

Strategie differenziate nelle popolazioni *target*: gli anziani

Francesco Fattirolli¹, Francesco Orso²

¹S.O.D. Riabilitazione Cardiologica, ²S.O.D. Cardiologia e Medicina Geriatrica, Dipartimento di Area Critica Medico Chirurgica, Università degli Studi, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

(G Ital Cardiol 2010; 11 (5 Suppl 3): 975-1015)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Francesco Fattirolli

S.O.D. Riabilitazione
Cardiologica
Dipartimento di Area
Critica Medico Chirurgica
Università degli Studi
Azienda Ospedaliero-
Universitaria Careggi
Via delle Oblate, 4
50141 Firenze

E-mail:

francesco.fattirolli@
unifi.it

Fattori di rischio nell'anziano

Il numero crescente di persone anziane rappresenta un'emergenza socio-sanitaria poiché aumenta il numero di soggetti affetti da malattie croniche. Secondo dati ISTAT circa il 47% delle persone di età ≥ 75 anni ha almeno una malattia cronica e il 50% circa di questi ha tre patologie croniche concomitanti: 42% ipertensione, 20% cardiopatie, 15% diabete mellito di tipo 2. Solo una strategia che parta dalla prevenzione delle malattie croniche potrà permettere una gestione di questa "emergenza", particolarmente nell'ambito delle patologie cardiovascolari in considerazione della loro elevata prevalenza negli anziani¹.

Sebbene i 65 anni siano comunemente considerati la soglia dell'età geriatrica, in realtà per condizione funzionale, prevalenza di malattie e bisogni assistenziali si assume oggi che debbano essere considerati "anziani" i soggetti dai 75 anni in poi, che hanno caratteristiche fisiopatologiche, cliniche e farmacocinetiche che li rendono differenti dai soggetti di età inferiore. Le relazioni tra ridotta riserva funzionale, comorbilità e presenza di specifici deficit dovuti alla malattia cardiocircolatoria, caratteristiche del paziente anziano, rendono ragione del fatto che una consistente quota della popolazione in età avanzata si trova in condizioni di rischio di disabilità. La disabilità – intesa come limitazione all'attività fisica, alla mobilità ed alla capacità di svolgere occupazioni della vita quotidiana – aumenta in maniera esponenziale in presenza di una patologia cardiovascolare, tanto che nel Framingham Disability Study, passa dal 9% negli uomini senza malattie cardiovascolari con età 55-69 anni, all'88% nelle donne di età 70-88 anni affette da scompenso cardiaco cronico².

Negli anziani i fattori di rischio cardiovascolare si trovano frequentemente associati e concorrono in sinergia a favorire la comparsa delle malattie. Tuttavia il ruolo dei fattori di

rischio tradizionali non è stato studiato in modo sistematico per la mancanza di dati o per l'utilizzo di estrapolazioni dei meccanismi fisiopatologici o delle indicazioni terapeutiche derivate da esperienze condotte in soggetti di età giovane-matura. Nello stesso tempo è stato progressivamente smentito l'assunto che il controllo dei fattori di rischio fosse meno importante, se non trascurabile, in una popolazione di soggetti di età geriatrica.

Iipertensione arteriosa

L'età è il più potente fattore di rischio per lo sviluppo di ipertensione arteriosa, mortalità totale e da cause cardiovascolari³. Nelle fasce di età avanzata questa è rappresentata nella quasi totalità dall'ipertensione sistolica isolata, definita da valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) ≥ 140 mmHg e pressione arteriosa diastolica (PAD) < 90 mmHg⁴. Dalla pubblicazione dello studio SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program)⁵, questa forma di ipertensione, tipica dell'età geriatrica, ha assunto il ruolo di vero e proprio fattore di rischio cardiovascolare. Tra le persone più anziane, la PAS rappresenta, rispetto alla PAD, un miglior predittore di eventi cardiovascolari, soprattutto se in presenza di un'elevata pressione differenziale – indice di una ridotta compliance dei grossi vasi – identificata come miglior marcatore dell'incremento del rischio cardiovascolare. L'importanza prognostica di un'elevata pressione differenziale e di bassi valori di pressione diastolica sono stati recepiti dalle recenti linee guida. Nei criteri di maggior rischio è stato infatti inserito il valore di PAS > 160 mmHg e di PAD < 70 mmHg⁴. I principali trial sul trattamento dell'ipertensione arteriosa nell'anziano hanno dato risultati positivi in termini di prevenzione di eventi cardiovascolari maggiori inclusi l'ictus e lo scompenso cardiaco⁶. Tuttavia non è ancora stato

del tutto chiarito se il trattamento dell'ipertensione arteriosa sia efficace, e con quali obiettivi di trattamento, anche nei molto anziani, in genere esclusi dai principali trial per la ridotta aspettativa di vita. Alcuni studi hanno dimostrato un effetto protettivo sulla sopravvivenza associato agli elevati valori di PAS⁷; sono stati posti alcuni dubbi sui *target* da raggiungere, evidenziando un maggior rischio di morte in soggetti che potrebbero essere definiti ben trattati secondo le attuali raccomandazioni⁸. A questo proposito va sottolineato che le principali linee guida (ESH-ESC e JNC 7) non hanno previsto *target* pressori differenti per gli anziani ed i molto anziani^{4,9}.

Le linee guida ESH-ESC sottolineano l'importanza dell'età adulto-avanzata come fattore di rischio cardio- e cerebrovascolare; tutti gli anziani quindi diventano pazienti a rischio cardiovascolare più alto per definizione, per cui la sola aggiunta di un fattore in un anziano comporta già un rischio cardiovascolare elevato tale da richiedere un trattamento farmacologico. L'anziano iperteso deve essere trattato almeno come il paziente giovane-adulto e verosimilmente deve essere trattato prima: nello studio Syst-Eur è stato dimostrato che un'attesa nell'inizio del trattamento farmacologico di soli 6 mesi aumenta il rischio di eventi soprattutto cerebrovascolari¹⁰. Per quanto concerne la terapia le linee guida⁴ non fanno differenze fra anziani e giovani: la scelta del trattamento negli anziani deve quindi basarsi sulla presenza di comorbidità e i *target* pressori devono essere raggiunti valutando attentamente la presenza di ipotensione ortostatica e postprandiale. Entrambi questi fattori infatti sono predittori di mortalità cardiovascolare e totale^{11,12} ed espongono gli anziani ipertesi ad un elevato rischio di caduta, ospedalizzazione, frattura, disabilità e istituzionalizzazione che devono essere prevenute mediante una valutazione critica della terapia cardiovascolare¹³.

Lo studio HYVET (Hypertension in the Very Elderly)¹⁴ è il primo trial condotto in pazienti con ipertensione sistolica isolata di età ≥ 80 anni con valori di PAS >160 mmHg: il trial è stato interrotto per superiorità del braccio di trattamento rispetto al placebo sia nella riduzione del rischio di ictus (outcome primario) che della mortalità. Molto meno documentati sono i risultati ottenibili nella classe di pazienti con PAS compresa tra 140 e 160 mmHg e le indicazioni delle linee guida europee di ridurre la pressione arteriosa al di sotto di 140 mmHg anche nell'anziano si basano su dati epidemiologici di analisi del rischio e non su dati provenienti da trial di intervento. Va infine segnalato che i pazienti arruolati nello studio HYVET erano soggetti ultraselezionati e quindi assai diversi dai pazienti del mondo reale, per esclusione dei pazienti con insufficienza renale, scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica, gotta, demenza, stenosi delle arterie renali, impossibilità a stare in piedi e presenza di condizioni limitanti la sopravvivenza.

Ipercolesterolemia

Il ruolo dell'ipercolesterolemia come fattore di rischio cardiovascolare nel molto anziano è discusso, così come le indicazioni al trattamento. Nel più ampio studio di coorte pubblicato che ha coinvolto più di 23 000 pazienti dopo infarto miocardico, a 3 anni di follow-up non è stato osservato alcun beneficio in termini di riduzione della mortalità

nei soggetti di età >80 anni che assumevano statine. Al contrario in soggetti con età fra 65 e 79 anni il trattamento con statine aveva determinato una riduzione di mortalità di circa l'11%. Gli autori hanno comunque segnalato un *trend* verso un beneficio nei soggetti trattati di età compresa fra 80 e 85 anni rispetto ai soggetti di età >85 anni¹⁵. La scarsa associazione fra ipercolesterolemia ed eventi cardiovascolari nel grande vecchio potrebbe tuttavia essere legata alla presenza di fattori di confondimento quali ad esempio i parametri dello stato nutrizionale o lo stato di salute generale (ad es. malattie croniche, stati infiammatori sistemici). Quando con analisi multivariate i dati sono stati corretti per le patologie croniche, la sideremia e l'albuminemia, il rischio di mortalità cardiovascolare è risultato significativamente più elevato nel quartile più alto di colesterolemia rispetto al quartile più basso¹⁶. Lo studio PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk)¹⁷ è l'unico trial clinico randomizzato condotto in soggetti di età >70 anni (range 70-82 anni) in pazienti affetti da malattia vascolare o con fattori di rischio cardiovascolare randomizzati a pravastatina (40 mg/die) o placebo. Durante un periodo di osservazione di 3 anni si è potuta osservare una riduzione della colesterolemia di circa il 34% nei trattati, con una riduzione dell'incidenza dell'endpoint primario composito (morte coronarica, infarto miocardico non fatale, ictus fatale e non fatale) che è stato ridotto in maniera significativamente maggiore nel gruppo pravastatina rispetto al gruppo placebo (14.1% contro 16.2%). Il risultato per quanto statisticamente significativo è stato chiaramente al di sotto delle attese: studi precedenti avevano infatti evidenziato un rapporto 1:1 fra riduzione in mg/dl dei valori di colesterolo e riduzione del rischio di eventi cardiovascolari¹⁸. Ciò potrebbe essere in parte legato alla casistica considerata: analizzando infatti separatamente soggetti con precedenti eventi cardiovascolari e soggetti senza precedenti cardiovascolari, gli autori hanno rilevato una riduzione del 22% dell'endpoint primario nel primo gruppo e nessun beneficio del trattamento nel secondo gruppo.

La scelta di iniziare il trattamento con statine in un soggetto di 80-85 anni è un problema aperto, considerando che attualmente non esistono indicazioni sui *target* da raggiungere. Deve pertanto essere frutto di un'attenta valutazione dello stato nutrizionale globale del soggetto: in prevenzione primaria, non può e non deve basarsi solo sui livelli di colesterolemia, in prevenzione secondaria non deve essere effettuata obbligatoriamente, come raccomandato dalle attuali linee guida, anche con bassi valori di colesterolemia.

Diabete

Le complicanze connesse al diabete sono la principale causa di morbilità, disabilità e mortalità in pazienti anziani. Esiste una chiara evidenza di come il livello e la durata dell'iperglicemia influenzino lo sviluppo delle complicanze. Il cattivo controllo glicemico, valutato in base alla glicemia a digiuno e al valore di emoglobina glicosilata (HbA1c), risulta un fattore predittivo indipendente di morbilità e mortalità cardiovascolari in diversi studi di coorte che hanno incluso diabetici anziani. Le complicanze vascolari, lo scompenso metabolico acuto, gli effetti negativi del trattamen-

to farmacologico, nonché le ricadute sul comportamento alimentare e sullo stile di vita, conducono spesso verso livelli diversi di disabilità. Ad oggi però mancano studi su soggetti diabetici con età >70 anni, e pochi hanno incluso pazienti di età >65 anni¹⁹. Nello studio DIGAMI (The Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction)²⁰ pazienti con diabete di tipo 2, di età media 68 anni, erano stati randomizzati, entro 24h dopo infarto miocardico acuto a trattamento insulinico standard o intensivo (infusione glucosio-insulina per 24h, seguita da terapia iniettiva sottocutanea a 4 somministrazioni/die per 3 mesi). Dopo circa 3 anni di follow-up, il gruppo in trattamento intensivo presentava un tasso inferiore di mortalità totale. Tuttavia negli anni seguenti sono emersi dati contrastanti: un incremento del rischio di eventi cardiovascolari sembra essere attribuibile al trattamento, attraverso l'aumento della frequenza di episodi ipoglicemici. Nel VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)²¹, che è assieme ad ACCORD e ADVANCE uno dei recenti trial progettati per valutare se uno stretto controllo glicemico possa ridurre i problemi cardiovascolari, è stato rilevato come il maggior predittore di infarto o ictus non sia l'iperglicemia, quanto valori glicemici troppo bassi.

Un buon controllo glicemico dovrebbe comunque essere perseguito anche nel paziente anziano, in cui risulta essenziale per il miglioramento dello stato funzionale complessivo, attraverso i suoi effetti sulla visione, su forza muscolare ed equilibrio, su prestazioni cognitive e controllo dei sintomi. Gli obiettivi glicemici dovrebbero essere individualizzati: in pazienti anziani senza comorbidità possono essere considerati i *target* di HbA1c tra 6.5% e 7.5%, sovrapponibili a quelli proposti per la popolazione generale. Negli anziani fragili (con complicanze, comorbidità, ecc.), per i quali il rischio di ipoglicemia è alto ed i rischi di un controllo glicemico intensivo superano i benefici attesi, è appropriato un obiettivo meno restrittivo, con valori di HbA1c compresi tra 7.5% e 8.5%²².

Alimentazione

Non sono molto numerosi, e talora contraddittori, gli studi che hanno analizzato la relazione tra abitudini alimentari e rischio cardiovascolare in età molto avanzata ed il peso sulla prognosi delle variazioni ponderali. Anche nello Statement dell'American Heart Association Nutrition Committee²³ le raccomandazioni nutrizionali contenute nel documento vengono considerate indifferentemente valide sia per la popolazione in età matura che per quella in età più avanzata.

È ampiamente noto da studi su animali da esperimento che la sopravvivenza è migliore nei soggetti sottoposti a restrizione calorica e a programmi di attività fisica. Anche nell'uomo, il ridotto apporto di grassi saturi e di calorie nel loro complesso, determina un vantaggio in termini di salute in tutte le età della vita. Nello studio HALE (Healthy Ageing: Longitudinal Study in Europe)²⁴, condotto su soggetti di età compresa tra 70 e 90 anni appartenenti ai registri SENECA e FINE, sono state analizzate le relazioni tra abitudini alimentari e mortalità per tutte le cause e per eventi cardiovascolari, dimostrando che i soggetti di ambedue i sessi che seguono una dieta mediterranea o le indica-

zioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità sulla corretta alimentazione, sia in assenza che in presenza di malattie croniche, hanno un rischio significativamente ridotto di cattiva prognosi a 10 anni. La sopravvivenza è progressivamente migliore quando si considerano gli effetti combinati della dieta, dell'attività fisica e dell'astensione dal fumo, in misura tale da ridurre il rischio di mortalità cardiovascolare di oltre il 50%²⁵.

Obesità

Con l'invecchiamento si ha un progressivo incremento del grasso viscerale addominale parallelo ad una diminuzione della massa magra per perdita di tessuto muscolare. Mentre l'associazione tra peso corporeo elevato e sviluppo di patologia cardiovascolare è ben documentata fino ai 65 anni di età, non vi sono evidenze chiare sulla relazione tra sovrappeso e rischio cardiovascolare per l'età geriatrica. Gli autori che avevano condotto la metanalisi allo scopo di valutare l'applicabilità negli anziani delle indicazioni delle linee guida concernenti il controllo del sovrappeso e dell'obesità, concludevano che per l'età geriatrica fosse preferibile un peso corporeo maggiore rispetto a quello suggerito per i più giovani²⁶.

È quindi complesso il rapporto tra prognosi e sovrappeso in età avanzata. Quando è stato utilizzato l'indice di massa corporea (IMC), le analisi hanno condotto a risultati contrastanti, con una differente relazione tra categorie di IMC e mortalità se si considerava la mortalità per tutte le cause o la sola causa cardiovascolare. Lo studio condotto su un registro del National Health Service britannico, che ha considerato una coorte di quasi 5000 soggetti rivalutati a distanza di 30 anni dal reclutamento, ha dimostrato un andamento della mortalità per tutte le cause, rispetto all'IMC, con andamento ad "U" delle curve di rischio; si avevano però differenti andamenti se veniva considerata separatamente la mortalità per malattie respiratorie, per tumori o per motivi cardiovascolari. Infine, la variazione netta di peso di oltre 10 kg (in più o in meno) era in tutti i casi un predittore di mortalità cardiovascolare in età avanzata più forte rispetto all'IMC considerato sia nei giovani che negli anziani²⁷. L'utilizzo dell'IMC negli anziani come indicatore del fattore di rischio obesità è molto controverso: il "paradosso obesità" deriva dal fatto che l'eccesso di peso sembra avere un effetto favorevole sulla sopravvivenza, o sulla sopravvivenza in buona salute, negli anziani. Le ragioni invocate sono molteplici: il basso IMC è un marker di perdita di massa magra, correlato ad una maggiore fragilità, per cui il rapporto tra perdita di massa corporea ed incremento di tessuto adiposo senza variazioni di peso può spiegare come il fenomeno non venga identificato con l'IMC, tanto è vero che viene proposto di utilizzare la circonferenza della vita come migliore indicatore di obesità negli anziani.

In sintesi, l'alimentazione basata su nutrienti "salutari" ed il controllo del peso corporeo risultano efficaci nella prevenzione cardiovascolare in tutte le età della vita, inclusa l'età geriatrica, nella quale però è più complessa la relazione, di tipo non lineare, tra sovrappeso e rischio di mortalità, rischio di eventi cardiovascolari o sviluppo di patologie tipiche dell'età avanzata.

Esercizio fisico

Un obiettivo fondamentale dei programmi di prevenzione consiste nel promuovere il mantenimento a lungo termine di una regolare attività fisica. È dimostrato che uno stile di vita caratterizzato dall'esecuzione abituale e continuativa di varie forme di esercizio riduce la mortalità cardiovascolare nella popolazione generale di qualunque età – in ambedue i sessi – compresi gli ultrasessantacinquenni, ed è in grado di ritardare la progressione della coronaropatia in uomini di età matura. Oggi è riconosciuto che virtualmente tutte le condizioni che portano alla disabilità fisica hanno come parte della loro eziologia una componente attribuibile allo stile di vita (ad esempio l'inattività fisica) in aggiunta alla senescenza biologica ed all'esposizione a fattori ambientali.

Recentissimi trial hanno valutato molteplici fattori correlati alla relazione tra la "qualità" dell'invecchiamento ed i livelli di *fitness* o gli effetti di specifici programmi di esercizio fisico condotti in età avanzata. Nella più recente sottoanalisi del Nurses' Health Study è stato valutato l'effetto dell'attività fisica abituale sulla possibilità di ottenere un invecchiamento "favorevole", rispetto ad uno "usuale". La definizione di invecchiamento favorevole (*successful aging*) era basata su 4 domini principali: 1) non avere neoplasie, diabete, coronaropatia, scompenso, broncopneumopatia cronica ostruttiva, ictus, insufficienza renale, morbo di Parkinson, sclerosi multipla; 2) non avere deterioramento cognitivo; 3) essere esenti da disabilità fisica; 4) non avere limitazioni sul piano mentale. I migliori risultati, nella coorte di donne con età >70 anni stratificate per quintili di attività fisica svolta abitualmente, erano stati ottenuti da coloro che (sia nel modello aggiustato per età che all'analisi multivariata), appartenevano al quintile più elevato di attività fisica²⁸.

Recentemente sono state prodotte raccomandazioni (ACSM/AHA 2007)²⁹ sul tipo e la quantità di esercizio necessari per mantenere o migliorare lo stato di salute nella popolazione anziana in buona salute. È stato dimostrato che sia per attività di intensità lieve-moderata (3-6 METs) che per attività di intensità più elevata (>6 METs) si ha una riduzione del rischio cardiovascolare e una riduzione della mortalità. Negli ultimi anni molte evidenze hanno confermato il ruolo favorevole di attività che aumentano, oltre la resistenza, anche la forza muscolare: i risultati riguardano non solo la riduzione dell'osteoporosi e delle fratture ossee ma anche una migliore sopravvivenza, anche se le cause che determinano un impatto così favorevole sulla prognosi non sono ancora noti. È possibile che questi esercizi siano efficaci nel contrastare la riduzione del tono muscolare producendo un miglioramento nella capacità di eseguire le attività della vita quotidiana, con prevenzione delle cadute e mantenimento di un buon grado di autonomia.

Riabilitazione cardiologica

Riabilitazione e prevenzione secondaria nella cardiopatia ischemica, dopo cardiocirurgia o nello scompenso, rappresentano un unico processo di cura che ha tra i propri obiettivi la prevenzione dei successivi eventi cardiovascolari e, in particolare nell'età avanzata, della disabilità. Que-

sti obiettivi possono essere raggiunti attraverso programmi che combinano l'uso di terapie farmacologiche basate sull'evidenza, il ricondizionamento fisico, il supporto educativo, le strategie comportamentali e gli interventi psicosociali, affinché possano essere ottenuti i migliori risultati sul piano funzionale ed ottimizzato il controllo dei fattori di rischio. Quasi tutti i trial sulla riabilitazione finora condotti hanno escluso i pazienti anziani e quelli con manifestazioni più gravi di malattia nonostante che, sulla base dei risultati dei pochi studi condotti, proprio gli anziani più fragili e quelli con comorbilità potrebbero ottenere i maggiori benefici dalla partecipazione ai programmi riabilitativi. Recentissimi studi^{30,31} effettuati sulla popolazione del Medicare, hanno potuto documentare che la partecipazione alla riabilitazione cardiologica produce effetti favorevoli anche in termini prognostici nelle classi di età più avanzate, con una relazione "dose-effetto" in cui la dose era rappresentata dal numero di sessioni del programma cui i soggetti avevano partecipato.

I soggetti con età >75 anni differiscono significativamente, per qualità e quantità di fabbisogno assistenziale dalle coorti di anziani più giovani. È importante allargare ancora di più le competenze sulla prevenzione, non solo dei fattori di rischio abituali, ma dei fattori di rischio dettati dalla comorbilità e dalla disabilità somatica ed emozionale; inoltre è necessario individuare outcome specifici per gli anziani e, quindi, promuovere la formazione di personale specializzato in cardiologia preventiva e riabilitativa anche per la popolazione geriatrica. L'obiettivo futuro per la comunità cardiologica sarà quindi quello di estendere, quanto più possibile, l'arruolamento dei pazienti di età avanzata, al fine di non escludere proprio quella parte di popolazione che da tali programmi può trarre i maggiori benefici in termini di stato funzionale e, complessivamente, di qualità della vita³².

Bibliografia

1. ISTAT. Condizioni di salute, fattori di rischio e ricorso ai servizi sanitari - anno 2005. <http://www.istat.it> [ultimo accesso 31 marzo 2009].
2. Pinsky JL, Jette AM, Branch LG, Kannel WB, Feinleib M. The Framingham Disability Study: relationship of various coronary heart disease manifestations to disability in older persons living in the community. *Am J Public Health* 1990; 80: 1363-7.
3. Elliott WJ. Management of hypertension in the very elderly patient. *Hypertension* 2004; 44: 800-4.
4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 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* 2007; 25: 1105-87.
5. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
6. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004; 35: 1024.
7. Satish S, Freeman DH Jr, Ray L, Goodwin JS. The relationship between blood pressure and mortality in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 367-74.
8. Oates DJ, Berlowitz DR, Glickman ME, Silliman RA, Borzecki

- AM. Blood pressure and survival in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 383-8.
9. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
 10. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J Hypertens* 2004; 22: 847-57.
 11. Luukinen H, Airaksinen KE. Orthostatic hypotension predicts vascular death in older diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 67: 163-6.
 12. Fisher AA, Davis MW, Srikusalanukul W, Budge MM. Postprandial hypotension predicts all-cause mortality in older, low-level care residents. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1313-20.
 13. van der Velde N, Stricker BH, Pols HA, van der Cammen TJ. Risk of falls after withdrawal of fall-risk-increasing drugs: a prospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 232-7.
 14. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al, for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-98.
 15. Foody JM, Rathore SS, Galusha D, et al. Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors in older persons with acute myocardial infarction: evidence for an age-statin interaction. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 421-30.
 16. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, et al. Clarifying the direct relation between total cholesterol levels and death from coronary heart disease in older persons. *Ann Intern Med* 1997; 126: 753-60.
 17. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al, for the PROSPER Study Group. PROSpective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
 18. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al, for the Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. 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: 1267-78.
 19. European Diabetes Working Party for Older People. Clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. London: European Union Geriatric Medicine Society, 2004.
 20. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65.
 21. Duckworth W, Abairra C, Moritz T, et al, for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-39.
 22. SID-AMD. Standard italiani per la cura del diabete mellito. Torino: Ed Infomedica, 2007.
 23. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006; 114: 82-96.
 24. Knoops KT, Groot de LC, Fidanza F, Alberti-Fidanza A, Kromhout D, van Staveren WA. Comparison of three different dietary scores in relation to 10-year mortality in elderly European subjects: the HALE project. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 746-55.
 25. Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004; 292: 1433-9.
 26. Heiat A, Vaccarino V, Krumholz HM. An evidence-based assessment of federal guidelines for overweight and obesity as they apply to elderly persons. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1194-203.
 27. Breeze E, Clarke R, Shipley MJ, Marmot MG, Fletcher AE. Cause-specific mortality in old age in relation to body mass index in middle age and in old age: follow-up of the Whitehall cohort of male civil servants. *Int J Epidemiol* 2006; 35: 169-78.
 28. Sun Q, Townsend MK, Okereke OH, Franco OH, Hu FB, Grodstein F. Physical activity at midlife in relation to successful survival in women at age 70 years or older. *Arch Intern Med* 2010; 170: 194-201.
 29. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al; American College of Sports Medicine; American Heart Association. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007; 116: 1094-105.
 30. Suaya JA, Stason WB, Ades PA, Normand SL, Shepard DS. Cardiac rehabilitation and survival in older coronary patients. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 25-33.
 31. Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, Whellan DJ. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation* 2010; 121: 63-70.
 32. Fattirolli F, Burgisser C, Guarducci L, Rinaldi LA, Masotti G, Marchionni N. Riabilitazione cardiologica nell'anziano. *Ital Heart J Suppl* 2005; 6: 788-95.