



Società Italiana di  
Gerontologia e  
Geriatra

**SIMPOSIO CONGIUNTO SIGG-SIPREC**

SINDROME METABOLICA E SUE COMPLICANZE NELL'ANZIANO

## Fisiopatologia, diagnosi e terapia

### Physiopathology, diagnosis and therapy

E. MANZATO, G. ROMANATO, S. ZAMBON, F. TEZZA, S. MAGGI, G. CREPALDI

Clinica Medica I, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Padova

**The importance of the metabolic syndrome is increasingly recognized due to its increasing prevalence and to its role as cardiovascular risk factor. The prevalence of this syndrome is directly related to age. The age related increase of the metabolic syndrome is due to the age related increase in insulin resistance, obesity, diabetes, hypertension, and dyslipidaemia. Also in the elderly the metabolic syndrome is associated to an increased frequency of cardiovascular diseases. Several treatments aimed to treat the specific alterations present in the metabolic syndrome are useful to reduce the cardiovascular disease incidence in these patients.**

**Key words:** Metabolic syndrome • Atherosclerosis • Elderly

La sindrome metabolica è un'entità clinica sostanzialmente eterogenea, rappresentata dalla co-esistenza di alterazioni multiple, che riguardano l'obesità, in modo particolare l'obesità addominale, l'alterata tolleranza glucidica, la dislipidemia (alti livelli di trigliceridi e bassi livelli di HDL) e l'ipertensione arteriosa.

La prevalenza di queste alterazioni è differente tra i sessi, nelle diverse età e in differenti gruppi etnici. Esistono tuttora alcuni problemi relativi alla definizione e alla diagnosi di sindrome metabolica: le componenti proposte sono variabili continue e per quanto sia necessario stabilire un valore di cut-off, non esiste tuttavia un consenso sugli specifici valori per stabilire la diagnosi di ciascuna componente; queste variabili sono sicuramente interrelate, ma la fisiopatologia delle loro relazioni non è ancora chiaramente compresa; è ancora dibattuto se includere o meno insulinoresistenza e diabete tra le componenti diagnostiche e se includere altre variabili (tipo quelle concernenti l'infiammazione o la coagulazione). Una delle questioni attualmente molto dibattuta è se la sindrome metabolica insorga a causa dell'insulinoresistenza oppure a causa dell'obesità.

Anche la difficoltà di trovare un consenso riguardo ad un nome ricorda quanto ancora si sia lontani da un accordo unanime riguardo a tale sindrome. È stata chiamata sindrome plurimetabolica<sup>1</sup>, sindrome metabolica<sup>2</sup>, sindrome X<sup>3</sup>, quartetto mortale<sup>4</sup>, sindrome da insulinoresistenza<sup>5</sup>, sindrome dismetabolica<sup>6</sup>.

La descrizione della sindrome metabolica ed il tentativo di standardizzarne i criteri diagnostici hanno una storia che risale ai primi del '600 ma che tuttora tiene vive il dibattito. Fu Nicolaes Tulp (1593-1674) per primo, ad Amsterdam, a descrivere un caso di sindrome da ipertrigliceridemia<sup>7</sup>. Tulp stabilì il nesso tra ipertrigliceridemia ed ingestione di acidi grassi saturi ("latte puro nel sangue"), obesità e tendenza al sanguinamento (da ipertensione?). Non solo, egli suggerì un approccio terapeutico corretto indicando una riduzione nell'apporto di acidi grassi



PACIN Editore

■ Corrispondenza: dott. E. Manzato, Clinica Medica I, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Padova, via Giustiniani 2, 35100 Padova, Italy - Tel. +39 049 8212160/71 - E-mail: enzo.manzato@unipd.it

saturi, riconobbe inoltre l'associazione tra aterosclerosi precoce e morte improvvisa.

Circa 250 anni dopo, Morgagni descrisse molto chiaramente l'associazione tra obesità viscerale, ipertensione, iperuricemia, aterosclerosi e sindrome delle apnee ostruttive notturne, molto tempo prima che la sindrome metabolica e la sindrome delle apnee ostruttive notturne venissero definite<sup>8</sup>. Nel 1923 Kylin descrisse l'associazione contemporanea di ipertensione, iperglicemia e iperuricemia<sup>9</sup>. Vague fu il primo ad riconoscere l'importanza dell'"obesità androide", proponendola come condizione spesso associata a "diabete, aterosclerosi e gotta"<sup>10 11</sup>.

La frequente presenza simultanea di obesità, iperlipidemia, diabete e ipertensione fu descritta innanzitutto da Avogaro et al. nel 1967<sup>1</sup>. In questo lavoro, venne riportato come l'alto rischio di malattia coronarica fosse associato alla presenza di sindrome metabolica e complicanze vascolari. L'associazione tra questi fattori fu successivamente descritta, nel 1977 da Haller et al., che per primo utilizza il termine "sindrome metabolica" e ne descrive l'associazione con l'aterosclerosi<sup>2</sup>.

In un lavoro del 1947 e successivamente nel 1956 Vague suggerisce il concetto che la massa grassa ha di per sé scarso effetto sulla progressione dell'obesità verso il diabete, ma sarebbe la predominanza di grasso nella parte alta del corpo che porterebbe a diabete ed aterosclerosi. Egli ricorda inoltre che l'insulinemia e la secrezione di cortisolo nei pazienti obesi è correlata con l'obesità centrale<sup>11</sup>.

Nel 1988 Reaven introduce il concetto di Sindrome X per identificare il raggruppamento di disturbi riguardanti il metabolismo del glucosio e insulinico, la dislipidemia e l'ipertensione. Reaven suggerì che l'insulino-resistenza, che determina l'iperinsulinemia, caratterizzi questo gruppo di disturbi e rappresenti un importante fattore di rischio cardiovascolare di per sé<sup>3</sup>. Occorre ricordare che Reaven, nella sua descrizione, non aveva incluso tra le componenti della sindrome sovrappeso e/o obesità.

Nel 1991, Ferranini et al. suggerirono inoltre che questo insieme di disturbi fosse determinato dall'insulino-resistenza e usarono il termine di "sindrome da insulino-resistenza"<sup>12</sup>.

Una definizione della sindrome metabolica venne data dal "WHO Working Group on diabetes" nel 1998, poi modificata nel 1999, con una lista di criteri per la diagnosi clinica. In particolare, la definizione del WHO stabilisce che a definire la sindrome metabolica è la presenza di diabete tipo 2 o di

alterata tolleranza al glucosio (IGT), insieme ad almeno 2 degli altri 4 fattori (ipertensione, iperlipidemia, obesità e microalbuminuria). In caso di normale tolleranza glucidica (NGT), è necessario evidenziare la presenza di insulino-resistenza misurata durante il clamp euglicemico o con l'indice HOMA (homeostasis model assessment). La definizione di obesità è basata sull'indice di massa corporea (IMC) o sul rapporto tra la circonferenza della vita e la circonferenza dei fianchi (WHR)<sup>13</sup>.

Nella definizione così come proposta dal WHO vi sono peraltro alcuni punti suscettibili di qualche critica. È ben noto che l'IMC non è una reale misura dell'obesità nell'età avanzata, e ciò è dovuto ai cambiamenti di statura con l'avanzare dell'età e al diverso rapporto tra massa grassa e massa magra rispetto al giovane adulto, inoltre l'IMC non è informativo circa la distribuzione corporea del tessuto adiposo. Altro punto: la frequenza di microalbuminuria negli individui non diabetici è molto bassa e, perciò, questo criterio diventa rilevante solo in presenza di diabete. Infine, l'uso della tecnica del clamp euglicemico, il gold standard per la misura dell'insulino-resistenza, non è applicabile negli studi epidemiologici. Vengono usati piuttosto metodi alternativi, quali indice HOMA, insulinemia a digiuno o il test di tolleranza all'infusione di glucosio. Tuttavia, i diversi metodi ed i valori limite utilizzati possono influire sulle differenze riscontrate nella prevalenza di insulino-resistenza.

Nel 2001 l'"United States National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (ATP III) report" propose una serie di criteri simili a quelli proposti dal WHO, eccetto per il fatto che la componente chiave è l'obesità viscerale invece dell'insulino-resistenza. L'ATP III non trova abbastanza evidenze per raccomandare la misura routinaria della sensibilità insulinica o del dosaggio della glicemia a due ore post-carico, ma include semplicemente la determinazione della glicemia a digiuno<sup>14</sup>. Questa definizione di sindrome metabolica richiede che siano presenti almeno 3 dei seguenti 5 fattori: aumentata circonferenza della vita ( $\geq 102$  cm negli uomini e  $\geq 88$  cm nelle donne), ipertrigliceridemia ( $\geq 150$  mg/dl), basso HDL colesterolo ( $< 40$  mg/dl negli uomini e  $< 50$  mg/dl nelle donne), ipertensione ( $\geq 130/85$  mmHg o trattamento per ipertensione), e glicemia a digiuno  $\geq 110$  mg/dL. Inoltre, l'ATP III raccomanda alcune misure opzionali, come la proteina C reattiva, come marker di stato pro-infiammatorio, e il fibrinogeno, in qualità di marker di stato protrombotico. Tuttavia, i 5 criteri e ed i valori cut-off proposti dall'NCEP-ATP III panel hanno alcuni problemi così

come i criteri del WHO. Questi criteri rappresentano un consenso di esperti e non riflettono un processo basato sull'evidenza di dati raccolti sul campo, osservazioni cioè di tipo epidemiologico e che tengono conto dell'influenza per esempio della razza ed ancora più dell'età, sulle singole componenti della sindrome metabolica. Inoltre è possibile che gli attuali criteri subiscano dei cambiamenti allorquando vi saranno maggiori evidenze sul ruolo del fibrinogeno o della proteina C reattiva, che potrebbero quindi venire inclusi come criteri diagnostici. In genere, studi eseguiti utilizzando le definizioni proposte da WHO e ATP III dimostrano che esse identificano individui con sindrome metabolica con buona sovrapposizione<sup>15</sup>.

Che la prevalenza della sindrome metabolica aumenti drammaticamente con l'aumentare dell'età è facilmente spiegabile con il fatto che gli elementi che la caratterizzano vanno modificandosi con l'età. Obesità, diabete di tipo 2 ed insulinoresistenza, ipertensione ed alterazioni lipidiche è ben noto che vanno aumentando di frequenza con il progredire delle decadi di vita anche per effetto di modificazioni della composizione corporea legate appunto all'età. Sia l'obesità che il diabete frequentemente coesistono e si accompagnano alla insulinoresistenza<sup>16</sup>.

Da tempo si è visto che l'utilizzo del glucosio mediato dall'insulina si va riducendo con l'età per modificazioni sia di tipo recettoriale che post-recettore<sup>17</sup>. L'incremento dell'insulinoresistenza legato all'età sembra peraltro limitarsi ai soggetti di 80 anni circa, per andare poi riducendosi chiaramente negli ultraottuagenari<sup>18</sup>.

Sono stati proposti quattro più importanti fattori come responsabili dell'incremento dell'insulinoresistenza collegata all'età. Con l'aumentare dell'età vi è innanzitutto una progressiva diminuzione della massa magra ed un aumento della quota adiposa addominale, modificazioni che sono più rilevanti nelle donne rispetto agli uomini. Essendo la massa magra muscolare il principale utilizzatore di glucosio si può comprendere come una sua riduzione comporti anche la riduzione dell'utilizzo di glucosio. Nostre osservazioni confermano che la circonferenza addominale nei soggetti anziani si correla significativamente con l'insulinoresistenza<sup>19</sup>.

Un secondo fattore che sembra influire sulla riduzione della insulinosensibilità legata all'età sono le modificazioni ambientali ed in particolare una riduzione della attività fisica e modificazioni dietetiche (un eccesso calorico e forse anche una alimentazione ricca in carboidrati). Un terzo elemen-

to che influenza negativamente l'insulinosensibilità sono le modificazioni neuro-ormonali legate all'età. Tra queste sono state considerate la riduzione dell'insulin-like growth factor-1 e del deidroepiandrosterone solfato. Infine, potrebbe avere un ruolo anche l'incremento dei radicali liberi plasmatici conseguente ad una riduzione dei meccanismi antiossidanti.

Tenuto conto che la patologia cardiovascolare è la principale causa di morte nella popolazione geriatrica e una delle cause principali di disabilità, appare evidente l'importanza di ricercare i fattori di rischio cardiovascolari anche nell'età anziana<sup>20</sup>. Da questo punto di vista la sindrome metabolica si presenta come un candidato ideale per essere oggetto di specifiche valutazioni sul suo ruolo di fattore di rischio vascolare.

Utilizzando i criteri dell'ATPIII è stata valutata la prevalenza della sindrome metabolica tra gli adulti americani<sup>21</sup>. Questa indagine è stata condotta nell'ambito del "Third National Health and Nutrition Examination Survey" (NHANES III) su un campione rappresentativo della popolazione civile non istituzionalizzata degli Stati Uniti tra il 1988 e il 1994. L'aspetto rilevante di questo studio è che la prevalenza della sindrome metabolica appare aumentare progressivamente dalla classe di età 20-29 anni fino a quella 60-69 anni. Nei due gruppi di 60-69 anni e superiore a 70 anni, la prevalenza della sindrome metabolica resta sostanzialmente stabile attorno al 42-43% della popolazione.

In letteratura vi sono solo poche pubblicazioni riguardanti la prevalenza della sindrome metabolica nella popolazione generale italiana, ancora meno per quanto riguarda quella anziana. Vi sono inoltre ben pochi dati riguardanti le relazioni tra la sindrome metabolica e le malattie cardiovascolari nell'anziano. Un contributo in tal senso può essere fornito da due studi condotti in Italia: lo studio Pro.V.A. e l'ILSA.

Lo studio Pro.V.A. (Progetto Veneto Anziani), uno studio osservazionale condotto sulla popolazione di età uguale o superiore a 65 anni di due USL del Veneto (Camposampiero e Rovigo), ha esaminato soggetti dalla popolazione generale fino ad arruolarne 3099 (1245 uomini e 1854 donne)<sup>22</sup>. Dai dati raccolti nella fase trasversale dello studio è stato possibile calcolare la prevalenza di sindrome metabolica, utilizzando per la diagnosi i criteri suggeriti dall'ATP III<sup>23</sup>. La prevalenza di sindrome metabolica nella popolazione anziana del Pro.V.A. risulta del 34,4%, 22,4% negli uomini e 42,5% nelle donne (Tab. I), e quasi la metà dei soggetti portatori di sindrome metabolica hanno un'età compresa tra 65 e 74 anni.

**Tab. I.** Prevalenza (%) di sindrome metabolica (secondo i criteri NCEP-ATP III) e delle singole alterazioni della sindrome metabolica nello studio Pro.V.A.<sup>23</sup>.

	Uomini	Donne	p
Sindrome Metabolica	22,4	42,5	< 0,0001
Obesità Addominale	27,7	73,1	< 0,0001
Iperensione	73,4	75,2	n.s.
Ipertrigliceridemia	27,9	33,8	< 0,005
Basso colesterolo HDL	11,9	27,4	< 0,0001
Elevata glicemia a digiuno	27,4	29,1	n.s.

**Tab. II.** Prevalenza di sindrome metabolica (secondo i criteri NCEP-ATP III) e delle singole alterazioni della sindrome metabolica nello studio ILSA<sup>24</sup>.

	Uomini	Donne	P
Sindrome Metabolica	31,3	59,4	< 0,0001
Obesità Addominale	29,5	75,2	< 0,0001
Iperensione	85,9	88,0	Ns
Ipertrigliceridemia	36,3	36,8	Ns
Basso colesterolo HDL	22,8	56,4	< 0,0001
Elevata glicemia a digiuno	25,4	23,9	n.s.

È interessante confrontare questi dati con quelli analoghi dell'ILSA, dove sono stati studiati 5.632 soggetti italiani di età compresa tra 65 e 85 anni<sup>24</sup>. Da tale confronto si osserva che la frequenza di sindrome metabolica nell'ILSA appare maggiore rispetto a quella del Pro.V.A. (Tab. II) ed emerge inoltre una più elevata prevalenza di bassi livelli di colesterolo HDL, sia negli uomini che nelle donne. I fattori che più contribuiscono alla diagnosi di sindrome metabolica nelle popolazioni di questi due studi su an-

ziani sono la pressione arteriosa in entrambi i sessi e la circonferenza della vita nelle donne (Tabb. I, II). Queste osservazioni ci inducono a considerare se sia corretta l'applicazione dei criteri diagnostici dell'NCEP-ATP III per la sindrome metabolica anche in una popolazione anziana (e soprattutto nelle donne), viste le peculiari modificazioni antropometriche e metaboliche legate all'età.

Nello studio Pro.V.A. la prevalenza di malattie cardiovascolari, in particolare cardiopatia ischemica e arteriopatia periferica, risulta significativamente più alta nei soggetti con sindrome metabolica rispetto ai soggetti senza sindrome metabolica (Tab. III)<sup>23</sup>.

Nell'attesa di ottenere ulteriori importanti informazioni sul piano della fisiopatologia, delle caratteristiche cliniche e della diagnosi della sindrome metabolica nell'anziano resta la certezza che essa, anche nell'anziano, si accompagna ad un incremento delle complicanze vascolari<sup>23 25</sup>. Da qui nasce la necessità di individuare adeguate strategie di prevenzione in questi soggetti. Non vi sono al momento suggerimenti specifici di terapia per quanto riguarda la prevenzione cardiovascolare nella sindrome metabolica nell'anziano; è però possibile riferirsi a documenti specifici che riguardano singoli aspetti di questa sindrome. Per brevità, e perché comunque analizza i diversi aspetti della sindrome, faremo qui riferimento ad un documento della American Geriatrics Society che indica delle linee guida per la terapia del paziente anziano con diabete<sup>26</sup>. In questo documento vengono esaminate in dettaglio le complicanze (non solo cardiovascolari) legate al diabete nell'anziano e si formulano specifici suggerimenti terapeutici, ormai basati su evidenze cliniche fornite da studi specifici. L'uso dell'aspirina, l'abolizione del fumo, la terapia delle dislipidemie (con statine o fibrati) sono tra le prime raccomandazioni formulate in questo documento.

**Tab. III.** Prevalenza (%) di malattia cardiovascolare negli uomini e nelle donne con (SM+) e senza (SM-) sindrome metabolica nello Studio Pro.V.A.<sup>23</sup>.

	Uomini		Donne	
	SM+	SM-	SM+	SM-
Cardiopatia ischemica	12,9	8,3*	6,8	5,1
Arteriopatia periferica	26,1	18,2*	13,2	9,5*
Ictus	6,1	4,5	3,9	3,0
Patologie cardiovascolari	38,0	26,0°	21,4	16,1*

\* = p < 0,05 vs. SM+; ° = p < 0,001 vs. SM+

La sindrome metabolica si va affermando come una entità clinica di particolare importanza perché è in aumento la sua frequenza e perché essa è un importante fattore di rischio cardiovascolare. La frequenza della sindrome aumenta con l'età. Questo aumento si spiega con l'aumento legato all'età dell'insulinoresistenza, dell'obesità, del diabete, dell'ipertensione e della dislipidemia. Anche nel-

l'anziano la sindrome metabolica si accompagna ad una maggiore frequenza di malattia cardiovascolare. Per prevenire le complicanze cardiovascolari si sono dimostrati efficaci diversi interventi sui singoli fattori della sindrome metabolica.

**Parole chiave:** Sindrome metabolica • Aterosclerosi • Anziano

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G. *Association of hyperlipemia, diabetes mellitus and mild obesity*. Acta Diabetol Lat 1967;4:572-90.
- 2 Haller H. *Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia*. Z Gesamte Inn Med 1977;32:124-8.
- 3 Reaven GM. *Role of insulin resistance in human disease. Banting lecture 1988*. Diabetes 1988;37:1595-607.
- 4 Kaplan NM. *The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension*. Arch Intern Med 1989;149:1514-20.
- 5 De Fronzo RA, Ferrannini E. *Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease*. Diabetes Care 1991;14:173-94.
- 6 Groop L, Orho-Melander M. *The dysmetabolic syndrome*. J Intern Med 2001;250:105-20.
- 7 Erkelens DW, de Bruin TWA, Cabezas MC. *Tulp syndrome*. Lancet 1993;18:1536-7.
- 8 Morgagni GB. *The seats and causes of diseases investigated by anatomy De sedibus et causis morborum per anatomen indagata*. Vol. 1. Padova: Remondini 1975 (MDC-CLXV).
- 9 Kylin E. *Studien ueber das hypertonie-hyperglykamie-hyperurikamiesyndrom*. Zentralblatt Fuer Innere 1923;44:105-27.
- 10 Vague J. *La differentiation sexuelle. Facteur determinant des formes de l'obesité*. Presse Med 1947;30:339-40.
- 11 Vague J. *The degree of masculine differentiation of obesity: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease*. Am J Clin Nutrition 1956;4:20-7.
- 12 Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. *Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome*. Diabetologia 1991;34:416-22.
- 13 Alberti KG, Zimmet PZ. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation*. Diabet Med 1998;15:539-53.
- 14 Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). *Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*. JAMA 2001;285:2486-97.
- 15 Ford ES, Giles WH. *A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions*. Diabetes Care 2003;26:575-81.
- 16 Rowe JW, Minaker KL, Pallotta JA, Flier JS. *Characterization of the insulin resistance of aging*. J Clin Invest 1983;71:1581-7.
- 17 Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. *The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus*. Lancet 1963;1:785-9.
- 18 Barbieri M, Rizzo MR, Manzella D, Paolisso G. *Age-related insulin resistance: is it an obligatory finding? The lesson from healthy centenarians*. Diabetes Metab Res Rev 2001;17:19-26.
- 19 Manzato E, Roselli della Rovere G, Avogaro A, Zambon S, Romanato G, Corti M-C, et al. *The fatty acid composition of plasma phospholipids and the insulin sensitivity in elderly diabetic patients. The Pro.V.A. study*. Aging Clin Exp Res 2002;14:474-8.
- 20 Fink RI, Kolterman OG, Griffin J, Olefsky JM. *Mechanisms of insulin resistance in aging*. J Clin Invest 1983;71:1523-35.
- 21 Ford ES, Giles WH, Dietz WH. *Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey*. JAMA 2002;287:356-9.
- 22 Corti MC, Guralnik JM, Sartori L, Baggio G, Manzato E, Pezzetti P, et al. *The effect of cardiovascular and osteoarticular diseases on disability in older Italian men and women: rationale, design and sample characteristics of the Progetto Veneto Anziani (PRO.V.A.) study*. J Am Geriatr Soc 2002;50:1535-40.
- 23 Romanato G, Zambon S, Manzato E, Roselli Della Rovere G, Corti MC, Baggio G, et al. *La sindrome metabolica nei soggetti anziani dello studio Pro.V.A. (Progetto Veneto Anziani)*. Sezione Triveneta della Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi. Padova, 08 maggio 2004.
- 24 Farchi G, Brescianini S, Maggi S, Mariotti S, Scafato E, Di Carlo A, et al. *Risk factors and health determinants in older Italians*. Aging Clin Exp Res 2004;16:3-12.
- 25 Wilson PW, Kannel WB. *Obesity, diabetes, and risk of cardiovascular disease in the elderly*. Am J Geriatr Cardiol 2002;11:119-23.
- 26 California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. *Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus*. J Am Geriatr Soc 2003;51:S265-80.

**3° Corso di Riabilitazione Cognitiva**  
**Modelli a confronto**