle Politiche della Salute della Regione Puglia.

PROFILO CLINICO E OBIETTIVI TERAPEUTICI

- **L'insorgenza del diabete nell'età avanzata è spesso asintomatica** e conseguentemente la diagnosi potrebbe essere ritardata (Livello della prova III).
- L'incremento della prevalenza del diabete nella popolazione anziana dipende da una **graduale progressione dell'insulino-resistenza** (es. per riduzione significativa dell'attività fisica, per sarcopenia), cui si associa la riduzione della capacità di secrezione di insulina da parte della beta-cellula pancreatica (es. per incremento dell'apoptosi cellulare e progressivo aumento di depositi di amiloide nell'isola di Langerhans). Altri fattori possono contribuire: farmaci (corticosteroidi, beta-bloccanti o diuretici, che influenzano negativamente il metabolismo glicidico); riduzione dei livelli di IGF-I e DHEA; aumento dei livelli di glucagone (probabilmente per deficit di GLP-1); aumento di alcune adipocitochine proinfiammatorie.
- **La definizione dei target glicemici deve tener conto della frequente presenza di complicanze e comorbidità** (es. scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica, ipertensione, insufficienza respiratoria o renale), **talvolta di una condizione di fragilità** (perdita di peso, affaticamento cronico, bassa performance motoria, anomalie dell'andatura e dell'equilibrio e deficit cognitivo) **e/o disabilità** (incapacità a svolgere in maniera autonoma le attività di base della vita quotidiana; vedi difficoltà/incapacità a realizzare l'automonitoraggio della glicemia, **talvolta di deficit cognitivo o demenza** (maggiormente prevalente nei pazienti anziani con diabete rispetto ai soggetti di pari età non diabetici, favorito dagli episodi ipoglicemici e importante concausa di ipoglicemie).
- **Le persone diabetiche in età più avanzata, in buona salute**, con un'aspettativa di vita sufficiente per raccogliere i benefici di una gestione intensiva del diabete a lungo termine, attivi, cognitivamente integri, e che si sentono in grado di praticare l'autogestione, dovrebbero essere incoraggiati a farlo, finalizzando il trattamento agli **stessi obiettivi dei diabetici più giovani (HbA1c tra 6,5% e 7,5% per questi soggetti** (Livello della prova VI, Forza della

raccomandazione B). Al contrario, **sogetti diabetici anziani di età più avanzata, più fragili, affetti da comorbidità e conseguente riduzione dell'aspettativa di vita, è opportuna l'identificazione di un obiettivo glicemico meno restrittivo (HbA1c tra 7,5% e 8,5% (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B).** In ogni caso, la prevenzione dell'ipoglicemia deve rimanere una priorità rispetto al raggiungimento dei target glicemici.

- **La valutazione geriatrica multidimensionale (VGM), fornisce informazioni cruciali per l'inquadramento del paziente diabetico geriatrico e per poter giungere a un intervento personalizzato.** Essa include la valutazione di stato funzionale, stato nutrizionale, stato emotivo, stato cognitivo, stato socio-economico, stato fisico che può essere effettuata somministrando vari questionari: ADL [*Activities of Daily Living*], IADL [*Instrumental Activities of Daily Living*], MMSE [*Mini-Mental State Examination*] e SPMSQ [*Short Portable Mental Status Questionnaire*] per la cognitivtà, GDS [*Geriatric Depression Scale*] per il tono dell'umore, MNA [*Mini Nutritional Assessment*] per lo stato nutrizionale. Di particolare rilievo il calcolo delle comorbidità da effettuarsi mediante Charlson Comorbidity Index (All. 1) e il calcolo del carico assistenziale da effettuarsi mediante CIRS [*Cumulative Illness Rating Scale*] (All. 2).
- **Con il passare degli anni si verifica una progressiva riduzione della funzionalità renale** (il declino della velocità di filtrazione glomerulare è pari a circa 1 ml/min/anno), con alterazione della farmacocinetica delle sostanze attive contenute nei farmaci e rischio più elevato di ipoglicemia (a sua volta associata a malattia ischemica coronarica, aritmie e/o scompenso cardiaco, TIA o ictus, deficit cognitivo; causa di cadute e fratture). L'applicazione per il calcolo di GFR stimato in base a MDRD e CKD-EPI è disponibile presso: <http://mdrd.com/>.
- In generale, **con l'aumento del numero e della gravità degli elementi di fragilità del paziente, tende a ridursi la possibilità di impiego delle diverse categorie di farmaci**, particolarmente di quelle molecole che presentano un profilo di rischio elevato nell'anziano (per ipoglicemia o altri fattori).
- Nel paziente non a target con **iperglicemia prevalentemente a digiuno** l'uso di **metformina** sarà subordinato alla valutazione e ad uno stretto monitoraggio della funzione renale. L'alternativa è rappresentata dalla **insulina basale**, da titolare gradualmente, con una particolare attenzione al rischio di ipoglicemia. Se invece il paziente non è a target e **l'ipoglicemia è prevalentemente post-prandiale**, **l'inibitore della DPP-4 (gliptina)** potrebbe rappresentare la scelta ideale, da modulare poi in base alle caratteristiche ulteriori del paziente e alla disponibilità di diversi principi attivi appartenenti a questa classe di farmaci. Nella condizione di iperglicemia sia a digiuno, sia post-prandiale, si può utilizzare la metformina, se possibile, magari associata a gliptina, a insulina basale o a entrambe. **L'uso di insuline premiscelate** può essere preso in considerazione per la maggiore facilità di impiego e la riduzione degli errori legati a iniezioni multiple di insulina. Per ridurre il rischio di ipoglicemia notturna nei soggetto trattati con insulina basale, può essere opportuno introdurre uno spuntino prima di andare a letto. Possibili vantaggi e svantaggi dei farmaci anti-diabete nella popolazione dei diabetici di tipo 2 anziani sono indicati nella Tabella 1.
- **Le sulfoniluree devono essere prescritte con cautela**, in particolare quelle associate a maggior rischio di ipoglicemia, poiché la popolazione anziana va maggiormente incontro a eventi ipoglicemici e può esserne maggiormente danneggiata (Livello della prova V).
- Il **costo** più elevato di alcuni farmaci per il trattamento dell'iperglicemia con basso rischio di ipoglicemia va considerato nell'ottica di salvaguardare il paziente anziano dalla compromissione ulteriore del proprio stato di salute, con conseguente risparmio di risorse socio-sanitarie extra-farmaceutiche.

Tabella 1. Vantaggi e svantaggi delle principali classi di farmaci anti-diabete, con particolare riferimento alla popolazione dei diabetici anziani.

	Vantaggi	Svantaggi	Controindicazioni
Metformina	Basso costo No ipoglicemia*	No in IRC (FG <60 ml/min)*, in ipossia*, con mdc* Disturbi GI*	eGFR Disturbi GI, colite
Pioglitazone	No ipoglicemia No adattamento in IRC*	Scompenso cardiaco* Rischio di fratture* Cr vescica (?)	Edemi Scompenso Macroematuria di ndd
Acarboso	No ipoglicemia* No adattamento in IRC	Disturbi GI*	Disturbi GI, colite Enzimi epatici
Sulfoniluree	Basso costo	Ipoglicemia* SMBG intensivo Alterazioni CV (?)	Profilo glicemico
Repaglinide	Impiego fino a eGFR = 30 ml/min	Ipoglicemia* SMBG intensivo Alterazioni CV (?)	Profilo glicemico
Analoghi GLP-1	No ipoglicemia No titolazione No SMBG intensivo Calo ponderale	Terapia iniettiva Effetto anoressizzante Disturbi GI	Stato nutrizione Disturbi GI, colite
Inibitori DPP4	No ipoglicemia No titolazione No SMBG intensivo	Scompenso cardiaco (?)	aggiustamento dose in base a eGFR
Inibitori SGLT-2	No ipoglicemia No titolazione No SMBG intensivo Calo ponderale	Infezioni genito-urinarie Interazione con farmaci No in IRC	Stima e monitoraggio eGFR
Insulina	Efficacia Compatibile con qualsiasi comorbidity	Ipoglicemia SMBG intensivo Titolazione Terapia articolata	Profilo glicemico

*informazione da RCP

Controindicazioni e Segnalazioni Particolari per i Farmaci Incretinici (da scheda tecnica)

Analoghi del GLP-1 (exenatide, exenatide LAR, liraglutide, lixisenatide)

Controindicazioni: Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Non usare in gravidanza e allattamento.

Segnalazioni particolari: non usare nel diabete tipo 1. Non usare per pazienti <18 anni. Non usare nei soggetti con gastroparesi o gravi patologie gastrointestinali. Attenzione a pancreatite.

Insuff. renale: v. Tabella 2.

Insuff. epatica: non necessario aggiustamento della dose per exenatide e lixisenatide; esperienza molto limitata in pazienti con insuff. epatica per liraglutide.

Inibitori DPP-4 (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin)

Controindicazioni: Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Non usare in gravidanza e allattamento.

Segnalazioni particolari: non usare nel diabete tipo 1. Non usare per pazienti <18 anni. Attenzione a pancreatite.

Insufficienza renale: v. Tabella 2.

Insufficienza epatica: non utilizzare in pazienti con insuff. epatica severa; solo per vildagliptin è indicato il valore di transaminasi >3x come limite per l'impiego.

Tabella 2. Impiego dei farmaci inibitori della DPP-4 e analoghi del GLP-1 nell'insufficienza renale.

	IR lieve (eGFR: 90-60 ml/min)	IR moderata (eGFR: 60-30 ml/min)	IR severa (eGFR < 30 ml/min)	IR terminale (dialisi) (eGFR<15 ml/min)
Sitagliptin	100 mg qd	50 mg qd	25 mg qd	25 mg qd
Vildagliptin	50 mg bid	50 mg qd	50 mg qd	50 mg qd
Saxagliptin	5 mg qd	2,5 mg qd	2,5 mg qd	Non raccomandato
Linagliptin	5 mg qd	5 mg qd	5 mg qd	5 mg qd
Exenatide bid	5-10 µg bid	Cautela (5-10 µg bid)	Non raccomandato	Non raccomandato
Exenatide LAR	2 mg qw	Non raccomandato	Non raccomandato	Non raccomandato
Liraglutide	0,6/1,2/1.8 mg qd	Non raccomandato	Non raccomandato	Non raccomandato
Lixisenatide	10/20 µg qd	Cautela	Non raccomandato	Non raccomandato

qd, una volta al giorno; bid, due volte al giorno; qw, una volta alla settimana.

STRUMENTI EDUCAZIONALI

- L'età di 70 anni può essere considerata infatti come il limite inferiore di senescenza, in quanto l'incidenza di cambiamenti legati all'invecchiamento inizia ad aumentare bruscamente proprio tra i 70 e i 75 anni. L'età di 85 anni può essere invece considerata come un confine superiore oltre il quale vi è rischio di fragilità clinica, in quanto la maggioranza degli individui presenta qualche forma di disfunzione organica, e la demenza è presente in oltre il 50% degli individui in questa fascia di età.
- La popolazione anziana è eterogenea: anziani «giovani» (circa il 30% della popolazione sopra i 65 anni; individui per i quali l'età è semplicemente un fatto anagrafico); anziani «attivi» (il 32%, lamentano solamente qualche disturbo ma partecipano alla vita sociale); anziani «ritirati» (il 19%, si considerano "vecchi" e si autoescludono dal contesto sociale); anziani «emarginati» (il 19%, sono isolati dal contesto sociale e familiare e spesso sono disabili e/o con limitate disponibilità economiche).
- Con l'invecchiamento diminuiscono le riserve energetiche dell'organismo così come l'assorbimento dei micronutrienti (vitamina B12, ferro, acido folico, zinco, calcio). Sostanziali modificazioni si verificano anche nella composizione corporea con tipica diminuzione della massa magra (sarcopenia) e dell'acqua ed aumento della massa grassa. Intervengono inoltre fattori specifici che possono compromettere l'assetto nutrizionale, quali difficoltà nella masticazione e deglutizione, difficoltà fisiche nella preparazione dei pasti, alterazioni dell'olfatto e del gusto con ipotesia e processi di isolamento psicologico.
- I seguenti (Tabella 3) possono essere considerati marker di malnutrizione, da utilizzare anche in maniera combinata: alcuni indicatori dello stato nutrizionale a breve termine (es. transferrina); alcuni indicatori dello stato nutrizionale a lungo termine (es. albumina); l'indice creatinina/altezza; la conta dei linfociti totali (nei soggetti nei quali non siano presenti infezioni, neoplasie, stress metabolico, uso di steroidi o di farmaci immunosoppressori). Valori critici di malnutrizione per i parametri antropometrici sono rappresentati da un BMI <20 kg/m² negli uomini e <19 kg/m² nelle donne.

Tabella 3.

Livello di malnutrizione	Calo ponderale (kg)	Albumina sierica (g/L)	Transferrina sierica (mg/dL)	Linfociti (n/mm ³)
Assente	0	3.5-4.5	220-350	>2000
Lieve	5-10	2.8-3.4	150-200	1200-2000
Moderata	5-10	2.1-2.7	100-150	800-1200
Grave	>10	<2.1	<100	<800

Adattato da Blackburn GL et al., J Parent Ent Nutr, 1977

- In casi particolari si può fare riferimento al MNA (Mini Nutritional Assessment), riportato nell'Allegato 3.
- Durante l'invecchiamento si assiste alla perdita progressiva di numerosi aspetti della capacità funzionale: resistenza muscolare (1-2% per anno), forza muscolare (3-4% anno), capacità aerobica (3-4% anno), densità ossea uomo (1% per anno), densità ossea donna (2-3% per anno), flessibilità ed equilibrio, proprioccezione e coordinazione, consapevolezza cinestetica. Il diabetico anziano dovrebbe essere valutato periodicamente riguardo alla possibilità di eseguire attività fisica, andrebbe informato dei benefici che ne possono derivare (miglior lavoro del cuore, riduzione pressione arteriosa in presenza di ipertensione, correzione dell'insulino-resistenza, modificazioni anti-aterogene del profilo lipidico, riduzione della glicemia, riduzione dei fattori pro-coagulanti, riduzione della mortalità cardiovascolare) e messo a conoscenza

delle risorse disponibili per incrementare il livello di attività praticata (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B).

- L'attività fisica andrà programmata tenendo conto del livello abituale di attività fisica (profilo sedentario di base, profilo attivo-passivo, profilo attivo), generalmente iniziando con esercizio aerobico per 30 minuti aumentandolo gradualmente a 60 minuti, ogni giorno o quasi tutti i giorni alla settimana. La frequenza cardiaca (FC) durante l'esercizio deve essere aumentata gradualmente fino a raggiungere il 60–70% della FC massima. La sessione di esercizio fisico dovrebbe includere 5-10 minuti di riscaldamento e circa 5 minuti di defaticamento e coinvolgere i muscoli più importanti sia dei distretti corporei inferiori sia di quelli superiori.
- Quando si utilizza insulina, evitare l'esercizio per livelli di glicemia <100 mg/dl o >250 mg/dl, evitare di fare esercizio nel periodo di maggior attività dell'insulina iniettata, non iniettare l'insulina in una parte del corpo che si prevede debba essere utilizzata durante l'esercizio, evitare la disidratazione mantenendo un buono stato di idratazione. Si deve tener conto di casi particolari (diabetici con neuropatia periferica e/o autonoma, con propensione all'ipoglicemia).

RACCOMANDAZIONI GESTIONALI - Coordinatore: dott. S. Albano

- Due sono i *setting* di cura principali: il distretto socio-sanitario e l'ospedale. Nel distretto operano il medico di medicina generale (MMG), gli specialisti ambulatoriali, le strutture diabetologiche territoriali, l'assistenza domiciliare integrata (ADI), le residenze sanitarie assistite (RSA); nell'ospedale operano le UU.OO. specialistiche con gli ambulatori di settore, day-service e day-hospital dedicati, la degenza post-acuzie e la riabilitazione.
- L'Ambulatorio che si occupa di diabetologia (specialisti ambulatoriali, ambulatori ospedalieri) dovrebbe possedere alcune caratteristiche di minima e compiti specifici: un medico diabetologo ed un infermiere professionale con formazione specifica in campo diabetologico; strumenti per rilevare la glicemia e per l'esame delle urine, attrezzature per la rilevazione dei dati antropometrici, diapason, monofilamento, mini-doppler, accesso alla determinazione della HbA1c, materiale per il pronto soccorso diabetologico; svolgere attività di inquadramento diagnostico e terapeutico e formulare il Piano di Cura personalizzato che deve comprendere la indicazione degli obiettivi terapeutici da raggiungere e i mezzi adeguati per raggiungere tali obiettivi; impostare la terapia medica nutrizionale (meglio se in collaborazione con un dietista); garantire attività di educazione sanitaria rivolta all'autogestione della malattia, a svolgere adeguati stili di vita e alla gestione nutrizionale; valutare periodicamente i pazienti secondo il Piano di Cura personalizzato adottato; raccogliere i dati clinici, strumentali e di laboratorio in maniera condivisa con il MMG di riferimento; svolgere attività di aggiornamento in campo diabetologico rivolta ai MMG.
- La Struttura Diabetologica svolge regolarmente, oltre alle attività ambulatoriali, tutte le attività di diagnosi e cura della malattia diabetica e delle sue complicanze ed è integrata con specifiche competenze specialistiche. In essa dovrebbero essere operativi: ambulatori dedicati a *Piede diabetico*, *Valutazione del rischio cardio-cerebro-vascolare*, *Prevenzione e valutazione delle complicanze microangiopatiche (retinopatia, nefropatia, neuropatia)*; gruppi educativi, dietetica clinica (con il supporto del dietista) e corsi per il counting dei CHO e per l'addestramento all'uso dei microinfusori e dei sensori del glucosio; day-hospital diagnostico e terapeutico e day-service.
- Il processo di gestione integrata impone l'adozione di un approccio che tenga conto della classificazione del paziente in funzione dell'*intensità assistenziale*: bassa intensità, media intensità, alta intensità assistenziale, determinata principalmente da due fattori: la capacità di autonomia (condizioni psicofisiche e socio-ambientali del paziente) e la salute fisica (possibili condizioni di malattia incluse le comorbidità).
- L'utilizzo della telemedicina e degli interventi web-based può migliorare il controllo glicemico e la gestione clinica del paziente riducendo il ricorso alla ospedalizzazione.

I 10 COMPORAMENTI DA ADOTTARE NEL PAZIENTE ANZIANO CON DIABETE MELLITO:

- 1. Considerare la capacità del paziente di seguire realmente una dieta*
- 2. Preferire farmaci associati a minor rischio di ipoglicemia a parità di altre condizioni*
- 3. Ricercare l'ipoglicemia*
- 4. Effettuare la stima della funzione renale*
- 5. Effettuare la valutazione nutrizionale*
- 6. Effettuare la valutazione cognitiva*
- 7. Considerare l'iperglicemia quale possibile causa di disidratazione, scompenso idro-elettrolitico, vertigini e cadute, e sindrome iperosmolare.*
- 8. Considerare la depressione quale causa di inattività fisica e alterazioni del comportamento alimentare, soprattutto nelle donne.*
- 9. Non adottare diete fortemente ipocaloriche.*
- 10. Individualizzare i target glicemici.*

Bibliografia essenziale.

- Abbatecola AM et al. Antidiabetic oral treatment in older people: does frailty matter? *Drugs Aging*. 26 Suppl 1:53-62, 2009.
- Abbatecola AM, et al. Diabetes care targets in older persons. *Diabetes Res Clin Pract*. 86 Suppl 1:S35-40, 2009.
- Abbatecola AM, et al. New approaches to treating type 2 diabetes mellitus in the elderly: role of incretin therapies. *Drugs Aging* 25:913-25, 2008.
- Araki A. et al. Diabetes mellitus and geriatric syndromes *Geriatr Gerontol Int* 9:105-114, 2009.
- Associazione Medici Diabetologi - Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010.
- Bauer JM, et al. The Mini Nutritional Assessment-its history, today's practice, and future perspectives. *Nutr Clin Pract*. 23:388-96, 2008.
- Blackburn GL, et al. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1:11-22, 1977.
- Bourdel-Marchasson I, et al. Incretin therapies in the management of elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Hosp Pract (Minneapolis)*. 39:7-21, 2011.
- Brown AF, et al. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. American Geriatrics Society Panel on improving care for elders with diabetes. *JAGS* 51(5 Suppl Guidelines):S265-80, 2003.
- Bruno G, et al. Changes over time in the prevalence and quality of care of type 2 diabetes in Italy: the Casale Monferrato surveys, 1988 and 2000. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 18:39-45, 2008.
- Conwell Y et al. Validation of a measure of physical illness burden at autopsy: the Cumulative Illness Rating Scale *JAGS* 41:38-41, 1993.
- Dominguez LJ, et al. Glucose control in the older patient: from intensive, to effective and safe. *Aging Clin Exp Res*. 22:274-80, 2010.
- Godfrey K. Implementation of the Malnutrition Universal Screening Tool. *Nurs Times*. 100:61, 2004.
- Galeone F, et al. La gestione del diabete nel paziente anziano. Ed. Lucca, 2005.
- Greenfield et al. Comorbidity affects the relationship between glycemic control and cardiovascular outcomes in diabetes - A cohort study. *Ann Intern Med*. 151:854-860, 2009.
- Guidelines abstracted from the American Geriatrics Society - Guidelines for improving the care of older adults with diabetes mellitus: 2013 update. *JAGS* 61:2020-2026, 2013.
- Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature - What does it tell us? *J Nutr Health Aging*. 10:466-85, 2006.
- Il Multidimensional Prognostic Index (MPI) per la valutazione dell'anziano fragile ospedalizzato. *G Gerontol* 55:7-10, 2007.
- Inzucchi SE, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 55: 1577-96, 2012.
- Ismail-Beigi F, et al. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med*. 154:554-9, 2011.
- Kaiser MJ, et al. Frequency of malnutrition in older adults: a multinational perspective using the mini nutritional assessment. *JAGS* 58:1734-8, 2010.
- Kaiser MJ, et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging*. 13:782-8, 2009.
- Lukashevich V, 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*. 13:947-54, 2011.
- Marengo C, et al. Il diabetico anziano – gestione condivisa. SEEd srl 2008
- Mathieu C, et al. Antihyperglycaemic therapy in elderly patients with type 2 diabetes: potential role of incretin mimetics and DPP-4 inhibitors. *Int J Clin Pract*. Suppl. 154:29-37, 2007.
- Musacchio M, et al. I profili di assistenza per le malattie croniche: il modello diabete. Ed. Springer, 2007.
- Neumiller JJ, et al. Pharmacologic management of the older patient with type 2 diabetes mellitus. *Am J Geriatr Pharmacother*. 7:324-42, 2009.
- Paolisso G. Pathophysiology of diabetes in elderly people. *Acta Biomed*. 81, Suppl 1:47-53, 2010.

- Pratley RE, et al. Clinical management of elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med.* 124:133-43, 2012.
- Rauseo A, et al. Management of type 2 diabetes in geriatric patients. *J Nephrol.* 23 Suppl 15:S72-9, 2010.
- Rolland Y, et al. Screening older people at risk of malnutrition or malnourished using the Simplified Nutritional Appetite Questionnaire (SNAQ): a comparison with the Mini-Nutritional Assessment (MNA) tool. *J Am Med Dir Assoc.* 13:31-4, 2012.
- Rubenstein LZ, et. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 56:M366-72, 2001.
- Salvà A, et al. Health and nutrition promotion program for patients with dementia (NutriAlz): cluster randomized trial. *J Nutr Health Aging.* 15:822-30, 2011.
- Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. *Diabetes Metab.* 38:89-101, 2012.
- Schweizer A, 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.* 13:55-64, 2011.
- Sinclair A. Institute of Diabetes for Older People Available from:
http://www.instituteofdiabetes.org/wpcontent/themes/IDOP/other/diabetes_guidelines_for_older_people.pdf
- Standards of Medical Care in Diabetes. ADA 2014
- Strain WD, et al. Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): a 24 week, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 382:409-16, 2013.
- Struijs J. N. Comorbidity in patients with diabetes mellitus: impact on medical health care utilization *BMC Health Services Research* 6:84-99, 2006.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: 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* 352:837-853, 1998.
- Vellas B, et al. Overview of the MNA - Its history and challenges. *J Nutr Health Aging.* 10:456-63, 2006.
- Yourman LC et al. Prognostic Indices for older adults - a systematic review. *JAMA.* 307:182-192, 2012.

Livelli di prova e forza delle raccomandazioniLivelli di prova

- I Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
- II Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
- III Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
- IV Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
- V Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo
- VI Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee-guida o consensus conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee-guida.

Forza delle raccomandazioni

- A L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
- B Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
- C Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
- D L'esecuzione della procedura non è raccomandata
- E Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.