

ARTICOLO ORIGINALE

Revisione critica dei dati Annali AMD 2021 sulla popolazione anziana con diabete di tipo 2

Critical review of 2021 AMD Annals data on the elderly population with type 2 diabetes

Vincenzo Fiore¹, Concetta Nadia Aricò¹, Barbara Aiello¹, Antonello Carboni¹, Paolo Falasca¹, Antimo Aiello¹, Maria Antonietta Pellegrini¹, Valeria Manicardi², Giuseppina Russo³, Maurizio Di Mauro¹

¹ Gruppo Nazionale AMD "Diabete nell'Anziano". ² Consigliere Nazionale Fondazione AMD. ³ Coordinatore nazionale Annali AMD.

Corresponding author: vincenzo.fiore@fastwebnet.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Fiore V, Aricò CN, Aiello B, Carboni A, Falasca P, Aiello A, Pellegrini MA, Manicardi V, Russo G, Di Mauro M. Revisione critica dei dati Annali AMD 2021 sulla popolazione anziana con diabete di tipo 2. JAMD 26:80-93, 2023.

DOI 10.36171/jamd23.26.2.3

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received June, 2023

Accepted July, 2023

Published September, 2023

Copyright © 2023 V. Fiore. This is an open access article edited by AMD, published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

Abstract

The AMD Annals 2021 "Diabetes in the Elderly" aim to show how assistance to elderly patients with type 2 diabetes mellitus has evolved, evaluating data related to AMD indicators.

DESIGN AND METHODS 531,732 patients with T2DM were evaluated, data divided by age groups (<65 years, between 65 and 74, >75 years) followed in 2019, regarding clinical characteristics and activity volume. The selection of indicators is based on a large number of the current AMD Indicator List (June 2019). The evaluation of overall care quality was carried out through the Q score.

RESULTS The 2021 AMD Annals show that among the 531,732 registered diabetes patients in 2019, 33.4% were over 75 years old. 3.8% of new diagnoses were over 75 years old and 5.2% were between 65 and 74 years old. HbA1c, lipid profile, blood pressure profile, microalbuminuria monitoring, foot inspection, and fundus control were considered. Overall, the areas related to glycemic-metabolic control do not show significant differences in the different age groups. Attention to HbA1c monitoring is very high, at 96.4%. Microalbuminuria is less evaluated, where registration is insufficient in all age groups. Creatinine determination is highly regarded, mainly registered in those over 75. Just under 50% of the DM2 diabetic population, especially the elderly, is not monitored (or only not recorded) in the comprehensive cardiovascular risk profile, including lipid profile, HbA1c, microalbuminuria, creatinine, and blood pressure. Foot evaluation always represents a serious issue in diabetes care: the data is only present in 19.1% of patients. Finally, the analysis of retinopathy highlights another critical aspect of care, with 65% of patients over 65 not undergoing (or the data not being recorded) specific screening; the problem is even more evident among those over 75, where the lack of information affected 69% of patients. The overall care quality indicators expressed by the Q score also show very good

values in the elderly population, even in the population aged between 65 and 75 years, where 64.1% of patients have a Q score >25, higher than patients under 65 years old (60.7%).

CONCLUSIONS The analysis of data collected in the context of the AMD Annals is always an important moment of reflection for diabetes care. The growing trend of the elderly population accessing diabetes services is confirmed, and the prevalence of patients over 75 is significantly higher than ten years ago. The care of elderly diabetic patients, especially the very elderly with a long history of disease, complications, and comorbidities, requires constant review of therapeutic and diagnostic approaches by the clinical diabetologist.

KEY WORDS T2DM (type 2 diabetes); HbA1c (glycated hemoglobin); SBP (systolic blood pressure); DBP (diastolic blood pressure); BP (blood pressure).

Riassunto

Gli Annali AMD 2021 “Diabete nell’Anziano” hanno lo scopo di mostrare come si è evoluta l’assistenza ai soggetti anziani affetti da diabete mellito tipo 2, valutando i dati relativi agli indicatori AMD.

DISEGNO E METODI Sono stati valutati 531.732 pazienti con T2DM, i dati divisi per classi di età (< 65 anni, tra 65 e 74, > a 75 anni) seguiti nell’anno 2019, riguardanti caratteristiche cliniche e di volume di attività. La selezione degli indicatori è basata su un numero consistente dell’attuale Lista Indicatori AMD (Giugno 2019). La valutazione della qualità di cura complessiva è stata effettuata attraverso lo score Q.

RISULTATI Gli Annali AMD del 2021 hanno evidenziato che tra i 531.732 pazienti con diabete registrati nel 2019, il 33,4% presentava una età superiore ai 75 anni. Il 3,8% delle nuove diagnosi aveva più di 75 anni e il 5,2% aveva tra i 65 e i 74 anni.

Sono stati considerati l’HbA1c, profilo lipidico, profilo pressorio, monitoraggio della microalbuminuria, ispezione del piede e controllo del fondo oculare.

Complessivamente le aree relative al controllo glicometabolico non hanno mostrato significative differenze nelle diverse fasce di età. L’attenzione al monitoraggio dell’HbA1c è risultata molto elevata (96,4%). Meno valutata la microalbuminuria dove la registrazione è risultata insufficiente in tutte le fasce d’età. Alta l’attenzione, invece, per la determinazione della creatinina, maggiormente registrata nei >75 anni di età.

Poco meno del 50% della popolazione diabetica

T2DM e soprattutto quella più anziana, non viene monitorata (o forse non registrata) nel profilo di rischio cardiovascolare comprensivo di profilo lipidico, HbA1c, microalbuminuria, creatinina e pressione arteriosa.

La valutazione del piede rappresenta sempre una grave criticità dell’assistenza diabetologica: la registrazione del dato era presente solo nel 19,1% dei pazienti.

Infine, L’analisi della retinopatia ha evidenziato un’altra criticità dell’assistenza, con il 65% dei pazienti > 65 anni non sottoposto (o il dato non è stato registrato) a screening specifico; la problematica emerge in modo ancora più evidente tra i >75 anni (69% dei pazienti).

Gli Indicatori di qualità di cura complessiva espressi dallo Score Q, mostrano anche nella popolazione anziana, valori molto buoni, addirittura nella popolazione di età compresa tra 65 e 75 anni ben il 64,1% dei pazienti ha un valore di Score Q > 25, maggiore rispetto ai pazienti con età < 65 anni (60,7%).

CONCLUSIONI L’analisi dei dati raccolti nell’ambito degli Annali AMD è sempre un momento di riflessione importante per l’assistenza in campo diabetologico. Si conferma il trend in crescita della popolazione anziana che afferisce ai servizi di diabetologia e la prevalenza di pazienti con età maggiore di 75 anni è significativamente maggiore a quella di dieci anni fa (Annali 2012).

La cura del paziente anziano con diabete ed in modo particolare del grande anziano, spesso con lunga storia di malattia, complicità e comorbidità, richiede costante revisione degli approcci terapeutici e diagnostici per il diabetologo clinico.

PAROLE CHIAVE T2DM (diabete tipo 2); HbA1c (emoglobina glicosilata) PAS (pressione arteriosa sistolica); PAD (pressione arteriosa diastolica); PA (pressione arteriosa).

Introduzione

Il diabete è la prima causa di malattie cardiovascolari, renali ed oculari.

Il 15% delle persone con diabete soffre di coronaropatia con rischio di infarto, il 22% di retinopatia con rischio di cecità, il 38% di disfunzioni renali che possono portare alla dialisi. Infine il 3% delle persone diabetiche presenta problematiche agli arti inferiori con conseguente rischio di amputazione.

Secondo i dati ISTAT 2020, la prevalenza del diabete in Italia è di circa il 5,9% pari a oltre 3,5 milioni di persone, con un *trend* in aumento negli ultimi anni.

Tale prevalenza aumenta progressivamente al crescere dell'età fino al 21% nella classe >75 anni.⁽¹⁾ In quest'ultimo contesto gli Annali AMD 2021 con i dati relativi al "Diabete nell'Anziano" attivi nel 2019 (epoca prima della pandemia Covid) forniscono una fotografia dell'assistenza agli anziani, assistiti nei Servizi di Diabetologia del nostro Paese.

Obiettivi

Il focus su "Diabete nell'Anziano" oggetto della monografia degli Annali AMD 2021 descrive i profili assistenziali del diabete di tipo 2 (T2DM) nelle tre classi di età: <65 anni (<65 o adulti), tra 65 e 74 (65-74) e oltre i 75 anni (≥ 75) mettendo a confronto gli Indicatori di qualità dell'assistenza relativi al 2019, anno immediatamente precedente la pandemia da virus SARS-COV 19, evidenziandone i punti di forza e le criticità.

Materiali e Metodi

Selezione dei Centri

Premessa essenziale alla raccolta dati era che i Centri che hanno partecipato allo studio dovevano essere tutti dotati della cartella clinica informatizzata Smart Digital Clinic in grado di garantire, oltre alla normale gestione dei pazienti in carico, l'estrazione standardizzata degli indicatori considerati e le query richieste atte alla costituzione del File Dati AMD.

Selezione della popolazione

Sono stati presi in considerazione pazienti con diabete di tipo 2 (T2DM) "attivi" nell'anno 2019 e 2020 (visita in presenza), vale a dire tutti i pazienti con almeno una prescrizione di farmaci per il diabete nell'anno indice e almeno un altro tra i seguenti parametri:

- Peso
- Pressione arteriosa

Nel 2020, anno della pandemia COVID-19 (contatto a distanza), è stata anche valutata la popolazione contraddistinta dalla presenza di almeno una prescrizione di farmaci per il diabete, ma senza registrazione di peso e pressione arteriosa.

Dati descrittivi generali

I dati analizzati hanno riguardato caratteristiche socio-demografiche, cliniche e di volume di attività.

L'emoglobina glicata non ha subito alcun processo di normalizzazione, vista l'ormai omogeneità dei metodi di analisi.

I valori di LDL sono stati calcolati utilizzando la formula di Friedewald e quindi solo se nella cartella erano presenti i valori di Colesterolo totale, HDL e Trigliceridi determinati nella stessa data e se i valori di quest'ultimi non eccedevano i 400 mg/dl.

Il filtrato glomerulare (e-GFR) è stato calcolato con la formula CKD-Epi.

Selezione degli indicatori

Questo rapporto è stato basato su un numero consistente dell'attuale Lista Indicatori adottata – Revisione 8 del 19 Giugno 2019, disponibile sul sito web degli Annali AMD.

La lista ha incluso i seguenti indicatori:

Indicatori descrittivi generali

Indicatori di volume di attività

Indicatori di processo

Indicatori di outcome intermedio

Indicatori di intensità/appropriatezza del trattamento farmacologico

Indicatori di esito

Indicatori di qualità di cura complessiva

La valutazione della qualità di cura complessiva è stata effettuata attraverso lo score Q, sviluppato nell'ambito dello studio QuED^(2,3); consiste in un punteggio sintetico calcolato a partire da misure di processo ed esito intermedio, facilmente desumibili dal File Dati AMD, relative a HbA1c, pressione arteriosa, colesterolo LDL e microalbuminuria (misurazione negli ultimi 12 mesi e raggiungimento di specifici target e prescrizione di trattamenti adeguati).

Per ogni paziente è stato calcolato un punteggio tra 0 e 40 come indice crescente di buona qualità di cura ricevuta. Lo score Q si è dimostrato in grado di predire l'incidenza successiva di eventi cardiovascolari quali angina, IMA, ictus, TIA, rivascolarizzazione, complicanze arti inferiori e mortalità.

Negli Annali AMD, lo score Q è utilizzato sia come *misura continua* (punteggio medio e deviazione standard) che come *misura categorica* (<15, 15-25, >25), Tabella 1.

Rappresentazione dei dati

Gli Indicatori di qualità della cura per il 2019 sono stati riportati separatamente per le tre classi d'età (<65, 65-74, ≥ 75) ed espressi come media e deviazione standard (DS) o percentuale (%).

Tabella 1 | Componenti dello score Q.

Indicatori di qualità della cura	Punteggio
Valutazione dell'HbA1c < 1 volta/anno	5
HbA1c ≥ 8,0%	0
HbA1c < 8,0%	10
Valutazione della pressione arteriosa < 1 volta/anno	5
PA ≥ 140/90 mmHg a prescindere dal trattamento	0
PA < 140/90 mmHg	10
Valutazione del profilo lipidico < 1 volta/anno	5
LDL-C ≥ 130 mg/dl a prescindere dal trattamento	0
LDL-C < 130 mg/dl	10
Valutazione dell'albuminuria < 1 volta/anno	5
Non trattamento con ACE-I e/o ARBs in presenza di MA	0
Trattamento con ACE-I e/o ARBs in presenza di MA oppure MA assente	10
Score range	0-40
PA = pressione arteriosa; MA = micro/macroalbuminuria	

Per consentire un rapido confronto delle performance i risultati sono stati riportati graficamente. Il confronto tra gli Indicatori di qualità della cura 2019-2020 nella classe ≥ 75 anni sono riportati in forma tabellare ed espressi come media e deviazione standard o percentuale ⁽²⁾.

Risultati

Indicatori descrittivi generali e di volume di attività

Gli Annali AMD 2021 ci mostrano come i Servizi di Diabetologia italiani abbiano accolto nel 2019 531.732 pazienti T2DM, di cui il 33,4% presentava una età superiore ai 75 anni rispetto al 25,2% osservato nel 2011.

Tra i pazienti che per la prima volta accedevano ai Servizi di Diabetologia, il 5,8% aveva più di 75 anni

con un aumento al 12,9% quando inclusi gli ultrasessantacinquenni.

Per quanto concerne le nuove diagnosi, è stata osservata un'incidenza del 3,8% tra gli ultrasessantacinquenni e il 5,2% nella classe 65-74; complessivamente il 9%, vs il 10,7% della classe <65.

Il 12,9% (fascia 65-74 anni) e il 10,7% (fascia >75 anni), presentava una durata di malattia inferiore ai 2 anni.

Infine Tra i pazienti di età <65, circa 2/3 erano di sesso maschile, mentre fra quelli di età >75 i due sessi erano distribuiti in egual misura.

Indicatori di processo

Sono stati considerati l'HbA1c, il profilo lipidico e pressorio, la microalbuminuria, l'ispezione del piede e il fondo oculare.

Il monitoraggio dell'HbA1c è stato "puntuale": infatti nel 96,4% dei casi c'è almeno una misurazione/anno anche nella classe di età >75 anni (Figura 1A).

La registrazione del dato sul profilo lipidico si mantiene quasi costante fino a 74 anni di età (79,5% <65, 80,2% 65-74) con una lieve riduzione dopo i 75 anni (75,6%).

Parimenti per il controllo pressorio non sono state osservate significative differenze nelle diverse fasce di età; anche dopo i 75 anni risultava almeno una misurazione/anno nel 89,9% dei casi (Figura 1B).

La microalbuminuria, invece è stata valutata meno frequentemente (circa 2/3 della popolazione, in tutte le classi d'età (Figura 1C).

Viceversa, è stata privilegiata la determinazione della creatinina: 88,1% degli adulti fino al 91,6% nei >75 anni (Figura 2).

Quasi il 50% della popolazione T2DM (soprattutto quella più anziana), non è stata monitorata per il profilo di rischio cardiovascolare "globale" (controllo del pattern lipidico, HbA1c, microalbuminuria, creatinina e pressione arteriosa) mancando spesso di uno o più dei parametri considerati (Figura 3).

Il monitoraggio del piede è stato effettuato in un paziente su cinque in tutte e tre le fasce di età considerate.

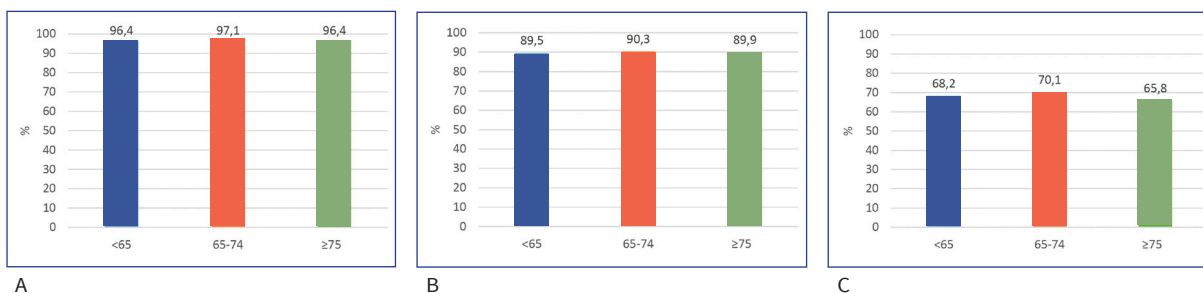


Figura 1 | Soggetti monitorati per HbA1c (A), pressione arteriosa (B), MicroA (C).

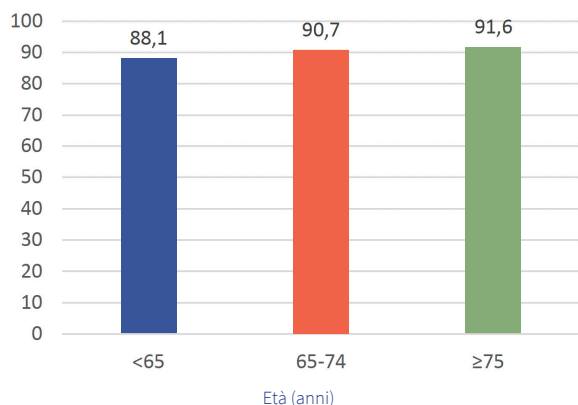


Figura 2 | Soggetti monitorati per creatininemia (%).

L'analisi della retinopatia ha evidenziato un'altra criticità: il 65% dei > 65 non è stato sottoposto a screening specifico. La problematica emerge in modo ancora più evidente per i pazienti >75 anni: assenza dell'informazione nel 69% dei pazienti.

Indicatori di esito intermedio

HbA1c

I livelli di HbA1c sono risultati sovrapponibili nelle diverse fasce di età (valore medio di poco superiore al 7%); i più anziani, concentravano i valori fra 7,1% e 8,0% e meno frequentemente agli estremi inferiore e superiore (HbA1c <6,0% oppure >9,0%) (Tabella 2).

I livelli di HbA1c aumentavano se messi in relazione alla tipologia di trattamento, all'aumentare della complessità terapeutica e in tutte le popolazioni osservate; erano meno elevati fra gli anziani trattati con insulina (sia da sola che combinata con farmaci orali). Fra le diverse classi di età, non sono state documentate differenze di controllo metabolico per i pazienti in sola dieta o in terapia con ipoglicemizzanti orali. Circa il 50% dei pazienti presentava valori di HbA1c <7,0%: 54.5% (65-74) e 49.6% (>75). I pazienti con valori di HbA1c insoddisfacenti (>8,0%) erano invece maggiormente rappresentati tra gli adulti (21.6%) rispetto agli anziani (16% e 18.4% rispettivamente per la classe 65-74 e per quella >75).

Profilo lipidico

I valori medi del profilo lipidico miglioravano con l'avanzare dell'età, con evidente differenza fra gli anziani (65-74 e ≥75) rispetto alla fascia d'età <65 anni. L'analisi dell'andamento per 5 classi del colesterolo LDL mostra come 1/3 dei soggetti più anziani aveva valori di LDL <70 mg/dl e poco più dei 2/3 aveva nell'insieme valori di LDL <100 mg/dl; solo il 9% degli ultrasessantacinquenni aveva valori particolarmente elevati (LDL > 130 mg/dl) (Tabella 3). Il trend di miglior profilo lipidico e rischio cardiovascolare nei >65 ha tenuto conto dell'indicatore ipertrigliceridemia e del più basso colesterolo HDL.

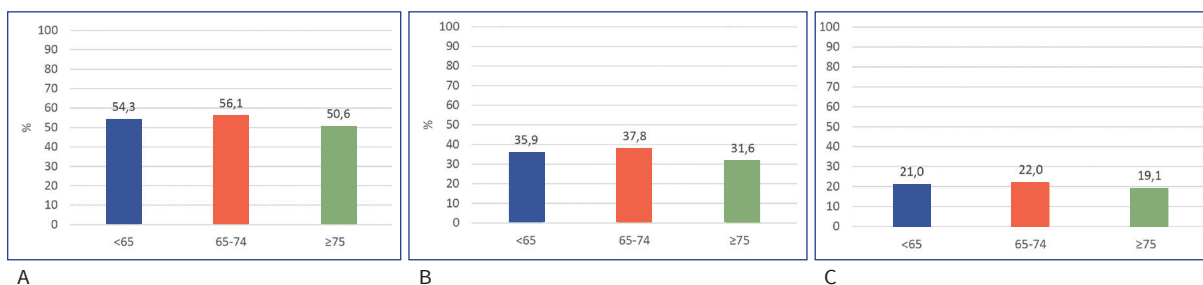


Figura 3 | (A) Soggetti con almeno una determinazione di HbA1c, del profilo lipidico, della microalbuminuria e della PA nel periodo (%). (B) Soggetti monitorati per il piede (%). (C) Soggetti monitorati per retinopatia diabetica.

Tabella 2 | Andamento per 8 classi dell'HbA1c (%).

Classi HbA1c (%)	<65	65-74	≥75
≤6,0	13,6	11,7	10,1
6,1-6,5	18,2	19,8	17,6
6,6-7,0	20,1	23,0	21,9
7,1-7,5	16,2	18,4	19,4
7,6-8,0	10,3	11,1	12,7
8,1-8,5	7,0	6,7	8,1
8,6-9,0	4,5	3,8	4,6
>9,0	10,0	5,5	5,6

Tabella 3 | Livelli medi dei parametri del profilo lipidico (ultimo valore).

Classi LDL (mg/dl)	<65	65-74	≥75
<70,0	21,3	30	30,9
70,0-99,9	35,3	38,4	38,7
100,0-129,9	27,3	21,8	21,2
130,0-159,9	11,8	7,4	7,0
≥160	4,3	2,4	2,1

Pressione arteriosa

Per quanto riguarda l'indicatore Pressione arteriosa (Tabella 4), è emblematico che al crescere dell'età siano aumentati i valori medi di PAS mentre quelli di PAD sono diminuiti.

Il target di PAS <130 mmHg è stato più facilmente raggiunto dagli adulti (56,7) mentre quello di PAS >140 mmHg era maggiormente rappresentato negli anziani (oltre il 30%). Fortunatamente la quota di quelli con valori elevati (>160 mmHg) era esigua (circa il 15%). La percentuale di soggetti con PAD <80 mmHg cresceva con l'età, mentre la quota di pazienti con valori elevati di PAD >100 mmHg è risultata molto bassa in tutte le fasce d'età (Tabella 4).

Filtrato glomerulare

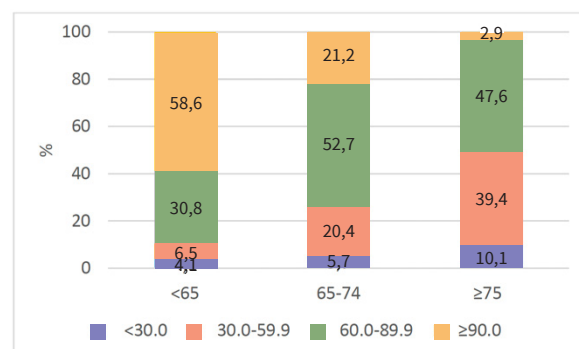
Tabella 4 | (A) Andamento per 7 classi della pressione arteriosa sistolica (%). (B) Andamento per 6 classi della pressione arteriosa diastolica (%).

Classi PAS (mmHg)	<65	65-74	≥75
≤130	56,7	47,8	46,9
131-135	4,3	4,1	3,9
136-139	1,3	1,2	1,1
140-150	26,4	30,9	30,7
151-160	6,6	8,9	9,3
161-199	4,5	6,7	7,7
≥200	0,2	0,3	0,4

A

Classi PAD (mmHg)	<65	65-74	≥75
≤80	72,8	81,6	87,1
81-85	7,7	6,2	4,5
86-89	2,0	1,4	1,0
90-100	16,4	10,3	7,0
101-109	0,5	0,2	0,1
≥110	0,6	0,3	0,2

B



A

I livelli di filtrato glomerulare sono stati fortemente influenzati dall'età.

Circa la metà dei pazienti delle classi 65-74 e >75 presentava un valore di e-GFR tra 60 e 90 ml/min/1,73m².

Fra gli ultrasessantacinquenni, uno su due aveva un e-GFR <60 ml/min/1,73m² mentre il 10% aveva un valore < 30 ml/min/1,73m². La prevalenza di albuminuria è aumentata con l'età (Figura 4).

Indicatori di intensità/appropriatezza del trattamento

L'analisi relativa alle singole classi di farmaci ipoglicemizzanti ha evidenziato come tra i più anziani sia minore l'uso di metformina, SGLT2i e GLP1-RA mentre è più elevato l'utilizzo di secretagoghi, DPPiVi e insulina. Quest'ultima prevaleva fra gli anziani (37,9% dei >75 e 31,4% dei 65-74) associata o meno ad altri farmaci.

L'uso di sulfoniluree e glinidi era sorprendentemente maggiormente rappresentato negli anziani, per ogni classe di HbA1c, in particolare per quelle più elevate, nei pazienti con eGFR < 60 ml/m e soprattutto nei pazienti >75 di età.

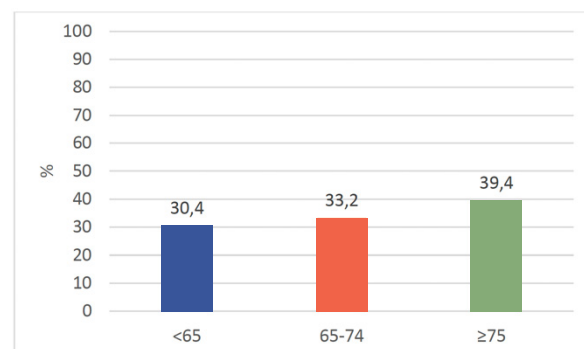
I soggetti in scompenso glicemico (HbA1c >9,0%) non trattato con insulina sono prevalsi tra gli adulti (33,3% nei <65 rispetto al 22,6% nei >75).

Tra i pazienti in terapia insulinica il 24,6% dei <65 aveva valori di HbA1c >9,0% rispetto al 14,1% e 12,6% rispettivamente delle classi 65-74 e >75. Ciò sembra dimostrare che vi sia un peggior approccio terapeutico degli adulti rispetto agli anziani (Figura 5).

Il 66,4% di pazienti in trattamento con ipolipemizzanti è stato riscontrato nella classe 65-74 anni rispetto al 62,1% dei >75 e 55,1% dei <65.

Il trattamento con statine prevaleva rispetto alle altre molecole e in tutte le fasce d'età soprattutto tra i >75.

Tra i pazienti con valori di LDL >130 mg/dl, quasi la



B

Figura 4 | (A) Andamento per 4 classi del filtrato glomerulare (%), (B) Soggetti con micro/macroalbuminuria (%).

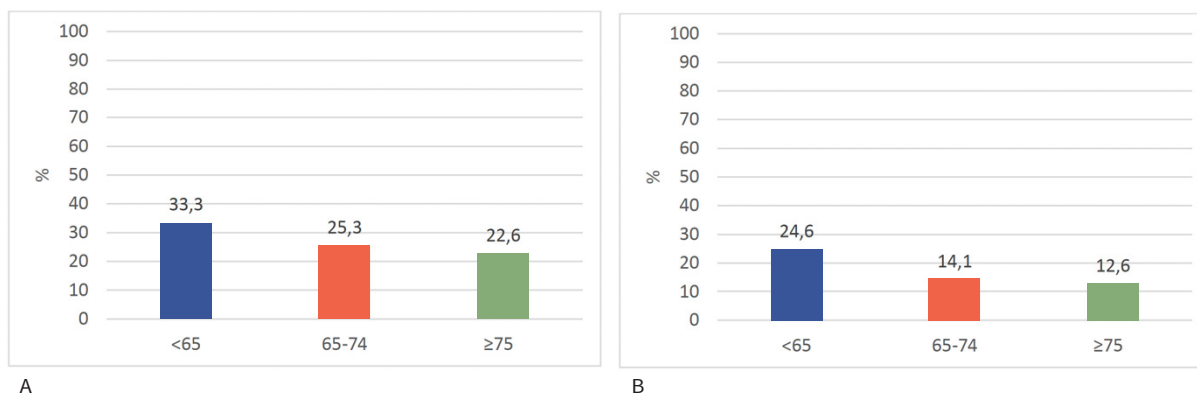


Figura 5 | (A) Soggetti con valori di HbA1c ≥ 9,0 (%) non trattati con insulina. (B) Soggetti con HbA1c ≥ 9,0% nonostante il trattamento con insulina (%).

metà (48.2% vs 48.1%), tra adulti e anziani, non risultava trattata con ipolipemizzanti; nei trattati, valori di LDL >130 mg/dl si riscontravano nel 14,4% dei <65 e 7,4% dei >75. (Figura 6).

La percentuale di soggetti trattati con farmaci antiipertensivi è cresciuta con l'età: nei >75, il 79% risultava farmaco-trattata, prevalendo l'uso di diuretici e beta-bloccanti con incremento dei calcio antagonisti rispetto agli adulti; meno prescritti gli ACE-inibitori.

Tra i soggetti con valori pressori >140/90 mmHg, oltre un terzo degli adulti non era in trattamento antiipertensivo (37,8%) con una percentuale dimezzata nei >75 (19,7%).

Comunque in tutte le fasce di età, nonostante la terapia, una quota vicina al 50% presentava valori pressori >140/90 mmHg.

Tra i soggetti con albuminuria, il 44,6% dei <65 e il 36,0% dei >75 non era in trattamento con ACE-inibitori o sartani.

Circa tre quarti dei pazienti con pregresso evento cardiovascolare assumeva antiaggreganti con una percentuale paradossalmente maggiore tra i <65 (79,2%) rispetto ai >75 (71,6%).

Discussione

Gli anziani, soprattutto se >75 anni, sono caratterizzati da un'estrema variabilità clinica che può generare limitazione dell'autonomia funzionale e cognitiva; diventa pertanto necessaria la fenotipizzazione dell'anziano, stabilendo specifici obiettivi di cura mediante opportuna valutazione multidimensionale anche "short" per l'adeguata scelta terapeutica⁽³⁾.

Indicatori di processo

Gli *Indicatori di processo* (HbA1c, profilo lipidico e pressorio) sono ampiamente rappresentati nelle diverse fasce di età; in particolare, per il controllo pressorio c'è almeno una misurazione/anno nella maggior parte dei casi, anche nella fascia dei più anziani (>75), probabilmente in relazione al maggior uso di farmaci specifici per questa popolazione⁽⁴⁾.

Quanto questo *trend* sia l'effetto dell'attività specialistica diabetologica e/o cardiologica è impossibile definirlo.

Sorprendentemente, la proporzione di soggetti con registrazione simultanea degli Indicatori di processo si verifica solo nella metà dei casi della popolazione anziana.

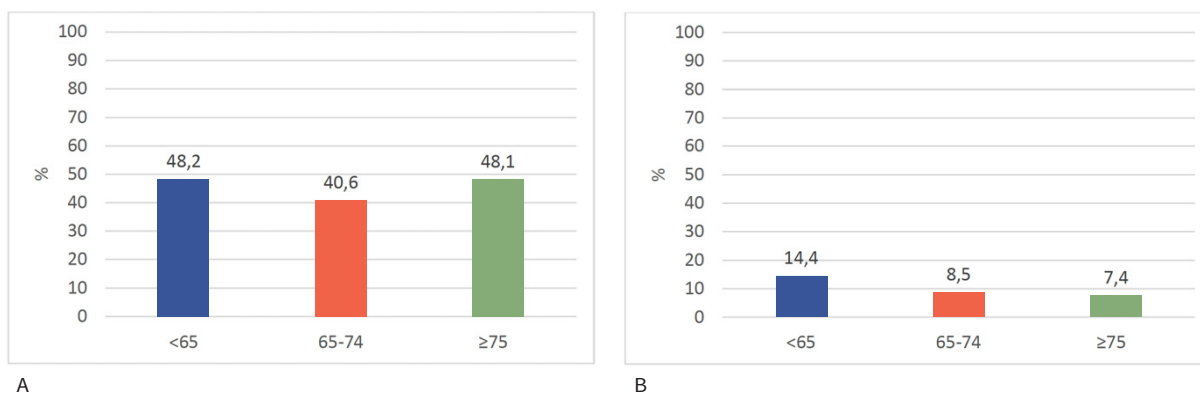


Figura 6 | (A) Soggetti non trattati con ipolipemizzanti nonostante valori di colesterolo LDL ≥ 130 mg/dl (%). (B) Soggetti con colesterolo LDL ≥ 130 mg/dl nonostante il trattamento con ipolipemizzanti (%).

venendo meno la “visione globale” del rischio cardiovascolare (nella popolazione a maggior rischio e in buona parte in prevenzione secondaria). L’osservazione è condizionata dall’indicatore microalbuminuria, poco registrato.

Questo atteggiamento assume una connotazione dicotomica rispetto alle evidenze scientifiche in cui è ormai chiaro e assodato che il raggiungimento dei target lipidici e pressori risulta efficace nel ridurre gli eventi cardio-cerebrovascolari⁽⁵⁾.

La valutazione del “piede” rappresenta ancora una grave criticità dell’assistenza diabetologica per tutte le classi d’età e in particolare per quella ≥ 75 giacché i diabetici andrebbero sottoposti a screening annuale⁽⁶⁾. Altra area fortemente critica è quella della retinopatia, non monitorata in gran parte dei >75 sebbene le alterazioni della capacità visiva siano invalidanti anche per l’autonomia terapeutica.

In definitiva, l’analisi complessiva degli Indicatori di processo non evidenzia grandi differenze tra l’assistenza agli adulti e quella offerta ai diabetici anziani. Dovremmo riflettere sulle modalità gestionali della visita diabetologica: è necessario identificare un format diverso a cui fare riferimento per valorizzare la visita specialistica?

Indicatori di esito intermedio e controllo glicemico

Tra gli *Indicatori di esito intermedio*, i dati relativi a livello medio di HbA1c non mostrano differenze sostanziali tra anziani e adulti.

Nel 2021, si è osservato un maggior incremento nel raggiungimento di un controllo metabolico adeguato (HbA1c $<7\%$) soprattutto tra gli anziani “fit” rispetto agli Annali 2011.

Livelli di HbA1c $>8\%$ si osservano più frequentemente tra gli adulti rispetto agli anziani; questo trend si conferma anche per valori di HbA1c $>9\%$.

L’incremento dei valori di glicata è proporzionale all’aumentare della complessità terapeutica e all’eventuale introduzione della terapia insulinica, in tutte le fasce d’età; tuttavia, nonostante l’aumento della complessità clinico/terapeutica, con l’avanzare dell’età, si assiste a una maggiore aderenza terapeutica⁽⁷⁾: è una questione di maggior tempo per visite e attività fisica? Prevale la paura della malattia? Questi risultati potrebbero sottintendere che erroneamente si perseguono gli stessi obiettivi di cura tra fasce di popolazione diverse senza una chiara fenotipizzazione.

È possibile che in futuro sia necessario delineare uno spazio anamnestico a fattori di rischio non tradizionali che potrebbero incidere sui nostri comportamenti.

Farmaci ipoglicemizzanti

Dall’analisi relativa alle singole classi di farmaci ipoglicemizzanti emergono sostanziali differenze legate alle varie fasce di età; fra i soggetti più anziani, diminuisce la percentuale di utilizzo di metformina, SGLT2i e GLP1-RA, mentre è più alta la percentuale di utilizzo di farmaci secretagoghi, DPPIV-i e insulina (Tabella 5).

Il dato più sorprendente riguarda i secretagoghi. In oltre i 2/3 degli anziani (classe 65-74 e >75) si registra la prescrizione di sulfaniluree/glinidi che aumenta all’aumentare dell’età, per ogni classe di HbA1c e per le percentuali più elevate di questa.

Comportamento da stigmatizzare, ancorché pericoloso, è la loro prescrizione con valori di HbA1c $<6,5\%$ e 6% nei >75 ^(3,5) e in anziani con eGFR ridotto.

Poiché questi dati sono il frutto delle prescrizioni di specialisti diabetologi c’è da chiedersi quali siano le motivazioni prescrittive.

Se queste scelte avevano qualche possibile giustificazione prima della disponibilità delle nuove classi di ipoglicemizzanti, oggi possiamo definirle inappropriate e se ne dovrebbe contemplare la de-prescrizione.

Sicuramente il ridotto tempo effettivo di una visita diabetologica (gravato da molteplici attività burocratiche) depaupera l’atto medico, condizionando le scelte terapeutiche. Non ultimo, per alcune ristrette tipologie di anziano, eventuali effetti collaterali possono rappresentare un “alibi deterrente” che conduce alla non prescrizione/sospensione delle nuove molecole a favore dei secretagoghi.

Tabella 5 | Distribuzione dei pazienti con DM2 per classe di farmaco anti-iperglicemizzante (%).

Trattamento	<65	65-74	≥ 75
Iporali (%)	88,3	84,8	75,4
Metformina (%)	81,9	74,6	56,7
Sulfanilurea (%)	10,1	14,5	17,3
Glinide (%)	1,1	2,4	4,6
Glitazone (%)	4,8	5,2	3,4
Acarbose (%)	1,2	1,9	2,9
DPPIVi (%)	14,4	22,1	28,9
SGLT2i (%)	20,2	12,8	3,4
GLP1-RA (%)	16,8	11,8	4,3
Insulina (%)	28,9	31,4	38,0
Rapida (%)	15,0	18,1	24,3
Intermedia (%)	0,0	0,0	0,0
Interrapid (%)	0,4	0,8	1,7
Lenta (%)	24,7	26,9	32,8

È possibile che l'anziano sia ancora troppo legato all'obiettivo "glicemia" (appannaggio di un retaggio popolare dell'"*avere una glicemia buona*") favorendo, di conseguenza, un atteggiamento medico di acccondiscendenza che relega la protezione del danno d'organo ai soggetti adulti.

Merita una considerazione particolare la prescrizione di metformina presente in oltre la metà degli anziani diminuendo sensibilmente nei ≥ 75 con e-GFR < 30 ml/min; il dato è in parte legato alla riduzione età-dipendente del filtrato glomerulare (e-GFR).

Non possiamo escludere però altre motivazioni:

- peggioramento clinico da multi-morbilità nei più vecchi;
- viraggio a regimi terapeutici più complessi con relativa de-prescrizione;
- possibilità di effetti collaterali e interazioni farmacologiche;
- frequente mutare del e-GFR nei più anziani in rapporto all'assunzione dei liquidi e al variare del clima.

Sicuramente la cultura sull'uso di DPPIV-i nella persona anziana con diabete, ampiamente diffuso nel decennio precedente, ha favorito il dato sulla prescrizione di queste molecole che aumenta in modo considerevole progressivamente con l'età.

L'eccellente profilo di sicurezza e i minimi rischi di ipoglicemie ne fanno una classe di "ancoraggio"/riserva sicura, nel trattamento della persona con diabete vecchia o fragile.

Nella popolazione ≥ 75 anni si assiste ad una brusca riduzione della prescrizione di SGLT2i e dei GLP1-RA su cui è opportuno fare alcune considerazioni.

I dati degli Annali 2021 dimostrano che la prescrizione di SGLT2i decresce progressivamente con l'invecchiamento; tuttavia, la rilevazione dei dati è relativa a un periodo in cui la prescrivibilità di SGLT2i era fortemente condizionata dai livelli di eGFR, tipicamente ridotti nei vecchi. Una lettura inclusiva anche della classe 65-74 oltre che dei ≥ 75 , stima la quota prescrittiva a valori decisamente superiori.

Negli ultimi anni, i dati della letteratura sui benefici in corso di scompenso cardiaco e nel rallentamento dell'evoluzione della malattia renale in tutte le fasce d'età ne hanno ridimensionato le remore prescrittive proponendole come farmaci prioritari nell'intensificazione terapeutica⁽⁸⁻¹¹⁾.

Per quanto riguarda i GLP1-RA, le perplessità iniziali e i timori legate alla somministrazione per via iniettiva sottocutanea che richiede autonomia funzionale e cognitiva, non sempre presenti nei più anziani o nei fragili, sono state fugate. La manegevolezza dei

device e l'uso settimanale rappresentano ormai una soluzione gradita anche ai caregivers.

La possibile nausea e diminuzione dell'appetito consigliano cautela solo nei sarcopenici o inappetenti. Tuttavia, esistono dati interessanti sulla possibile azione positiva di queste molecole nel deterioramento cognitivo e nella neuro-degenerazione in genere.⁽¹²⁻¹⁵⁾; inoltre, in associazione con l'insulina ne permettono la de-intensificazione (riduzione del fabbisogno insulिनico giornaliero) o addirittura la sua sospensione.

Anche per questa classe di farmaci vale l'importanza dell'accurata fenotipizzazione e della valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Così come per gli SGLT-2i, la quota prescrittiva inclusiva anche della classe 65-74 sale a valori decisamente superiori.

Infine, un particolare da non sottovalutare è il fatto che durante il periodo Covid, la difficoltà di accesso alle cure ha ridimensionato la possibilità di prescrizione/rinnovo di farmaci a piano terapeutico.

Con l'aumentare dell'età cresce la percentuale di soggetti in terapia insulinica, associata o meno ad altri farmaci, diventando l'opzione terapeutica più prescritta nella popolazione ≥ 75 anni. Fra i > 65 anni, circa la metà dei pazienti è in terapia con insulina lenta e poco meno della metà con insulina rapida, come negli Annali Anziani 2012⁽¹⁶⁾.

Probabilmente, la scelta della terapia insulinica deriva da situazioni cliniche che ostacolano l'utilizzo di altre molecole come nei pazienti con e-GFR < 30 ml/min. Quasi la metà degli anziani non è trattato con insulina nonostante valori di HbA1c $\geq 9,0\%$ e fra quelli in terapia insulinica circa 1 su 4 presenta valori di HbA1c $> 9,0\%$.

Quest'ultimo dato ha ragion d'essere solo in caso di pazienti gravemente fragili o a fine vita, istituzionalizzati in lungodegenze/RSA e verosimilmente non registrati nella cartella digitale diabetologica⁽¹⁷⁾.

È una condizione di "inerzia terapeutica" visto che il dato riguarda pazienti che regolarmente accedono alle strutture diabetologiche.

D'altro canto vi è l'inaffidabilità nel seguire un regime nutrizionale corretto e l'effetto di terapie concomitanti (cortisonici, immunoterapici, antitumorali), soprattutto in assenza di un'analisi glucometrica (monitoraggio glicemico scaricato da glucometro) con dati spesso derivabili dall'obsoleto diario glicemico⁽³⁾.

Metabolismo lipidico

Apparentemente paradossale è il miglioramento del pattern del colesterolo totale e LDL con l'avanzare dell'età. È possibile che a questo risultato contribu-

isca l'uso di statine tra i più anziani (in virtù di un maggior numero di pazienti in prevenzione secondaria). A dimostrazione di ciò, la quota di adulti con LDL ≥ 130 mg/dl è quasi il doppio rispetto a quella degli anziani (>65).

A completare questo trend di peggior profilo lipidico e aumentato profilo di rischio cardiovascolare nei <65 concorrono anche l'ipertrigliceridemia e il più basso valore di colesterolo HDL.

Va ricordato che nei più anziani vi può essere una minore produzione di colesterolo endogeno o un'alterata sintesi proteica (minore produzione di apo-proteine: l'associazione tra colesterolo totale e mortalità può assumere la forma di una curva a "J" per cui bassi livelli di colesterolo rappresentano un indicatore di comorbidità, fragilità e aumentato rischio di mortalità)⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Negli anziani è stato riportato un progressivo declino del rischio relativo di mortalità per malattia coronarica, legata al colesterolo totale, che probabilmente maschera la diminuzione dell'effetto protettivo del colesterolo HDL⁽²⁰⁻²²⁾.

Alcuni lavori mostrano come una diminuzione di 10 mg/dL di colesterolo HDL sia associata a un aumento del rischio di eventi coronarici, di 1,70 negli uomini e di 1,95 nelle donne, mentre un aumento di 10 mg/dL di colesterolo LDL aumenta tale fattore di 1,28^(21,22).

Negli anziani è stato ipotizzato che l'effetto di livelli ridotti di colesterolo HDL sul rischio coronarico sarebbe maggiore di un aumento dei livelli di colesterolo LDL⁽²²⁾.

Il miglior profilo lipidico e la conseguente riduzione del rischio cardiovascolare è maggiore tra i T2DM anziani che assumono farmaci ipolipemizzanti. (Figura 7, Tabella 6).

Nella fascia ≥ 75 anni, dove prevalgono i pazienti in prevenzione secondaria, si osserva il maggior uso di statine mentre sono meno utilizzate altre categorie di farmaci ipolipemizzanti: i fibrati sono in disuso

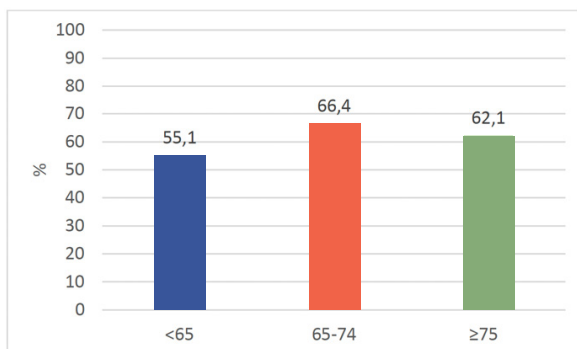


Figura 7 | Soggetti trattati con ipolipemizzanti (%).

per le interazioni farmacologiche e gli omega-3 hanno un "peso" economico.

Secondo le linee guida ESC/EAS 2019 sul management della dislipidemia, la decisione di iniziare la terapia con statine in prevenzione primaria, nei ≥ 75 andrebbe personalizzata oltre che al profilo di rischio del paziente anche in rapporto al livello di complessità. Altre linee guida europee e americane sulla dislipidemia supportano l'approccio "paziente-centrico" negli anziani⁽²³⁻²⁵⁾.

Una recente metanalisi⁽²⁶⁾ ha analizzato i risultati di 28 RCT relativi al trattamento con statine in prevenzione secondaria: l'uso di queste determinava una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari per ogni diminuzione di 1.0 mmol/L (circa 40 mg/dl) dei valori di colesterolo LDL in tutti i gruppi di età; l'entità di questo beneficio si attenuava con l'invecchiamento.

Albuminuria

La percentuale dei soggetti con micro/macroalbuminuria aumenta con l'età ma è rilevata in meno dei 2/3 della popolazione diabetica (adulta e anziana). L'albuminuria è predittore di nefropatia diabetica e di eventi cardiovascolari, pertanto il dato suscita perplessità; viene vanificata la possibilità di monitorare la progressione nel tempo del danno d'organo renale, delegandolo alla sola determinazione della creatinemia^(27,28). Questo risultato può essere espressione della non prescrizione/non registrazione ma anche di una scarsa compliance del paziente a eseguire l'esame. Non si può escludere che la misurazione della microalbuminuria, in caso di e-GFR ridotto oltre un certo valore, sia ritenuta superflua.

Pressione arteriosa

L'aumento cronico della pressione arteriosa in età avanzata è un importante fattore di rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare ma anche di declino cognitivo e perdita di autonomia.

Quasi la metà dei >65 afferenti alle nostre Diabetologie è iperteso con valori di PA $\geq 140/90$ mmHg.

Nella popolazione >65, i target pressori sono in re-

Tabella 6 | Distribuzione dei pazienti per classe di farmaco ipolipemizzante (%).

	<65	65-74	≥ 75
Statine	89,7	92,8	94,5
Fibrati	8,9	4,9	3,0
Omega 3	12,9	10,7	8,3
Ezetimibe	15,2	15,5	12,0

lazione al complessivo stato di salute del paziente: per l'anziano "Fit" e grado intermedio di complessità clinica, i valori pressori target sono: <130/80 mmHg che diventano meno stringenti (<140/90 mmHg) se aumenta il livello di complessità (complicanze, comorbilità e grave limitazione dell'autonomia cognitivo/funzionale)⁽³⁾. Ancora una volta si ribadisce la necessità della fenotipizzazione.

I dati degli Annali dimostrano che i livelli medi di pressione arteriosa sistolica e diastolica hanno un andamento opposto; all'aumentare dell'età, si innalzano i valori di PAS e diminuiscono quelli della PAD. Circa 1/3 degli ultrasessantacinquenni ha valori di PAS tra 140-150 mmHg così come la maggior parte degli anziani diabetici ha valori di PAD <80 mmHg riconfermando che il soggetto con diabete è un iperteso prevalentemente sistolico⁽²⁹⁾.

La rigidità arteriosa è la causa principale dell'elevata PAS e della PAD più bassa negli anziani^(29,30).

Mentre la PAD nei pazienti giovani è un riflesso principalmente della resistenza periferica, nei soggetti più anziani, una bassa PAD dipende soprattutto da un'elevata rigidità arteriosa (tra le principali manifestazioni dell'invecchiamento arterioso)⁽²⁹⁻³¹⁾.

Nelle persone di età superiore ai 55-60 anni, la PAS è un fattore di rischio CVD più importante della PAD e tutte le linee guida recenti evidenziano che, negli anziani, la PAS sembra essere un migliore predittore di eventi rispetto alla PAD⁽³¹⁻³³⁾.

È indiscusso che il trattamento farmacologico dell'ipertensione sistolica isolata (ISH) (PAS > 140 mm Hg e PAD <90 mm Hg) riduca gli eventi cardiovascolari (ictus e insufficienza cardiaca) e prolunghi la longevità negli anziani sebbene quest'ultima osservazione sia meno evidente negli ultraottantenni⁽³⁴⁾.

Gran parte degli anziani diabetici sono trattati con farmaci antiipertensivi ma circa la metà di essi non è a target (PA:>140/90 mmHg) sebbene solo una esigua quota ha valori di PA >160/90-100 mmHg. Tra gli antiipertensivi, i più usati nell'anziano sono i diuretici, seguiti da ACE-inibitori e β -bloccanti.

Indicatori finali di esito

Gli *Indicatori di esito finale* relativi agli Annali 2021 consentono di verificare gli effetti dell'assistenza diabetologica italiana sugli outcomes clinici in termini di qualità e aspettativa di vita di pazienti con diabete.

Fra i diabetici che nel corso del 2019 sono stati sottoposti ad esame del fondo dell'occhio, la presenza di retinopatia diabetica è più frequente tra gli anziani dove prevale la "non proliferante"; tuttavia la maggior parte dei diabetici non presenta tale complicanza.

Le forme più severe di danno oculare, come la maculopatia, sono state registrate in percentuali esigue di pazienti in tutte le fasce di età anche se superiori negli ultrasessantacinquenni.

Parimenti, le registrazioni e le relative quote di pazienti con complicanze severe del piede e amputazioni, nel periodo di riferimento, sono risultate poco frequenti; così come quelle dei soggetti in dialisi (in tutte le fasce di età).

La prevalenza di pazienti con anamnesi positiva per cardiopatia ischemica aumenta con l'età, ricalcando l'andamento degli studi sulla prevalenza epidemiologica dell'infarto nella popolazione italiana affetta da DM2. Analogamente, il reperto anamnestico di ictus cerebrale aumenta proporzionalmente all'età dei diabetici; quindi la registrazione del dato aggregato di storia di malattia cardiovascolare (infarto/ictus/rivascolarizzazione coronarica o periferica/by pass coronarico o periferico) mostra una prevalenza crescente in funzione dell'età (Figura 8).

Gli Indicatori di qualità di cura complessivi espressi dallo Score Q, mostrano nella popolazione anziana valori soddisfacenti (Figura 9); considerando il significato prognostico dello Score Q in campo cardiovascolare, i risultati sono confortanti, e potrebbero

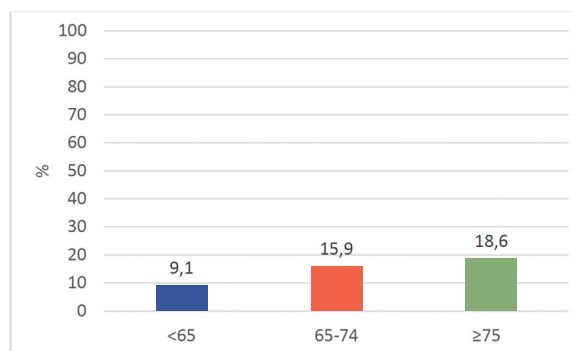


Figura 8 | Soggetti con storia di malattia cardiovascolare (%).

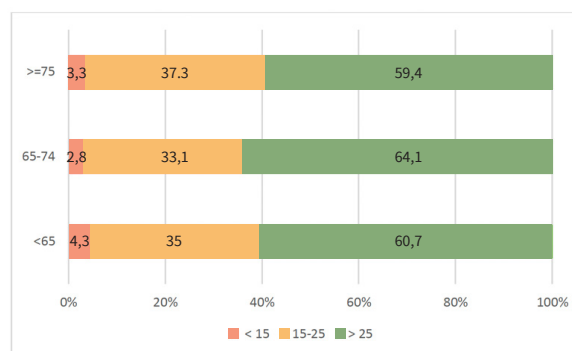


Figura 9 | Indicatori di qualità di cura complessivi: Score Q.

ulteriormente migliorare con l'utilizzo di farmaci ad alta valenza di protezione cardiovascolare che anche nelle fasce di età maggiori si stanno rivelando sicuri ed efficaci.

Conclusioni

Gli Annali 2021 dimostrano come la popolazione di diabetici "attivi" ≥ 75 che afferisce ai Servizi di Diabetologia, rappresenta 1/3 dei diabetici T2 e 2/3 se includiamo i >65 ⁽³⁵⁾.

Sono pazienti in gran parte complessi, multimorbili, spesso con lunga storia di malattia e quindi a maggior rischio di complicanze che ne aumentano il livello di fragilità.

Il controllo metabolico tende a migliorare, negli anziani rispetto agli adulti, soprattutto nella fascia intermedia (65-74), dove si concentrano la gran parte di pazienti con glicata $<7\%$ sebbene questa aumenti con la complessità terapeutica.

C'è una maggiore attenzione al rischio cardiovascolare (pressione arteriosa e assetto lipidico) mentre è minore l'intervento relativo alla microalbuminuria; deficitaria la valutazione del piede e della retinopatia.

La cura del paziente anziano con diabete e in particolare del grande anziano, richiede una puntuale fenotipizzazione, completa di screening delle complicanze e valutazioni delle comorbidità. Strumento indispensabile per la stratificazione del grado di complessità clinica è la valutazione multidimensionale geriatrica anche sintetica "short" al fine di stabilire obiettivi di cura e strategie terapeutiche personalizzate^(36,37).

Le "nuove classi di farmaci"⁽³⁸⁻⁴²⁾ anche nell'anziano hanno un buon profilo di sicurezza, tollerabilità ed efficacia in termini di protezione cardiovascolare, renale e altri effetti extra-glicemici che possono migliorare la qualità e l'aspettativa di vita.

Punti chiave

- Aumento della popolazione anziana afferente ai Servizi di Diabetologia.
- Livello di Assistenza buono (Score Q > 25) in oltre la metà degli anziani
- Necessaria l'implementazione dello screening per le complicanze croniche
- Valutazione Multidimensionale Geriatrica anche "sintetica" per fenotipizzare e stabilire gli obiettivi di cura e le strategie terapeutiche
- De-prescrizione di farmaci a rischio ipoglicemico

Key points

- Increase in the elderly population belonging to the Diabetology Services
- Good level of assistance (Score Q > 25) in more than half of the elderly
- Implementation of screening for chronic complications is required
- Multidimensional Geriatric Evaluation also "synthetic" to phenotype and establish the goals of care and therapeutic strategies
- De-prescribing of drugs with a hypoglycaemic risk

Bibliografia

1. Relazione al Parlamento 2021 sul diabete mellito, elaborata dal Ministero della Salute e trasmessa al Parlamento il 21 aprile 2022.
2. Monografia Annali 2021: Valutazione degli indicatori AMD di qualità e assistenza al diabete di tipo 1 e di tipo 2 in Italia. 1-49. 2021.
3. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Jeffrie Seley J, Stanton RC, Gabbay RA, on behalf of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1;46 (Suppl 1):S216-S229. doi: 10.2337/dc23-S013, 2023.
4. Karayiannis CC. Hypertension in the older person: is age just a number? *Intern Med J* 52:1877-1883. doi: 10.1111/imj.15949. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36326489, 2022.
5. Sesti G, Antonelli Incalzi R, Bonora E, Consoli A, Giaccari A, Maggi S, Paolisso G, Purrello F, Vendemiale G, Ferrara N. Management of diabetes in older adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 28(3):206-218. doi: 10.1016/j.numecd.2017.11.007. Epub 2017 Dec 7. PMID: 2933701, 2018.
6. AMD-SID Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 288-305, 2018.
7. Alvis BD, Hughes CG. Physiology Considerations in Geriatric Patients. *Anesthesiol Clin* 33(3):447-56. doi: 10.1016/j.anclin.2015.05.003. Epub 2015 Jul 3. PMID: 26315630, 2015.
8. Da Porto A, Albin D, Casarsa V, Felace G, Pellegrini MA, Candido R, Fiore V. SGLT2-inhibitors in frail older people with type 2 diabetes. *JAMD* 25(3):164-166. <https://doi.org/10.36171/jamd22.25.3.4>, 2022.
9. Silva Custódio Jr J, Roriz-Filho J. Addobbati Jordão Cavalcanti C, Martins A, Nunes Salles JE. Use of SGLT2 Inhibitors in Older Adults: Scientific Evidence and Practical Aspects. *Drugs Aging* 37(6):399-409. doi: 10.1007/s40266-020-00757-y, 2020.
10. Lunati ME, Cimino V, Gandolfi A, Trevisan M, Montefusco L, Pastore I, Pace C, Betella N, Favacchio G, Bulgheroni M, Biciarelli L, Massari G, Mascardi C, Girelli A, Morpurgo PS, Folli F, Luzi L, Mirani M, Pintaudi B, Bertuzzi F, Berra C, Fiorina P. SGLT2-inhibitors are effective and safe in the elderly: The SOLD study. *Pharmacol Res* 183:106396. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106396. Epub 2022 Aug 12, 2022.

11. Varshney N, Billups SJ, Saseen JJ, Fixen CW. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and risk for genitourinary infections in older adults with type 2 diabetes. *Ther Adv Drug Saf*. 12:2042098621997703. doi: 10.1177/2042098621997703. eCollection 2021. PMID: 33854754, 2021.
12. Abdelhafiz AH, Sinclair AJ. Cardio-renal protection in older people with diabetes with frailty and medical comorbidities - A focus on the new hypoglycaemic therapy. *J Diabetes Complications*. 34(9):107639. doi: 10.1016/j.jdiacomp. 2020. 107639. Epub 2020 May 26, 2020.
13. Grajower MM, LeRoith D. Management of Type 2 Diabetes Mellitus in the Very Elderly: One Practice's Experience. *Endocr Pract*. 23:S1530-891X(23)00334-8. doi: 10.1016/j.eprac.2023.03.271. Online ahead of print. PMID: 36965656, 2023.
14. Ozeki Y, Masaki T, Kamata A, Miyamoto S, Yoshida Y, Okamoto M, Gotoh K, Shibata H. The Effectiveness of GLP-1 Receptor Agonist Semaglutide on Body Composition in Elderly Obese Diabetic Patients: A Pilot Study. *Medicines (Basel)* 16;9(9):47. doi: 10.3390/medicines9090047. PMID: 36135828, 2022.
15. Fiore V, De Rosa A, Falasca P, Marci M, Gastamacchia E, Licchelli B, Giagulli VA, De Pergola G, Poggi A, Triggiani V. Focus on the correlations between Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 19(5):571-579. doi: 10.2174/1871530319666190311141855, 2019.
16. Boemi M, Candido R, Felace G, Giorda GB, Nicolucci A, Pellegri MA, Perrelli A, Rossi MC. Le monografie degli Annali AMD 2011. Focus su: Anziani con Diabete. 1-96: 2011.
17. Da Porto A, Coracina A, Fiore V, Masi S, Fontana L, Marnini P, Felace G. Quality of care to institutionalized patients with diabetes in Italy: a national survey.; AMD Italian Study Group "Diabetes care in older people". *Eur Geriatr Med* 11(5):753-759. doi: 10.1007/s41999-020-00329-8. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32504422, 2020.
18. Félix-Redondo FJ, Grau, Fernández-Bergés D. Cholesterol and cardiovascular disease in the elderly. *Facts and gaps. Aging Dis* 1;4(3):154-69. Print 2013 Jun, 2013.
19. Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GJ, Lagaay AM, Knook DL, Meinders AE, Westendorp. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet*, 350:1119-23, 1997.
20. Aronow WS, Frishman WH. Management of hypercholesterolemia in older persons for the prevention of cardiovascular disease. *Cardiol Rev*, 18:132-40, 2010.
21. Aronow WS, Ahn C. Risk factors for new coronary events in a large cohort of very elderly patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 77:864-6, 1996.
22. Weverling-Rijnsburger AW, Jonkers IJ, van Exel E, Gussekloo J, Westendorp RG. High-density vs low-density lipoprotein cholesterol as the risk factor for coronary artery disease and stroke in old age. *Arch Intern Med*, 163:1549-54, 2003.
23. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halilidayer A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter D J, Sabatine MS, Taskinen MR, Patel RS. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*, 41(1), 111-188, 2019.
24. Stoll F, Eidam A, Bauer JM, Haefeli WE. Management of dyslipidaemia in the elderly, *e-Journal of Cardiology Practice* Vol. 19, N° 5 - 18, 2020.
25. Fiore V, Barucca A, Barraco S, Triggiani D, Tragni D, Piazzolla G, Triggiani V, Carbotta G, Lisco G. Dyslipidemia and cardiovascular prevention in the elderly: a balance between benefits and risks of statin treatment in a specific population. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. Apr 28. doi: 10.2174/18715303236662304280 92828. Online ahead of print. PMID: 37132306, 2023.
26. Armitage J, Baigent C, Barnes E, Betteridge DJ, Blackwell L, Blazing M, Bowman L, Braunwald E, Byington R, Canno C, Clearfield M, Colhoun H, Collin R, Dahlö B, Davies K, Davis B, de Lemos J, Downs JR, Durrington P, Zannad, F. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *The Lancet*, 393(10170), 407-415, 2019.
27. Valmadrid CT, Klein R. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 160(8):1093-100. doi:10.1001/archinte. 160.8.1093. PMID: 10789601, 2000.
28. Barzilay JI, Peterson D, Cushman M, Heckbert SR, Cao JJ, Blaum C, Tracy RP, Klein R, Herrington DM. The relationship of cardiovascular risk factors to microalbuminuria in older adults with or without diabetes mellitus or hypertension: the cardiovascular health study. *Am J Kidney Dis* 44(1):25-34. doi: 10.1053/j.ajkd. 2004.03.022. PMID: 15211434, 2004.
29. Mitchell GF, Lacourcière Y, Ouellet JP, Izzo JL, Neutel J, Kerwin LJ, Block AJ, Pfeffer MA. Determinants of elevated pulse pressure in middle-aged and older subjects with uncomplicated systolic hypertension: the role of proximal aortic diameter and the aortic pressure-flow relationship. *Circulation* 108:1592-1598. doi: 10.1161/01. CIR.0000093435.04334.1F, 2003.
30. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 107:2864-2869. doi: 10.1161/01. CIR.0000069826.36125.B4 Crossref. PubMed, 2003.
31. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 107:490-497, 2003.
32. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 42:1206-1252. doi: 10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2, 2003.
33. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 96:308-315, 1997.
34. Franklin SS. Hypertension in older people: part 2. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 8(7):521-5. doi: 10.1111/j.1524-6175.2006.05116.x. PMID: 16849907, 2006.
35. Manicardi V. et al. *Annali AMD* 2020: diabete d tipo 2. 1-86, 2020.
36. Fiore V, Boemi M. Riconoscere la fragilità: gli strumenti della valutazione multidimensionale. *Il Giornale di AMD* 16; S1: 11-14, 2013.

37. Malmstrom TK, Miller DK, Morley JE. A comparison of four frailty models *J Am Geriatr Soc* 62(4):721-6. doi: 10.1111/jgs.12735. Epub 2014 Mar 17, 2014.
38. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Colhoun HM, Diaz R, García-Pérez LE, Lakshmanan M, Bethel A, Xavier D, Probstfield J, Riddle MC, Rydén L, Atisso CM, Hall S, Rao-Melacini P, Basile J, Cushman WC, Franek E, Keltai M, Lanus F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Pirags V, Pogossova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T. Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Neurol* 19(7):582-590. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30173-3, 2020.
39. Victorino DB, Nejm M, Guimarães-Marques M, Scorza FA, Scorza CA. Repurposing GLP-1 Receptor Agonists for Parkinson's Disease: Current Evidence and Future Opportunities. *Pharmaceut Med* 35(1):11-19. doi: 10.1007/s40290-020-00374-5. Epub 2021 Jan 7, 2021.
40. Wang Y, Hu H, Liu X, Guo X. Hypoglycemic medicines in the treatment of Alzheimer's disease: Pathophysiological links between AD and glucose metabolism. *Front Pharmacol* 14:1138499. doi: 10.3389/fphar.2023.1138499. eCollection 2023, 2023.
41. Rizza S, Piciocchi G, Mavilio M, Longo S, Montagna M, Tatonetti R, Nucera A, Federici M. Effect of deprescribing in elderly patients with type 2 diabetes: iDegLira might improve quality of life. *Biomed Pharmacother* 144:112341. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112341. Epub 2021 Oct 19, 2021.
42. Lingvay I, Handelsman Y, Linjawi S, Vilsbøll T, Halladin N, Ranc K, Liebl A. Efficacy and safety of ideglira in older patients with type 2 diabetes. *Endocr Pract* 25(2):144-155. doi: 10.4158/EP-2018-0284. Epub 2018 Nov 1, 2019.