

Sempre più diabetici anziani: verso la deprescrizione basata sulle prove?

More and more elderly diabetics: toward evidence-based deprescribing?



Alberto De Micheli¹

Corresponding author
alberto_demicheli@tin.it

ABSTRACT

Overtreatment is pervasive in elderly persons, especially in diabetic patients, but drugs often have side effects and negative interactions and evidence about strict glycaemic control is lacking. Many opinion leaders recommend deprescribing, but this is seldom implemented, as awareness of the problem and adequate information about risks and benefits often lack in doctors and patients. There is enough evidence to conduct this process in a judicious manner. The glycaemic goal for the elderly may be HbA_{1c} between 7.5 and 9%, in relation to age, duration of diabetes, cognitive impairment, concomitant diseases, the type and number of antidiabetic drugs, family and social support. Critical components of deprescribing are a careful analysis of all drugs and their therapeutic significance and side effects and teaching and sharing treatment options on the basis of the patient's values and quality of life.

Key words Clinical decision making, Diabetes mellitus, Diabetes complications, Evidence based medicine, Medical overuse.

SINOSI

Il numero di anziani, in particolare diabetici, in politerapia farmacologica è sempre più elevato, tuttavia i farmaci hanno spesso effetti indesiderati e interazioni negative e mancano prove sufficienti per perseguire obiettivi glicemici stretti. Una deprescrizione strutturata è auspicata da molti, tuttavia è poco praticata, perché spesso mancano, in medici e pazienti, la coscienza del problema e informazioni adeguate

su rischi e benefici. Esistono prove sufficienti per condurre questo processo in modo ragionevole. L'obiettivo di compenso per i soggetti anziani può essere una HbA_{1c} fra 7.5 e 9%, da modulare in relazione all'età, alla durata del diabete, al decadimento cognitivo, alle patologie concomitanti, al tipo ed al numero di farmaci antidiabetici utilizzati, al supporto familiare. Componenti imprescindibili del processo di deprescrizione sono l'accurata disamina di tutti i farmaci, del loro significato terapeutico e dei possibili effetti indesiderati, una chiara e puntuale informazione ed educazione e la condivisione della decisione con il paziente, sulla base delle sue aspirazioni e della sua qualità di vita.

Parole chiave Decisione clinica, Diabete mellito, Complicanze del diabete, Medicina basata sulle prove, Sovraprescrizione.

LA TERAPIA FARMACOLOGICA

NEGLI ANZIANI

La durata della vita è rapidamente aumentata negli ultimi anni e la percentuale di anziani nella popolazione è sempre più elevata^(1,2). I limiti temporali della definizione di anziano si sono modificati ed il loro stesso significato è divenuto relativo in relazione alla eterogeneità nelle condizioni e nell'aspettativa di vita di soggetti anagraficamente coetanei^(3,4).

Molte persone sono trattate a lungo nel corso della vita per il controllo dei fattori di rischio di patologie diverse e questo ha verisimilmente contribuito al prolungamento della vita⁽⁵⁾. Con il trascorrere del tempo aumentano le patologie⁽⁶⁾, spesso inefficacemente o solo parzialmente prevenute, e trattamenti diversi si sommano e coesistono⁽⁷⁾. Nel mondo occidentale, il 30% delle persone di età maggiore di 65

¹ ACISMOM Genova, Fondazione Opera San Camillo - RSA San Camillo, Genova.

anni sono trattate con 5 o più farmaci⁽⁸⁾ ma la loro gestione è spesso complessa ed insidiosa, anche in considerazione della riduzione delle capacità individuali nelle comuni attività della vita quotidiana⁽⁹⁾.

Il rispetto rigoroso delle linee guida su singole patologie o fattori di rischio porta comunemente ad un poli trattamento farmacologico⁽¹⁰⁾, spesso difficile da gestire ed anche da accettare da parte del singolo paziente. Inoltre spesso gli studi sull'efficacia dei singoli farmaci escludono i pazienti affetti da pluripatologie⁽¹¹⁾. Da queste considerazioni nasce anche l'esigenza di avere linee guida mirate ai pazienti e non alle malattie⁽¹²⁾.

È d'altra parte vero che, con il passare del tempo e la riduzione della aspettativa di vita, il significato preventivo di determinate terapie o di determinati obiettivi terapeutici si riduce e spesso mancano prove sufficienti per sostenerne la prosecuzione in persone di età avanzata. Per altro gli effetti collaterali dei farmaci restano e spesso si manifestano più frequentemente negli anziani che nei giovani.

Queste problematiche ben note ad ogni clinico impegnato nella cura quotidiana dei pazienti, sono da tempo oggetto di studi, revisioni, posizioni societarie o commenti editoriali, volti a disegnare una strategia il più possibile fondata su prove e condivisa, capace di guidare la scelta di una razionale deintensificazione terapeutica^(13,14,15) nella logica eterna del "primum non nocere", ma anche con l'obiettivo di salvaguardare la qualità della vita e definire degli obiettivi prioritari di salute.

Questa prospettiva, che ha l'obiettivo primario di curare il singolo nel modo più appropriato, ha anche un considerevole risvolto sociale ed economico nel favorire una allocazione razionale delle risorse, evitando inutili sprechi e permettendo l'utilizzo delle risorse laddove i benefici sono reali.

Essa appare tuttavia un poco in controtendenza in un mondo dominato dall'idea del fare e dell'avere comunque tutto il possibile ed in ogni età, indipendentemente dalla sua dimostrata utilità. I singoli soggetti, di fronte alla proposta di modulare o sospendere una terapia possono temerne le conseguenze negative o si possono sentire privati del proprio diritto alla salute, quando questo invece è meglio rispettato da scelte più sobrie e razionali^(16,17).

SOVRATRATTAMENTO E DEPRESCRIZIONE NEL DIABETE

Il sovratrattamento si definisce come l'utilizzo di una terapia quando i potenziali danni superano i possibili benefici⁽¹⁸⁾. Esso è diffuso in medicina e non limitato a singole categorie terapeutiche⁽¹⁹⁾.

Una ovvia risposta ad un documentato sovratrattamento può essere la deprescrizione, intesa come il processo sistematico di individuare e sospendere farmaci in un contesto in cui il danno esistente o potenziale supera il beneficio reale o potenziale⁽²⁰⁾, con l'obiettivo di minimizzare il politrattamento e ottimizzare gli esiti per il paziente. Questo processo deve essere basato sulle prove come la prescrizione, ed essere comunque graduale e ben ponderato.

Esiste un generale consenso sulla opportunità di ridurre e semplificare le terapie, tuttavia l'evidenza sulla deprescrizione sistematica è ancora scarsa^(21, 22). La revisione sistematica di Iyer⁽²¹⁾ ha comunque evidenziato efficacia nel breve termine e non danno dalla sospensione di diuretici, benzodiazepine ed altri psicofarmaci in anziani.

Peraltro, mentre prescrivere sulla base delle prove viene regolarmente insegnato nella formazione dei medici, non altrettanto vien fatto per il deprescrivere quando i benefici divengano scarsi o nulli⁽²³⁾.

In questa prospettiva il trattamento del diabete ha peculiarità, legate agli obiettivi terapeutici da raggiungere, al significato che hanno in relazione all'età ed allo stato generale di salute dei singoli soggetti – in particolare in relazione ai tempi lunghi degli effetti benefici sulla prevenzione delle complicanze –, agli effetti collaterali dei diversi farmaci.

Alcuni dati dimostrano che la deprescrizione è poco praticata nella cura del diabete.

In uno studio trasversale di Lipska et al.⁽²⁴⁾ sui dati del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) dal 2001 al 2010 i pazienti diabetici di età >65 anni sono stati divisi per categorie di stato di salute sulla base delle comorbilità e della autonomia nelle attività quotidiane: molto complesso/ scadente (dialisi o difficoltà in 2 o più attività comuni della vita quotidiana), complesso intermedio (difficoltà in 2 o più attività strumentali quotidiane, presenza di 3 o più comorbilità), relativamente sano (se queste condizioni non erano presenti). Sono stati ricercati i pazienti con controllo glicemico stretto ($HbA_{1c} < 7\%$) e utilizzo di farmaci capaci di causare ipoglicemia. Il 50.7% (95% IC, 46.6%-54.8%), rappresentanti circa 3.1 milioni di nord-americani (95% IC, 2.7-3.5), erano relativamente sani, il 28.1% (95% IC, 24.8%-31.5%) circa 1.7 milioni (95% IC, 1.4-2.0) avevano uno stato di salute complesso intermedio, e il 21.2% (95% IC, 18.3%-24.4%) circa 1.3 milioni (95% IC, 1.1-1.5), avevano una condizione di salute molto complessa/ scadente. Complessivamente 61.5% (95% CI, 57.5%-65.3%) circa 3.8 milioni (95% CI, 3.4-4.2), avevano $HbA_{1c} < 7\%$ e questa proporzione non diffe-

riva in modo significativo fra i diversi stati di salute: 62.8% (95% IC, 56.9%–68.3%) dei relativamente sani, 63.0% (95% CI, 57.0%–68.6%) dei pazienti con stato di salute complesso/intermedio, e 56.4% (95% CI, 49.7%–62.9%) dei pazienti con salute scadente ($P = .26$) (Figura 1). Fra i pazienti con HbA_{1c} minore di 7% il 54.9% (95% CI, 50.4%–59.3%) era trattato con insulina o sulfoniluree e questa proporzione era simile nelle diverse categorie di salute: 50.8% [95% IC, 45.1%–56.5%] dei relativamente sani, 58.7% [95% IC, 49.4%–67.5%] dei pazienti con condizione di salute complessa intermedia, e 60.0% (95% CI, 51.4%–68.1%) dei pazienti con stato di salute scadente; $P = 0.14$) (Figura 2). Durante i 10 anni dell'osservazione, nei quali sono stato pubblicati rilevanti studi clinici sulla problematicità dello stretto controllo glicemico nei pazienti diabetici anziani complicati^(25,26) non si sono osservate sostanziali differenze nella proporzione di $HbA_{1c} < 7\%$ fra gli anziani totali ($P = 0.34$), quelli con stato di salute complesso/intermedio o scadente ($P = 0.27$), o della proporzione di pazienti con $HbA_{1c} < 7\%$ trattati con sulfoniluree o insulina nonostante uno stato di salute complesso o scadente ($P = 0.65$).

In un altro studio trasversale sui dati amministrativi di pazienti della Veterans Health Administration⁽²⁷⁾ su 652.378 diabetici trattati con insulina e/o una sulfonilurea, sono stati individuati 430.178 pazienti (65.9%) con una età >75 anni o con un creatinemia > 2 mg/dl o con una diagnosi di deficit cognitivo o demenza. Di questi il 10.1% aveva $HbA_{1c} < 6.0\%$, il 25.2% $< 6.5\%$ e il 44.3% $< 7.0\%$.

In uno studio su pazienti dementi vicini alla fine della vita il livello di inappropriatazza terapeutica nei diabetici è risultato superiore a quello dei non diabetici: OR 1.31 (IC 1.10–1.55)⁽²⁸⁾.

Uno studio retrospettivo di coorte su 191.590 diabetici –di cui il 78.5% non presentava patologie concomitanti, il 10.6% era complesso con 3 o più condizioni patologiche croniche, ed il 10.9% era molto complesso con fragilità ed insufficienza renale terminale – la percentuale di $HbA_{1c} < 7\%$ era del 66.1% nel primo gruppo, del 65.8% nel secondo ($P=0.37$) e del 60.9% ($P<0.0001$) nel terzo. Molti pazienti complessi o molto complessi erano trattati con insulina o sulfoniluree ed il 40.6% aveva una $HbA_{1c} < 7\%$ ed il 24% $< 6.5\%$ ⁽²⁹⁾.

Un altro studio retrospettivo di coorte ha indicato come la deintensificazione della terapia antidiabetica non sia stata attuata in oltre $\frac{3}{4}$ dei pazienti fragili o con patologie multiple nemmeno dopo la pubblicazione dello studio ACCORD e non sia adeguatamente correlata al grado di complessità dei pazienti⁽³⁰⁾.

La conoscenza di questi dati può essere utile anche per una riflessione sull'attività quotidiana, al di là del loro valore epidemiologico.

L'INERZIA NELLA DEPRESCRIZIONE

Due revisioni sistematiche sulle aspettative di medici e pazienti su test diagnostici, screening e terapie hanno dimostrato che entrambi in maggioranza sovrastimano i benefici e sottostimano i rischi^(31,32). Ciò rende necessaria una più accurata informazione ed

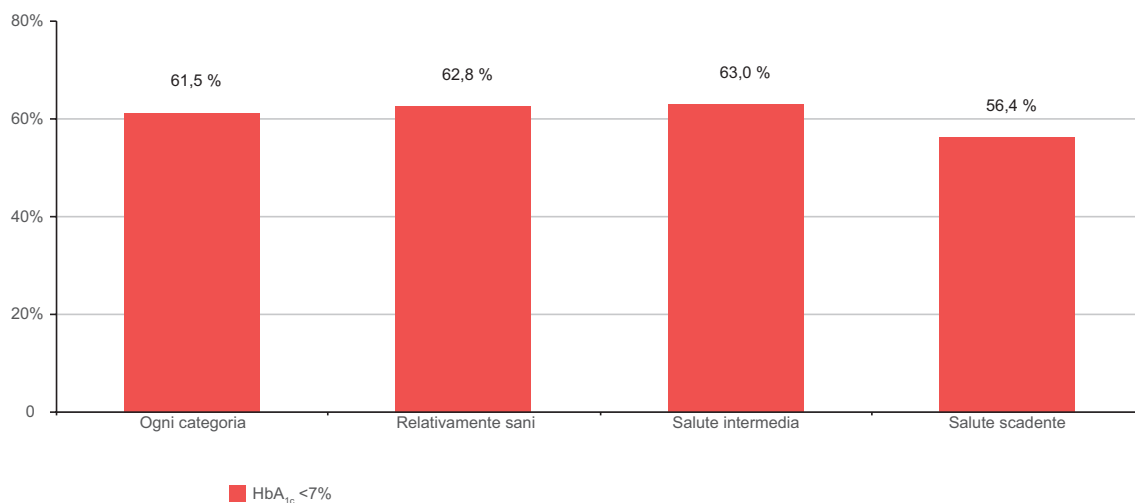


Figura 1 Compenso glicemico stretto in pazienti diabetici di età >65 anni trattati con farmaci capaci di causare ipoglicemia, in relazione allo stato di salute (dati tratti da ⁽²⁴⁾, vedi testo).

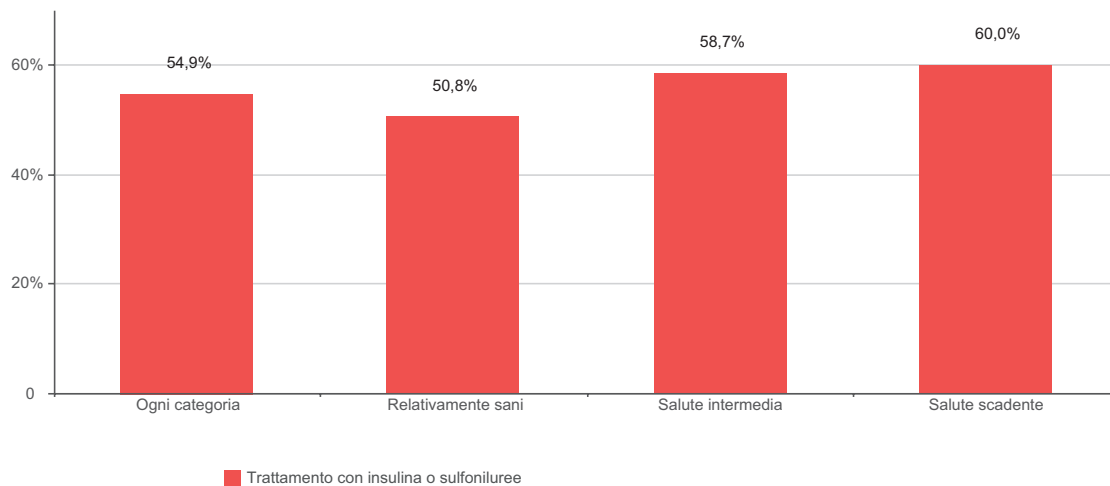


Figura 2 Trattamento con insulina o sulfoniluree in pazienti diabetici di età >65 anni con HbA_{1c} < 7%, in relazione allo stato di salute (dati tratti da ⁽²⁴⁾, vedi testo).

educazione, per evitare aspettative eccessive e scelte improprie.

Medici e pazienti spesso temono gli effetti avversi della sospensione dei farmaci, anche se questi sono meno frequenti di quelli della somministrazione⁽³³⁾.

Un'altra barriera è certamente rappresentata da un uso non corretto delle linee guida, quasi sempre per singola patologia e non adatte per anziani con patologie multiple⁽³⁴⁾.

Tuttavia il 42% dei medici delle cure primarie ed il 61% degli specialisti ritiene che i pazienti siano sovratrattati⁽³⁵⁾.

I motivi della inerzia terapeutica nella deprescrizione nel diabete, invero molto meno studiata di quella nella prescrizione, sono stati analizzati da Caverly et al. in un campione di professionisti delle cure primarie⁽³⁶⁾. In questa survey è stato posto all'attenzione dei professionisti un caso clinico di un paziente di 77 anni, con diabete di lunga durata, malattia renale severa, trattato con glipizide, con HbA_{1c} 6.5%. Il 38.6% degli intervistati ha ritenuto che un valore di HbA_{1c} < 7% fosse di beneficio per il paziente ed il 44.9% non si è dichiarato preoccupato per possibili danno da eccessivo controllo. Inoltre il 42.1% degli intervistati si è dichiarato preoccupato che una deintensificazione della terapia portasse la HbA_{1c} a valori superiori agli standard di performance e portasse in futuro a rivendicazioni per cattiva pratica medica. Il 70.9% ha dichiarato di non aver tempo per spiegare adeguatamente rischi e benefici al paziente e lo 86.1% temeva di non saper utilizzare una

adeguata strategia di comunicazione. Per altro solo il 21.5% degli intervistati si è dimostrato preoccupato che per il paziente non fosse gradita una riduzione della terapia (Figura 3). A questo proposito uno studio su pazienti diabetici condotto con la metodica del focus group ha evidenziato che la maggioranza dei pazienti diabetici considera l'intensificazione della terapia come un aumentato rischio per le complicanze del diabete, piuttosto che un passo per ridurle in futuro e considera la riduzione della terapia un obiettivo primario⁽³⁷⁾.

Per motivare un miglioramento della qualità di cura è stato proposto di aggiungere alle misure di raggiungimento degli obiettivi anche una misura del sovratrattamento, per minimizzare l'utilizzo di terapie con improbabile beneficio e possibile danno⁽³⁸⁾.

IL RAZIONALE DELLA DEPRESCRIZIONE

Notoriamente gli obiettivi del trattamento del diabete sono migliorare i sintomi, se presenti, ridurre il rischio di complicanze acute e croniche e minimizzare i pericoli della terapia.

I punti principali da considerare nel processo di deprescrizione per i diabetici anziani sono due: le prove sull'efficacia preventiva di raggiungere determinati obiettivi glicemici in questo gruppo e il rapporto fra efficacia ed effetti collaterali dei farmaci.

È a tutti noto che le prove sull'efficacia della terapia

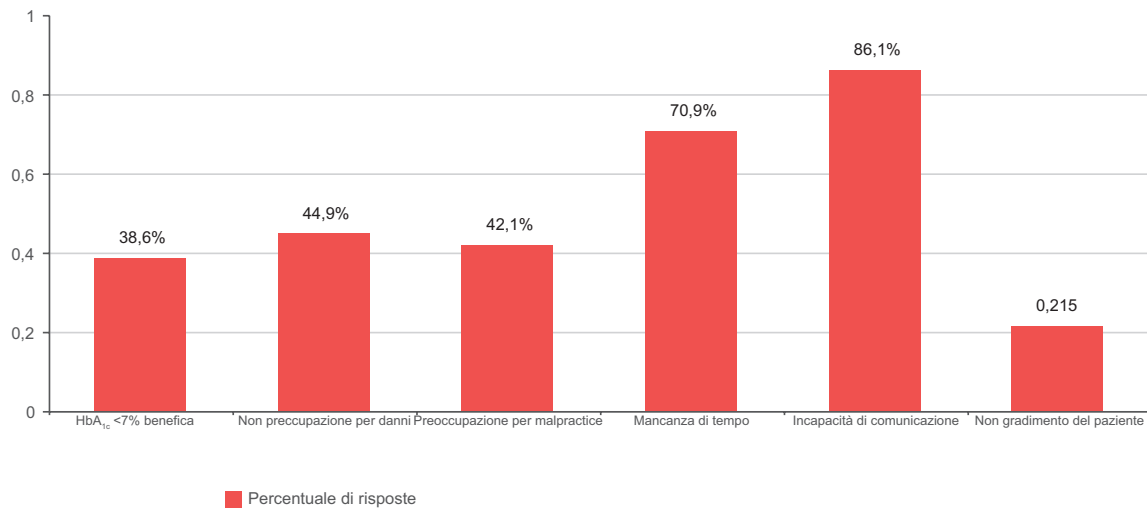


Figura 3 Motivi dell'inerzia nella deprescrizione. Survey su caso clinico di anziano con IRC severa trattato con glipizide. Da (36).

antidiabetica sul controllo delle complicanze derivano da 4 studi fondamentali studi: UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)^(39,40), Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial⁽⁴¹⁾, Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation (ADVANCE) trial⁽⁴²⁾ e Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)⁽⁴³⁾ e relative metanalisi^(44,45). Esistono tuttavia numerose perplessità sull'applicabilità dei risultati di questi studi agli anziani ed in particolare agli anziani con pluripatologie o fragili.

Il primo problema è l'età dei partecipanti a questi studi; l'età media varia fra 53 e 66 anni e gli ultraottantenni partecipanti sono 0 nell'UKPDS, 47 nello studio ACCORD e 178 nello studio ADVANCE: non sono invece dichiarati nel VADT e nella Cochrane review degli studi⁽⁴⁶⁾. È d'altra parte vero che motivi di sicurezza impongono grande cautela nel reclutare pazienti anziani per RCT sulla terapia del diabete⁽⁴⁷⁾. Il secondo problema è l'utilizzo di endpoint surrogati come fotocoagulazione o raddoppio della creatinina sulle complicanze microvascolari che sono predittivi di endpoint solidi, ma in tempi lunghi; l'attesa di vita degli anziani è ridotta e pertanto l'applicazione ad essi dei risultati degli studi discutibile. Ad esempio lo studio UKPDS ha dimostrato una riduzione significativa dell'endpoint composito delle complicanze microvascolari dopo 15 anni. Ma le curve fra i gruppi in controllo intensivo ed in terapia standard hanno cominciato a divergere dopo 8 anni e dopo i 15 anni non si è osservato ulteriore beneficio nel gruppo in terapia intensiva⁽⁴⁸⁾. La differenza assoluta è comun-

que modesta: gli eventi microvascolari sono ridotti da 14.2 a 11.0 per 1000 pazienti-anno. Nello studio ADVANCE la riduzione del rischio microvascolare è trainata soprattutto dalla nefropatia ed in particolare dall'albuminuria⁽⁴²⁾.

Per quanto riguarda gli eventi macrovascolari i trials non dimostrano benefici cardiovascolari nei primi 10 anni. UKPDS, ACCORD, ADVANCE e VADT trials hanno dimostrato che il controllo intensivo (HbA_{1c} <7%) non ha ridotto significativamente gli endpoint cardiovascolari. Gli effetti cardiovascolari positivi si sono osservati solo nei follow up osservazionali per UKPDS⁽⁴⁸⁾ ACCORD⁽⁴⁹⁾, e VADT⁽⁵⁰⁾ ma non per lo studio ADVANCE⁵¹. Pertanto non esistono prove per una riduzione del rischio cardiovascolare nei primi 10 anni. Va inoltre ricordato che il controllo intensivo non riduce comunque, anche nelle metanalisi, la mortalità cardiovascolare (RR, 1.11; 95% IC 0.86–1.43) e per ogni causa (RR, 1.04; 95% IC, 0.91–1.19)⁽⁵²⁾.

D'altra parte tutti i trials hanno dimostrato un aumentato rischio di ipoglicemia nei gruppi in trattamento intensivo, ed esso è comunque aumentato negli anziani, indipendentemente dal gruppo di trattamento⁽⁵³⁾.

I POSSIBILI OBIETTIVI

DEL COMPENSO

Un obiettivo di compenso ragionevole per i soggetti anziani può essere una HbA_{1c} fra 7.5 e 9%.

Valori di HbA_{1c} >9% sono comunemente ritenuti dannosi, più sulla base di un consenso che di dati⁽⁵⁴⁾,

in quanto causano sintomi di diabete, quali poliuria e disidratazione, astenia, aumentato rischio di infezioni.

Il limite inferiore di 7.5% deriva da modelli matematici costruiti sui dati sulle complicanze microangiopatiche nell'UKPDS, che indicano benefici marginali dalla riduzione della HbA_{1c} al di sotto di 7.5%⁽⁵⁵⁾.

Va anche considerato che gli ipoglicemizzanti orali causano riduzioni maggiori della HbA_{1c} se i valori iniziali sono più alti⁽⁵⁶⁾, e che il secondo e terzo farmaco aggiunto è meno efficace in termini di riduzione della HbA_{1c} del primo^(57,58). Da qui il rischio di inefficacia delle politerapie.

E d'altra parte noto che il trattamento con più farmaci aumenta il numero di effetti indesiderati⁽⁵⁹⁾, le possibili interazioni farmacologiche⁽⁶⁰⁾ e i costi⁽⁶¹⁾. Inoltre l'aderenza alla terapia⁽⁶²⁾ e la qualità di vita peggiorano⁽⁶³⁾.

È quindi ragionevole pensare che negli anziani l'uso di più farmaci ipoglicemizzanti comporti ridotti benefici e maggiori pericoli, anche se non esistono studi randomizzati controllati che abbiano dimostrato ciò⁽⁴⁶⁾.

D'altra parte anche le preferenze del paziente sugli obiettivi del compenso e sul modo di raggiungerli sono rilevanti, perché influenzano il beneficio o il danno netto del trattamento⁽⁶⁴⁾. Ad esempio il vissuto del "peso" quotidiano della terapia insulinica e dell'autocontrollo può essere diverso in differenti pazienti anziani rispetto ai vantaggi di un compenso metabolico migliore.

Infine è chiaro che se valori di glicata vicini a 7% si ottengono con terapie semplici come la metformina e senza effetti collaterali sono accettabili ed auspicabili.

IL PROCESSO DI DEPRESCRIZIONE IN GENERALE E NEL DIABETE

Un protocollo di deprescrizione può comprendere 5 passi: 1) valutare tutti i farmaci assunti dal paziente e la loro ragione; 2) considerare il rischio di eventi avversi nel singolo paziente per determinare l'intensità della deprescrizione necessaria; 3) valutare per ogni farmaco i benefici ed i rischi attuali e potenziali; 4) dare priorità alla deprescrizione di farmaci che abbiano il minore rapporto beneficio/ danno e la più bassa probabilità di reazioni da sospensione o ripresa di malattia; 5) stabilire un piano organico di deprescrizione e monitoraggio dei suoi effetti positivi o negativi⁽⁶⁵⁾.

Il processo deprecrittivo per la terapia antidiabetica dovrebbe necessariamente inserirsi in questo contesto e prevedere:

- la valutazione dell'aspettativa di vita del paziente (<8 anni; fra 8 e 15 anni, > 15 anni) per valutare il possibile vantaggio del buon compenso glicemico sulle complicanze microangiopatiche. I dati, ad oggi, non sostengono sufficientemente la possibilità di vantaggi sulle complicanze macroangiopatiche, nell'anziano;
- la valutazione dei possibili pericoli del compenso glicemico intensivo in relazione all'età, alla durata del diabete, al decadimento cognitivo, al tipo ed al numero di farmaci antidiabetici utilizzati, al supporto familiare;
- l'individuazione dell'obiettivo glicemico nell'ambito di HbA_{1c} fra 7.5 e 9% in relazione al rapporto rischio/beneficio ed al carico del trattamento percepito dal paziente;
- la correzione della politerapia: sospendere i farmaci più pericolosi se la HbA_{1c} in sicurezza può risalire, considerare se la stessa glicata si può mantenere con meno farmaci, considerare con estrema cautela la necessità di ridurre la HbA_{1c} intensificando la terapia⁽⁴⁶⁾.

Componenti imprescindibili del processo di deprescrizione sono una chiara e puntuale informazione del paziente e la condivisione della decisione, in considerazione del fatto che, in presenza di vantaggi terapeutici modesti, il "carico" soggettivo della terapia sul paziente assume una maggiore importanza.

In altri termini si tratta di un processo di scelta molto diverso da quello della prescrizione di insulina in caso di chetoacidosi, raccomandata dal medico con estrema decisione e poca o nulla possibilità di discussione da parte del paziente.

La condivisione implica quattro passi:

1) spiegare al paziente che esiste equivalenza clinica fra diverse ipotesi di trattamento, ma diversi pro e contro, 2) informare comunque sulle prove disponibili a favore delle diverse scelte, 3) sostenere la scelta (non delegarla al paziente!) fra le diverse ipotesi considerando le aspirazioni ed i desideri del paziente ed il suo contesto personale e sociale (stile e scelte di vita, capacità di autogestione, supporto familiare e/ o sociale, accettazione del carico terapeutico, disponibilità finanziarie), 4) infine prendere la decisione⁶⁶.

Tutto questo è indispensabile per l'effettiva ed efficace attuazione della terapia e non può essere semplificato e banalizzato. Il paziente deve comprendere che la terapia viene modificata per trattare al meglio il suo diabete, non che la cura va tralasciata e trascurata perché inutile e che non esistono più obiettivi terapeutici validi. Questo implica che l'approccio del medico deve essere puntuale e mai frettoloso.

La delicatezza e la problematicità del processo di condivisione può essere esemplificata dai risultati di una survey in cui il 96% degli intervistati ha dichiarato di desiderare di essere informato su scelte diverse e partecipare alla condivisione della terapia, ma comunque il 50% preferiva che la decisione finale fosse presa dal medico⁽⁶⁷⁾.

CONCLUSIONI

Il problema della politerapia nel paziente anziano è di rilevante importanza, nella prospettiva della salute reale dei singoli e dell'uso razionale delle risorse. L'approccio suggerito per la deintensificazione della terapia del diabete nei soggetti anziani, con pluripatologie e politrattati è in linea con l'approccio della Evidence based medicine che prevede scelte ponderate esplicite e sagge, fondate su tre punti: le migliori prove disponibili, il giudizio clinico del medico ed i desideri e le aspettative del paziente⁽⁶⁸⁾.

Nonostante i limiti delle prove disponibili è possibile un approccio razionale fondato sul rapporto fra rischi e benefici delle diverse terapie, la stima della attesa di vita dei singoli, il livello cognitivo, le preferenze del paziente, soprattutto legate alla qualità della vita. In considerazione anche delle terapie per altre patologie presenti la massima attenzione deve essere posta ad evitare le politerapie, eventualmente modulando ulteriormente gli obiettivi terapeutici.

È possibile l'applicazione di una EBM "clinica" che utilizza i dati statistici degli studi tenendo ben presenti il loro vero significato, la forza delle evidenze e l'applicabilità alle singole sottopopolazioni cui si riferiscono, senza soggettive estensioni. In questo contesto il controllo dei sintomi del diabete è l'obiettivo irrinunciabile, cui aggiungere gli obiettivi preventivi per il singolo paziente, quando esistano e diano vantaggi superiori ai rischi della terapia, valutata nella sua globalità. È questo il contributo di cultura specifica che il diabetologo può e deve dare nell'ambito dell'approccio terapeutico globale dell'anziano.

Oggi si può considerare questo lo "stato dell'arte". In futuro i progressi della genomica e di tutta la conoscenza biomedica nella prospettiva della medicina di precisione⁽⁶⁹⁾ modificheranno e miglioreranno il nostro approccio, comunque sempre rivolto a curare dei malati e non delle malattie.

PUNTI CHIAVE

- La politerapia nell'anziano è molto diffusa.
- Gli effetti indesiderati e le interazioni fra farmaci possono causare danni rilevanti.

- Gli obiettivi realistici della terapia devono sempre essere valutati in relazione alla complessità del paziente.
- La deintensificazione della terapia nell'anziano è auspicabile, anche se raramente realizzata.
- Nella deintensificazione della terapia antidiabetica occorre stabilire l'obiettivo della HbA_{1c} sulla base delle comorbidità, dell'aspettativa di vita, delle capacità cognitive del paziente, del tipo e del numero di farmaci utilizzati.
- Una accurata informazione ed educazione del paziente o di chi lo assiste alla variazione della terapia, alle sue motivazioni, ai suoi obiettivi ed una scelta condivisa motivata sono indispensabili.

COMPETING INTERESTS

The author(s) declared that no competing interests exist.

COPYRIGHT NOTICE

© 2018, The Author(s). Open access, peer-reviewed article, edited by Associazione Medici Diabetologi and published by Idelson Gnocchi (www.idelson-gnocchi.it)

BIBLIOGRAFIA

1. Olshansky SJ. Has the Rate of Human Aging Already Been Modified? *Cold Spring Harb Perspect Med* 5:1-18, 2015.
2. Cheng YJ, Imperatore G, Geiss LS et al. Secular changes in the age-specific prevalence of diabetes among US adults: 1988-2010. *Diabetes Care* 36:2690-2696, 2013.
3. Clegg A, Bates C, Young J et al. Development and validation of an electronic frailty index using routine primary care electronic health record data. *Age Ageing* 45:353-60, 2016.
4. Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of Q Mortality risk prediction algorithm to estimate short term risk of death and assess frailty: cohort study. *BMJ* 358:4208, 2017.
5. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 59:2298-307, 2016.
6. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 380:37-43, 2012.
7. Farmer C, Fenu E, O'Flynn N, Guthrie B. Clinical assessment and management of multimorbidity: summary of NICE guidance. *BMJ* 354:i4843, 2016.
8. Qato DM, Alexander GC, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau ST. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary

- supplements among older adults in the United States. *JAMA* 300:2867-78, 2008.
9. Fortin M, Lapointe L, Hudon C, Vanasse A, Ntetu AL, Maltais D. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes* 2:51, 2004.
10. Hughes LD, McMurdo MET, Guthrie B. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age Ageing* 42:62-9, 2013.
11. Saunders C, Byrne CD, Guthrie B et al. Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. External validity of randomized controlled trials of glycaemic control and vascular disease: how representative are participants? *Diabet Med* 30:300-8, 2013.
12. American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. Patient-centered care for older adults with multiple chronic conditions: a stepwise approach from the American Geriatrics Society: American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. *J Am Geriatr Soc* 60:1957-68, 2012.
13. Markovitz AA, Hofer TP, Froehlich W, Lohman SE, Caverly TJ, Susman JB, Kerr EA. An Examination of Deintensification Recommendations in Clinical Practice Guidelines: Stepping Up or Scaling Back? *JAMA Intern Med*, 2017.
14. Raghavan S, Matlock D. Diabetes Mellitus Treatment Deintensification: When Well-Controlled Diabetes Mellitus Becomes Overcontrolled. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2017.
15. McAlister FA, Youngson E, Eurich DT. Treatment Deintensification Is Uncommon in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Cohort Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2017.
16. Reeve E, Wiese MD, Hendrix I, Roberts M, Shakib S. People's attitudes, beliefs, and experiences regarding polypharmacy and willingness to deprescribe. *J Am Geriatr Soc* 61:1508-14, 2013.
17. Reeve E, To J, Hendrix I, Shakib S, Roberts MS, Wiese MD. Patient barriers to and enablers of deprescribing: asystematic review. *Drugs Aging* 30:793-807, 2013.
18. Chassin MR, Galvin RW. The urgent need to improve health care quality. Institute of Medicine National Roundtable on Health Care Quality. *JAMA* 280:1000-1005, 1998.
19. Korenstein D, Falk R, Howell EA, Bishop T, Keyhani S. Overuse of health care services in the United States: an understudied problem. *Arch Intern Med* 172:171-178, 2012.
20. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med* 175:827-834, 2015.
21. Iyer S, Naganathan V, McLachlan AJ, Le Couteur DG. Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older: a systematic review. *Drugs Aging* 25:1021-31, 2008.
22. Declercq T, Petrovic M, Azermai M et al. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD007726.pmid:23543555, 2013.
23. Raslan IA, McDonald EG, Lee TC. Missed Opportunities for Deprescription: A Teachable Moment. *JAMA Intern Med* 177:1028-1029, 2017.
24. Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, Shah ND, Lee SJ, Steinman MA. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Intern Med* 175:356-62, 2015.
25. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360:129-139, 2009.
26. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive bloodglucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2560-2572, 2008.
27. Tseng CL, Soroka O, Maney M, Aron DC, Pogach LM. Assessing potential glycemic overtreatment in persons at hypoglycemic risk. *JAMA Intern Med* 174:259-68, 2014.
28. Chuang HY, Wen YW, Chen LK, Hsiao FY. Medication appropriateness for patients with dementia approaching the end of their life. *Geriatr Gerontol* 17 (Suppl 1):65-74, 2017.
29. McAlister FA, Youngson E, Eurich DT. Treated glycosylated hemoglobin levels in individuals with diabetes mellitus vary little by health status: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 95:e3894, 2016.
30. McAlister FA, Youngson E, Eurich DT. Treatment Deintensification Is Uncommon in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Cohort Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2017.
31. Hoffmann TC, Del Mar C. Patients' expectations of the benefits and harms of treatments, screening, and tests: a systematic review. *JAMA Intern Med* 175:274-86, 2015.
32. Hoffmann TC, Del Mar C. Clinicians' Expectations of the Benefits and Harms of Treatments, Screening, and Tests: A Systematic Review. *JAMA Intern Med* 177:407-419, 2017.
33. Graves T, Hanlon JT, Schmader KE et al. Adverse events after discontinuing medications in elderly outpatients. *Arch Intern Med* 157:2205-2210, 1997.
34. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA* 294:716-724, 2005.
35. Sirovich BE, Woloshin S, Schwartz LM. Too little? Too much? Primary care physicians' views on US health care: a brief report. *Arch Intern Med* 171:1582-1585, 2011.
36. Caverly TJ, Fagerlin A, Zikmund-Fisher BJ, Kirsh S, Kullgren JT, Prenovost K, Kerr EA. Appropriate Prescribing for Patients With Diabetes at High Risk for Hypoglycemia: National Survey of Veterans Affairs Health Care Professionals. *JAMA Intern Med* 175:1994-96, 2015.
37. Grant RW, Pabon-Nau L, Ross KM, Youatt EJ, Pandiscio JC, Park ER. Diabetes oral medication initiation and intensification: patient views compared with current treatment guidelines. *Diabetes Educ* 37:78-84, 2011.
38. Pogach L, Aron D. The other side of quality improvement in diabetes for seniors: a proposal foran overtreatment glycemic measure. *Arch Intern Med* 172:1510-1512, 2012.
39. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-853, 1998.
40. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352:854-865, 1998.

41. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S et al. ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 364:818–828, 2011.
42. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2560–2572, 2008.
43. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360:129–139, 2009.
44. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.*(6):CD008143, 2011.
45. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al. Control Group Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 52:2288–2298, 2009.
46. Lipska KJ, Krumholz H, Soones T, Lee SJ. Polypharmacy in the Aging Patient: A Review of Glycemic Control in Older Adults with Type 2 Diabetes. *JAMA* 315:1034–45, 2016.
47. Miller ME, Williamson JD, Gerstein HC et al. ACCORD Investigators. Effects of randomization to intensive glucose control on adverse events, cardiovascular disease, and mortality in older versus younger adults in the ACCORD Trial. *Diabetes Care* 37:634–643, 2014.
48. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:1577–1589, 2008.
49. Gerstein HC, Miller ME, Ismail-Beigi F et al. ACCORD Study Group. Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease: analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial. *Lancet* 384:1936–, 2014.
50. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL et al. VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 372:2197–2206, 2015.
51. Zoungas S, Chalmers J, Neal B et al. ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 371:1392–1406, 2014.
52. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, Erpeldinger S, Wright JM, Gueyffier F, Cornu C. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 343: d4169, 2011.
53. Investigators OT. ORIGIN Trial Investigators. Predictors of nonsevere and severe hypoglycemia during glucose-lowering treatment with insulin glargine or standard drugs in the ORIGIN trial. *Diabetes Care* 38:22–28, 2015.
54. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N et al. Consensus Development Conference on Diabetes and Older Adults. Diabetes in older adults: a consensus report. *J Am Geriatr Soc* 60:2342–2356, 2012.
55. Vijan S, Hofer TP, Hayward RA. Estimated benefits of glycemic control in microvascular complications in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 127:788–795, 1997.
56. Bloomgarden ZT, Dodis R, Viscoli CM, Holmboe ES, Inzucchi SE. Lower baseline glycemia reduces apparent oral agent glucose-lowering efficacy: a meta-regression analysis. *Diabetes Care* 29:2137–2139, 2006.
57. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weightgain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 303:1410–1418, 2010.
58. Timbie JW, Hayward RA, Vijan S. Diminishing efficacy of combination therapy, response-heterogeneity, and treatment intolerance limit the attainability of tight risk factor control in patients with diabetes. *Health Serv Res* 45:437–456, 2010.
59. Field TS, Gurwitz JH, Harrold LR et al. Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. *J Am Geriatr Soc* 52:1349–1354, 2004.
60. Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf* 30:911–918, 2007.
61. Kojima G, Bell C, Tamura B et al. Reducing cost by reducing polypharmacy: the polypharmacy outcomes project. *J Am Med Dir Assoc* 13:818.e11–818.e15, 2012.
62. Stoehr GP, Lu SY, Lavery L et al. Factors associated with adherence to medication regimens in older primary care patients: the Steel Valley-Seniors Survey. *Am J Geriatr Pharmacother* 6:255–263, 2008.
63. Vijan S, Hayward RA, Ronis DL, Hofer TP. Brief report: the burden of diabetes therapy: implications for the design of effective patient-centered treatment regimens. *J Gen Intern Med* 20:479–482, 2005.
64. Vijan S, Sussman JB, Yudkin JS, Hayward RA. Effect of patients' risks and preferences on health gains with plasma glucose level lowering in type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 174:1227–1234, 2014.
65. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med* 175:827–34, 2015.
66. Makam AN, Nguyen OK. An Evidence-Based Medicine Approach to Antihyperglycemic Therapy in Diabetes Mellitus to Overcome Overtreatment. *Circulation* 135:180–195, 2017.
67. Levinson W, Kao A, Kuby A, Thisted RA. Not all patients want to participate in decision making. A national study of public preferences. *J Gen Intern Med* 20:531–535, 2005.
68. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 312:71–72, 1996.
69. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 372:793–795, 2015.