

Cure Palliative nel paziente diabetico: futuro o attualità?

Palliative Care for diabetic patients: future or present?



P. Ferrari¹, E.M. Negri¹, A. Giardini¹, P. De Cata², S. Rossi¹, R. Dionisio³, M. Gallo⁴, G. Clemente⁵ a nome del Gruppo Diabete e Tumori di AMD

pietro_ferrari@asst-pavia.it

RIASSUNTO

Ancora poco consistente è oggi la letteratura scientifica che definisce approcci palliativi specifici per pazienti diabetici; non solo nelle modalità di gestione del controllo glicometabolico ma anche e soprattutto nella sensibilizzazione culturale ad interventi di sollievo precoci durante il lungo percorso di grave disabilità progressiva che il paziente diabetico spesso inesorabilmente percorre. Le necessità assistenziali del diabetico pluricomplicato spesso prevedono modalità di intervento non solo multi disciplinari, ma anche multidimensionali: assistenza clinica complessa, approccio sociale e psicologico per la famiglia, interventi assistenziali in ambito oltre che ambulatoriale anche domiciliare con una continuità ospedale territorio caratteristiche della rete di cure palliative. Il nostro scritto si prefigge di ripercorrere quelle varie e complesse situazioni cliniche tipiche del diabete che sono la premessa ad una riflessione critica sull'opportunità di integrare la corrente pratica clinica in ambito diabetologico con percorsi di cure palliative.

Parole chiave Cure palliative, Diabete mellito, Dolore, Disabilità, Fragilità.

¹ Unità Operativa di Cure Palliative Ospedale San Martino Mede (PV). Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS Montescano (PV).

² Unità Operativa di Medicina Interna ed Endocrinologia, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS Pavia.

³ Unità Operativa Medicina Generale 1 "Schirollo", ASST Santi Paolo e Carlo, Milano.

⁴ SC Endocrinologia Oncologica DU, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino - Molinette.

⁵ Istituto di Ricerche sulla Popolazione e le Politiche Sociali IRPPS - CNR, Penta di Fisciano (Salerno).

SUMMARY

Current scientific literature defining specific palliative approaches for people with diabetes is still quite poor. This lack regards not only glycometabolic control management methods, but also -and specifically- cultural sensitization towards early relief interventions to be proposed to diabetic patients during their long process of severe, progressive disability. Care needs of people with diabetes and diseases' several complications often contemplate management modalities not just multi-disciplinary, but also multi-dimensional: complex clinical care, social and psychological approaches to the patient's family, outpatient and home interventions with a hospital-territory continuity which is typical of the palliative care network. Herewith our aim is to retrace those various and complex clinical situations related to diabetes management, which introduce a critical reflexion on whether to add a specific palliative care interventions to the current clinical antidiabetic practice.

Key words Palliative care, Diabetes, Pain, Disability, Frailty.

PREMESSA

Mentre è reperibile ampia letteratura sui percorsi di cure palliative per pazienti oncologici così come per quelli affetti da patologie neurologiche e cardiorespiratorie, è molto carente quella che focalizza o definisce criteri di accesso a percorsi palliativi inerenti alla patologia diabetica ed alle sue sequele.

Se da una parte può apparire difficile individuare ambiti di palliazione direttamente connessi alla patologia diabetica, dall'altra è ben più immediato descrivere l'impatto indiretto tramite l'analisi delle sue principali complicanze. Il diabete costituisce infatti

la prima causa di trattamento dialitico per insufficienza renale terminale, di cecità e di amputazione non traumatica degli arti inferiori; le sue complicanze macroangiopatiche cardiocerebrovascolari sono ben note sia per mortalità sia per morbosità, nonché per gli alti costi sanitari e sociali. Esso attraversa inoltre trasversalmente gran parte della popolazione adulta anziana già affetta da altre patologie.

Il diabete costituisce insomma un subdolo filo conduttore all'interno di un insieme di grosse patologie che, spesso combinate in vario grado, sono determinanti nell'anziano, ma non solo, nel condurre un ammalato verso la terminalità o quanto meno a condizioni di grave inabilità. Spesso è portatore di sindromi cliniche dall'approccio complesso come la sarcopenia, l'ulcerazione cronica degli arti inferiori da arteriopatia cronica ostruttiva o neuropatia diabetica, fino ai disturbi della sfera cognitiva.

Gran parte di questi pazienti necessitano certamente di numerosi interventi sui sintomi ma anche e soprattutto di presa in carico globale che garantiscano non solo assistenza clinica sociale psicologica, ma anche continuità tra ospedale e territorio: caratteristiche queste tipiche delle Cure Palliative, intese come approccio coordinato e di equipe teso al soddisfacimento dei bisogni clinici psicologici e sociali del malato e della sua famiglia, indipendentemente dalla patologia di cui è portatore.

Sono tuttavia scarsi i dati in letteratura relativi a percorsi specifici di presa in carico palliativa per malati diabetici e su modalità e gestione del diabete in un setting palliativo⁽¹⁻²⁾. Non sono quindi definite con chiarezza né il peso deterministico del diabete nel condurre a un percorso di cure palliative né le implicazioni sia cliniche di impegno assistenziale che questo comporta nella rete di assistenza palliativa.

Partendo quindi da ciò che emerge dalla letteratura scientifica relativamente alla storia clinica del diabete mellito e delle sue complicanze, obiettivo del nostro lavoro è quello di descrivere gli ambiti di intervento palliativo nel paziente diabetico nell'ottica di far emergere opportunità e criticità di un intervento di Simultaneous Care in ambito diabetologico, anche extra-oncologico.

DIABETE E COMORBILTÀ

GERIATRICA

È ormai evidenza sempre più forte che il diabete mellito si associ, soprattutto nell'anziano, a diverse condizioni cliniche patologiche in vario modo coesistenti e determinanti nell'instabilizzare e criticizzare

in maniera rilevante, oltre che l'evoluzione clinica, anche la qualità di vita sia del paziente sia del caregiver⁽³⁾.

La prevalenza di declino cognitivo fino alla demenza multifattoriale sono circa doppi nei pazienti con diabete rispetto ai correlati per età non diabetici. Sia condizioni di scarso compenso glicometabolico cronico (iperglicemia) sia situazioni di ipoglicemie recidivanti sono fortemente associate a declino cognitivo significativo. In quest'ultimo caso la relazione è addirittura biunivoca: l'ipoglicemia porta cioè a declino cognitivo, ma anche il declino cognitivo è maggiormente indicativo di rischio di ipoglicemie. La disfunzione cognitiva nell'anziano con diabete appare spesso essere subdola e foriera, se non individuata e monitorata, di aumentato rischio di eventi avversi. I soggetti con diabete, rispetto ai non diabetici, risultano fisicamente meno attivi e con molteplici deficit funzionali⁽⁴⁻⁷⁾. Sottese a tale evidenza una serie di circostanze coesistenti tipiche del diabete: neuropatia periferica, presente nel 50-70 % dei pazienti, instabilità posturale e atrofia muscolare, che aumentano il rischio di cadute. Anche molte delle complicanze classiche del diabete (come coronaropatie, obesità, degenerazione osteoarticolare, stroke, amputazioni, depressione e calo del visus) influiscono negativamente sulle funzioni motorie. È stato poi segnalato come anche l'assunzione di determinati farmaci antidiabetici, quali gli inibitori dell'SGLT-2, possa accentuare il rischio di traumi conseguenti a caduta. Nel Diabete di tipo 2 obesità e mortalità sono direttamente legate tra loro⁽⁸⁾ e l'obesità è una condizione molto frequente in presenza di diabete, spesso all'interno del noto quadro clinico definito come sindrome metabolica (associazione di insulino-resistenza, alterazioni del metabolismo glucidico, dislipidemia, ipertensione arteriosa, iperuricemia, obesità centrale). Tale condizione clinica è associata allo sviluppo di complicanze vascolari. e in particolare ad un'aumentata incidenza di cardiopatia ischemica, disfunzione del ventricolo sinistro e scompenso cardiaco. Dall'ultimo rapporto OCSE emerge che l'obesità è un vero e proprio pericolo per la salute della popolazione e che una persona gravemente obesa ha un'aspettativa di vita 8-10 anni inferiore rispetto ad una persona normopeso. L'obesità è costosa ed impone oneri sempre maggiori ai sistemi sanitari sia per il trattamento della patologia in sé, sia per le patologie correlate o da essa derivanti. La spesa sanitaria per una persona obesa è superiore del 25% a quella per una persona con peso normale ed i costi crescono in maniera esponenziale con l'aumentare dei chili in eccesso. Nella maggior parte dei paesi OCSE l'obesità

è responsabile di circa l'1-3% della spesa sanitaria totale (5-10% negli Stati Uniti). Con l'aumento delle malattie legate all'obesità, i costi indicati saliranno rapidamente nei prossimi anni.

Tutte le condizioni appena descritte impattano in modo significativo anche sul rischio caduta e fratture. In modo particolare le donne affette da diabete, a pari condizioni di età e BMI rispetto alle non diabetiche, presentano un rischio molto più elevato di frattura di anca e di omero prossimale⁽⁹⁾.

Un Rapporto recente dell'AIFA riporta che un paziente su due oltre i 65 anni assume giornalmente tra i 5 e i 9 farmaci diversi; oltre il 60% della stessa popolazione manifesta scarsa aderenza nella gestione delle terapie per diabete, depressione, ipertensione e osteoporosi; gravi rischi provengono dall'inappropriatezza prescrittiva, dall'interazione tra farmaci, ma anche dalla sempre più difficile aderenza da parte del paziente a regimi polifarmacologici complessi. Da questo punto di vista i pazienti diabetici adulti e anziani possono comunemente rappresentare un paradigma in funzione non solo della complessità del controllo glicometabolico (equilibrio tra dieta, attività fisica e diversi ipoglicemizzanti o addirittura iniezioni di insulina, in relazione ai valori glicemici misurati), ma anche dalla necessità di farmaci per controllare tutti i fattori di rischio correlati allo sviluppo delle complicanze del diabete. Nel paziente diabetico pluricomplicato inabile con queste caratteristiche tale carico gestionale ricade con non poche ripercussioni, ed al pari di altre grandi patologie croniche disabilitanti, sul care giver⁽¹⁰⁾.

La Depressione è associata con alta prevalenza al diabete mellito nella popolazione anziana e quando non trattata è associata ad un alto rischio di demenza e mortalità. Deficit visivi gravi coinvolgono circa 1 su cinque dei pazienti diabetici anziani, mentre un deficit uditivo ha un'incidenza doppia rispetto ai non diabetici di pari età, probabilmente legata alla sofferenza vascolare e neuropatica⁽⁹⁾.

Non in ultimo la neuropatia diabetica dolorosa se non controllata, è nel malato fragile innesco di una spirale di eventi avversi che vanno dalle cadute alla depressione all'isolamento sociale fino alla grave disabilità. Le donne diabetiche anziane sono infine esposte anche ad un sensibile incremento del rischio di incontinenza e dei disturbi urinari⁽⁹⁾.

In sintesi la patologia diabetica, sebbene con diverse gradazioni, sembra possedere tutte le caratteristiche per configurarsi come denominatore di una ampia quota della popolazione anziana occidentale definibile "Fragile" cioè un paziente che presenti almeno tre dei seguenti 5 sintomi: scarsa attività fisica,

debolezza muscolare, basse performance, astenia o facile faticabilità, calo ponderale inintenzionale (sarcopenia? Amputazioni? AOC? Neuropatia? Declino cognitivo? Scompenso cardiaco? stroke? deficit visivi o uditivi? Dialisi?)^(4-7,9). Un Diabetico Fragile è in genere un paziente caratterizzato da alto rischio di ricovero ospedaliero, da più lunga e complessa ospedalizzazione, da maggior rischio infettivo e più difficile reinserimento sul territorio; spesso, quando pluricomplicato, può anche rapidamente evolvere verso una condizione di terminalità.

DIABETE E CANCRO

Queste due condizioni di malattia condividono molti aspetti comuni: grande impatto epidemiologico, importanti ricadute cliniche e alti costi sociali. Sono due ambiti patologici che hanno in comune molti fattori di rischio e si manifestano insieme in una considerevole quota di casi. I farmaci utilizzati per il diabete possono potenzialmente influire sull'insorgenza o meno del cancro, mentre alcune terapie antitumorali aumentano invece il rischio di diabete. Inoltre la coesistenza delle due malattie aumenta significativamente la complessità clinica fino a rendere problematiche le cure e aumentare il rischio di morte⁽¹¹⁾. Ma ci sono anche altri aspetti che accomunano queste due malattie nel loro decorso, seppur uno più tumultuoso e l'altro più subdolo. Si pensi infatti a due grandi manifestazioni cliniche come il Dolore e la Disabilità, delle quali sia il diabete sia il cancro sono grandemente responsabili.

La questione poi del controllo glicometabolico, soprattutto nei contesti più avanzati di malattia e di maggior intensità assistenziale, risulta ancora difficile da affrontare in assenza di raccomandazioni e linee guida codificate condivise⁽¹²⁾.

DIABETE E DOLORE

In base a un recente studio inglese⁽¹³⁾ è emerso che il dolore riguarda circa il 34% della popolazione diabetica osservata e in particolare mette in luce come non interessi in maniera esclusiva i pazienti con neuropatia diabetica grave (che nel 40% dei casi non presentano un dolore significativo), ma anche quelli che di fatto non ne sono affetti (26% dei casi). Questo suggerisce come il legame tra diabete e dolore possa avere molteplici sfaccettature: si tratta di un legame diretto, come emerge chiaramente nella neuropatia diabetica dolorosa, ma può essere anche un legame indiretto, come nel dolore ischemico della vasculopatia periferica, oppure ancora può essere un dolore

totalmente indipendente dalla patologia diabetica, ma la cui gestione terapeutica viene condizionata dalla presenza del diabete (ad es. l'impiego di corticosteroidi nel trattamento di artralgie, discopatie, nel dolore oncologico, ecc).

Differenti eziologie sottendono differenti meccanismi fisiopatologici, non sempre definibili in maniera limpida, ma fondamentali nella scelta dell'opzione terapeutica più mirata, che va inserita nella già complessa polifarmacoterapia di base. In particolare la gestione del dolore neuropatico merita un'attenzione in più: per le sue caratteristiche intrinseche, tale dolore spesso determina una sintomatologia non tanto intensa, quanto costante e fastidiosa e impone l'impiego di farmaci specifici come antiepilettici o antidepressivi, da gestire con attenzione e preferibilmente da clinici esperti, per il loro elevato rischio di interazione o di accumulo, soprattutto nel paziente con funzionalità renale compromessa.

Il dolore viene spesso posto in secondo piano rispetto ad altre problematiche connesse al diabete, forse perché se ne percepisce un impatto meno diretto sullo sviluppo di complicanze rischiose per la vita. D'altro canto la sua insorgenza va di pari passo con la comparsa di queste stesse complicanze, influenzandole negativamente.

Recenti studi hanno messo in luce come la presenza di una sindrome dolorosa nel paziente diabetico determini, oltre ad un aggravamento dello stato di inabilità e dei sintomi depressivi, anche una significativa interferenza nel self-care e quindi nella messa in atto di quei provvedimenti che prevenivano l'insorgenza di complicanze nel lungo termine (attenzione nella dieta, attività fisica adeguata, aderenza alle prescrizioni ecc⁽¹⁴⁾).

L'importanza della gestione del dolore non va pertanto sottovalutata, ma va integrata nel progetto di cura globale del paziente, individuando in ogni situazione il provvedimento terapeutico più indicato, nell'ottica non solo di un miglioramento della qualità di vita, ma anche della prevenzione dello sviluppo di complicanze gravi sul lungo termine.

DIABETE E CARE GIVER

Estremamente ampia è la letteratura che si occupa del familiare caregiver di bambini e adolescenti con diabete, scarsa diventa invece quando si ha a che fare con l'età adulta o con gli anziani. La complessità del quadro sintomatologico del paziente anziano tende a spostare il focus e la priorità su altre tematiche quali il carico gestionale connesso alla complessità terapeutica o la fragilità legata a problematiche intrafamiliari.

La gestione terapeutica nel diabetico pluricomplicato contempla spesso l'inevitabile coinvolgimento di un familiare o comunque di una persona dedicata; raramente si può infatti parlare di autogestione. Self management e health literacy vanno quindi inseriti in una progettualità terapeutica dove semplificazione della terapia, educazione sanitaria e sostegno al caregiver assumono il ruolo di parole chiave per ottimizzare il processo di cura.

Il familiare caregiver è spesso di genere femminile, moglie o figlia, per lo più convivente con il paziente, gravato da una gestione che contempla sia il sostegno nello svolgimento delle attività di vita quotidiana che una gestione più specifica del diabete e delle altre patologie presenti^(10,15). Inoltre non ha solitamente una formazione specifica e si ritrova suo malgrado a doversi assumere la responsabilità della cura⁽¹⁶⁾; l'offerta di interventi finalizzati all'informazione e all'educazione potrebbe contribuire a fornire gli strumenti adeguati al caregiver nonché a supportare e alleviare l'estraneazione, la fatica e la solidutine di chi ogni giorno affianca tali malati⁽¹⁷⁾.

DISCUSSIONE

Le Cure Palliative costituiscono un approccio di cura teso al miglioramento della qualità di vita di quei pazienti e dei loro familiari che affrontano una malattia che ne mette a rischio la sopravvivenza. Agisce con la prevenzione e il sollievo dei sintomi attraverso la precoce e puntuale individuazione, valutazione e trattamento sia del dolore sia di tutti gli altri problemi fisici, psicologici, sociali o spirituali⁽¹⁸⁻¹⁹⁾. In tutte quelle situazioni cliniche di malattia severa o complicata configurante un quadro generale di fragilità più o meno clinica e sociale, le Cure Palliative, incentrate sull'approccio globale alla persona ed alla sua famiglia, agiscono incontrando i bisogni reali di salute e supporto con quella flessibilità e modulazione delle cure che più si avvicina alla loro contingente situazione. Tutto questo intervenendo, per propria mission, oltre che in modalità di equipe multidisciplinare anche in setting diversi (casa ospedale RSA) e con diverse modalità assistenziali (domiciliare, ambulatoriale, ricovero in hospice o in DH).

Contestualmente, l'assistenza sanitaria – oggi soprattutto quella delle malattie croniche severe e inabilitanti – è sempre più impegnata nel raccogliere e nel tentare di soddisfare i molti bisogni dei pazienti e delle loro famiglie, con una modalità di intervento classicamente incentrate sul modello specialistico ambulatoriale con scarsa domiciliatura e ancor meno approccio psicosociale.

Il concetto di Cure Palliative per le ultime settimane di vita è inoltre comunemente superato dal momento che i pazienti e le loro famiglie manifestano molti problemi durante tutto il decorso della malattia, e ancor di più quando questa si complica o se ne aggiungono altre. Il concetto oggi ritenuto più appropriato è quello invece di intendere le Cure Palliative come una assistenza sanitaria offerta in qualsiasi momento dell'esistenza, in affiancamento (simultaneità) alle terapie normalmente appropriate, con un'intensità graduale e proporzionata alle necessità⁽²⁰⁾. Diversi studi, sebbene per ora solo nella popolazione oncologica, hanno già dimostrato come un approccio palliativo precoce possa migliorare la qualità di vita, favorire un contenimento dei costi ed essere utile nell'identificare obiettivi di cura personalizzati che incontrino i desideri del paziente e della famiglia con appropriatezza⁽²¹⁻²³⁾. Uno studio del 2010 ha addirittura mostrato in pazienti con neoplasia polmonare come l'aggiunta di cure palliative alla terapia standard possa migliorare anche la sopravvivenza, in modo statisticamente significativo⁽²⁴⁾.

Come il diabete mellito e le complicanze ad esso correlate possano richiedere un approccio palliativo è tanto concettualmente chiaro quanto poco evidente in letteratura, e ancor di meno nella pratica quotidiana. I motivi che concorrono a tale gap sono diversi e più o meno evidenti, in parte legati alle Cure Palliative ed in parte al Diabete. Le Cure Palliative, pur godendo di grande diffusione negli ultimi anni, sono ancora oggi ancorate ad un modo sbagliato di essere intese, anche tra le professioni sanitarie, e cioè di essere sinonimo di cure di fine vita⁽²⁵⁾. La loro crescita inoltre è tradizionalmente e fortemente legata a quella del cancro e dei servizi di oncologia dei quali sono, ancora oggi in moltissimi casi, principale derivazione. Infine gli studi di outcome research sulle cure palliative applicate ad ambiti non oncologici sono molto limitati, e prevalentemente in ambito neurologico (sclerosi multipla, demenza) e cardiologico (scompenso cardiaco) (ma quanti di questi sono diabetici?).

Il Diabete Mellito, da parte sua, rimane nell'immaginario collettivo (e molto anche tra le professioni sanitarie) un'alterazione della glicemia, una malattia di accompagnamento, quasi mai una condizione di malattia grave che predispone per un alto rischio di complicanze alla disabilità e alla morte come in realtà ci dicono numerosi dati di letteratura. Costituisce la sesta causa di morte nei paesi occidentali, e considerando la ritrosia della sua segnalazione nelle cause di decesso questo potrebbe essere un dato sottostimato⁽²⁶⁻³⁰⁾.

I dati relativi agli interventi di cura e alle modalità di gestione del paziente affetto da diabete in un setting di Cure Palliative sono altrettanto poveri⁽¹⁻²⁾. Pochissime e solo basate su opinione di esperti le linee guida ad hoc. Nella nostra esperienza in Cure Palliative, invece, la gestione del malato "Diabetico" o "anche diabetico", o ancora che "diventa diabetico", implica oltre che situazioni cliniche diverse, ognuna con le proprie specificità, anche numerosi snodi decisionali sia di carattere clinico sia psico sociale etico e comunicativo. L'intensità assistenziale richiesta è poi molto varia da caso a caso, ma quasi sempre la sua ricaduta sull'impegno assistenziale sia dell'equipe sia del caregiver è notevole.

CONCLUSIONI

Il diabete costituisce una subdola ma potente condizione di malattia cronica disabilitante nel mondo occidentale e nel terzo millennio. Con modalità, tempi, sfumature e intensità diverse, le sue complicanze aggravano e in molti casi criticizzano fino all'exitus la salute di molti pazienti anziani, ma non solo. Da solo per le sue complicanze avanzate o quando si aggiunge in comorbilità ad alte gravi condizioni, il diabete è sempre e comunque determinante nel condizionare un maggior impegno assistenziale e maggior carico di sofferenza per il paziente ed il suo caregiver.

In un futuro Sistema Sanitario ridisegnato dalle necessità della cronicità, dove la moltitudine della polipatologia (di cui il diabete è spesso la principale componente) variamente complicata stressa sempre di più il sistema ospedaliero, la domanda più forte sarà quella dell'assistenza personalizzata il più vicino a casa possibile e confacente ai bisogni reali⁽³¹⁻³²⁾. In tale contesto un approccio clinico multidisciplinare e globale di presa in carico, incentrato sulla persona e la sua famiglia, attivo a casa come in ospedale, in grado di favorire scelte condivise in momenti di criticità e di attivare precocemente i supporti psicologici e sociali nel momento più appropriato, sarà fortemente auspicabile.

Se però uno sviluppo innegabile permette oggi a molti malati oncologici di avere qualificata assistenza palliative, la stessa cosa non si può dire per i molti soggetti più o meno giovani ma affetti da diabete pluricomplicato o con plurime comorbilità che muoiono a tutt'oggi in reparti per acuti dopo l'ultima di una lunga serie di complicanze annunciate. Con quali tempi, modalità e intensità vada introdotto un supporto palliativo per un paziente con diabete complicato è tuttavia ancora da definire e nuovi studi sono certamente auspicabili.

BIBLIOGRAFIA

1. Vandenhoute V. Palliative Care and Type II Diabetes: a need for New Guidelines? *American Journal of Hospice and Palliative Medicine* 27:444-45, 2010.
2. End of life Diabetes Care Commissioned by Diabetes UK Clinical Care Recommendations Second Edition October 2013. <https://www.diabetes.org.uk/end-of-life-care> accesso del 22 Nov 2016.
3. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, et al. Diabetes in older Adults. *Diabetes Care* 35:2650-64, 2012.
4. Morley JE. Diabetes Sarcopenia and Frailty. *Clin Geriatr Med* 24:455-69, 2008.
5. Boockvar KS, Meier DE. Palliative care for frail older adults: "there are things I can't do anymore that I wish I could..." *JAMA* 296:2245-53, 2006.
6. Chen LK, Chen YM, Lin MH, Peng LN, et al. Care of elderly patients with diabetes mellitus: a focus on frailty. *Ageing Research Reviews* S18-22, 2010.
7. Atienzar P, Abizanda P, Guppy A, Sinclair AJ. Diabetes and Frailty: an emerging issue. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease* 12:110-16, 2012.
8. Tobias DK, Pan A, Jackson CL, O'Reilly EJ, et al. Body-Mass Index and Mortality among adults with incident type 2 diabetes. *N Engl J Med* 370:233-44, 2014.
9. Huang ES, Laiteerapong N, Liu JY, John PM, et al. Rates of complications and mortality in older patients with Diabetes Mellitus. The Diabetes and Aging Study. *JAMA Intern Med* 174:251-58 2013.
10. Sinclair AJ, Armes DG, Randhawa G, Bayer AJ. Caring for older adults with diabetes mellitus: characteristics of carers and their prime roles and responsibilities. *Diabet Med* 27:1055-59, 2010.
11. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 33:1674-85, 2010.
12. Gallo M, Gentile L, Arvat E, Bertetto O, Clemente G. Diabetology and oncology meet in a network model: union is strength. *Acta Diabetol* 53:515-24. doi: 10.1007/s00592-016-0839-z, 2016.
13. Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care* 34:2220-24, 2011.
14. Krein SL, Heisler M, Piette JD, Makki F, et al The effect of chronic pain on diabetes patients' self management. *Diabetes Care* 28:65-70, 2005.
15. Aikens JE, Zivin K, Trivedi R, Piette JD. Diabetes self-management support using mHealth and enhanced informal caregiving. *J Diabetes Complications* 28:171-76, 2014.
16. Spadin P. [The caregiver of a person with Alzheimer's disease]. *G Ital Med Lav Ergon* 30 (3 Suppl B):B15-B21, 2008.
17. Rosland AM, Piette JD. Emerging models for mobilizing family support for chronic disease management: a structured review. *Chronic Illn* 6:7-21, 2010.
18. WHO Regional Office for Europe. Palliative Care for Older People: better practices 2011. www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/.../E82933.pdf accesso del 22 Nov 2016.
19. Morrison RS, Meier DE. Clinical practice. Palliative care. *N Engl J Med* 350:2582-90, 2004.
20. WHO Europe Better Palliative Care for Older People 2004. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/98235/E82933.pdf accesso del 22 Nov 2016.
21. Parikh RB, Kirch RA, Smith TJ, Temel JS. Early specialty palliative care – translating data in oncology into practice. *N Engl J Med* 369:2347-2351, 2013.
22. Morrison RS, Penrod JD, Cassel JB, Caust-Ellenbogen M, et al. Cost savings associated with US hospital palliative care consultation programs. *Arch Intern Med* 168:1783-90, 2008.
23. Dionisio R, Giardini A, De Cata P, Piralì B, et al. Diabetes Management in End of Life: A Preliminary Report Stemming From Clinical Experience. *Am J Hosp Palliat Care* 32: 588-93, 2015.
24. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, et al. Early palliative care for patients with metastatic non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 363:733-42, 2010.
25. Kelley AS, Meier DE. Palliative Care – A Shifting Paradigm. *N Engl J Med* 363:781-82, 2010.
26. McEwen LN, Karter AJ, Curb JD, Marrero DG, et al. Temporal trends in Recording of Diabetes on death certificates. *Diabetes care* 34:1529-33, 2011.
27. McEwen LN, Pomeroy NE, Onyemere K, Herman WH. Are primary care physicians more likely to record diabetes on death certificates? *Diabetes care* 31:508-10, 2008.
28. McEwen LN, Kim C, Haan M, Ghosh D et al. Diabetes reporting as a cause of death: results from the Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) study. *Diabetes Care* 29:247-53, 2006.
29. Murray C.J.L. Lopez AD, Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med* 369:448-57, 2013.
30. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, PeairsKS, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 300:2754-764, 2008.
31. Royal College of Physicians. Future Hospital: caring for medical patients. A Report from the Future Hospital Commission september 2013. <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/future-hospital-commission> accesso del 22 Nov 2016.
32. Academy of Medical Royal Colleges, NHS Confederation. Changing Care, Improving Quality. Reframing the debate on reconfiguration 2013. <http://www.nhsconfed.org/resources/2013/06/changing-care-improving-quality-reframing-the-debate-on-reconfiguration> accesso del 22 Nov 2016.